

11217
26

lej.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Hospital de Gineco-obstetricia No. 3
Centro Médico "La Raza"

EPILEPSIA Y EMBARAZO

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título en la Especialidad de:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

presenta

DRA. MARISELA DIAZ CERVANTES



México, D.

**TESIS CON
LIBRO DE ORIGEN**

1986



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

| | PAGINA |
|--|--------|
| I. INTRODUCCION | 2 |
| II. CLASIFICACION | 3 |
| III. CUADRO CLINICO | 6 |
| IV. FACTORES ETIOLOGICOS | 7 |
| V. EFECTOS DE LA EPILEPSIA SOBRE EL EMBARAZO | 8 |
| VI. FARMACOS EMPLEADOS PARA EL CONTROL DE LAS CRISIS CON VULSIVAS DURANTE EL EMBARAZO Y SUS EFECTOS SOBRE EL- PRODUCTO | 9 |
| VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 12 |
| VIII. MATERIAL Y METODO | 13 |
| IX. RESULTADOS | 14 |
| X. DISCUSION | 22 |
| XI. CONCLUSIONES | 25 |
| XII. BIBLIOGRAFIA | 26 |

I. INTRODUCCION.

La epilepsia es el trastorno neurológico preexistente más común encontrado por obstetras.

Es una enfermedad muy antigua de la que se sabe poco y de la que muchas veces se tiene información inadecuada.

El término epilepsia proviene del latín *Epilam Baneim* que significa sorprender, sobrecoger (7).

La epilepsia puede ser definida como la manifestación clínica de un síndrome cerebral que puede cursar con alteraciones motoras, sensitivas, sensoriales, vegetativas, psíquicas y/o del estado de alerta; con la característica fundamental de ser de aparición súbita, recurrente y estereotipada, debido a las descargas paroxísticas anormales de un grupo de neuronas.

Su frecuencia en la población general de México se desconoce por carecer de estudios estadísticos precisos. Sin embargo, se considera que su frecuencia es intermedia entre la de Estados Unidos que oscilan del 0.5 al 1.0% y la de Inglaterra que es de 0.2 al 1.0%, cifras que se incrementan al considerar que la frecuencia de la cisticercosis y Tb cerebral en México es del 3.4% y 6.45%, respectivamente según estudio realizado en 55 mil pacientes atendidos hasta 1978 por el Instituto Nacional de Neurología.

El embarazo puede crear problemas en el control de la epilepsia y en un intento por mantener este control, la medicación requerida puede poner en peligro la gestación (1). En -

(2)

El pasado, tales problemas han sido muy enfatizados creando la impresión de que cuando la epilepsia complica la gestación lo más probable es que tenga un pobre pronóstico (2).

La frecuencia de esta asociación es de 1 por cada 200 embarazos, que corresponde a 0.3% a 0.5%.

Svigos en 1984, reportó un estudio de 75 mujeres epilépticas embarazadas en el que encontró un deterioro en el control de la epilepsia en 24% de las pacientes; las complicaciones obstétricas estadísticamente significativas fueron anemia, trabajo de parto prematuro, ruptura prematura de membranas y hemorragia postparto; hubo un incremento de 2.5 veces en la incidencia de anomalías congénitas, un aumento en las dificultades para la alimentación y una reducida incidencia de ictericia (1).

Por otro lado, Guzman y Coeto en 1984 reportaron un estudio de 32 pacientes epilépticas embarazadas en el que el fármaco anticonvulsivo más comunmente utilizado fue DFH; 15 de estas pacientes presentaron crisis convulsivas principalmente durante el segundo trimestre, no hubo anomalías congénitas (11).

Estos autores asociaron la ausencia de anomalías congénitas al empleo de medicamentos a dosis bajas señalando que es necesario ciertas dosis para que las malformaciones se presenten. La dosis probable es de 30 mg/Kg. de peso para la DFH.

El presente trabajo se llevó a cabo en un intento de conocer la evolución del embarazo con las diferentes drogas anticonvulsivas y su repercusión en el producto.

II. CLASIFICACION.

El primer paso para un tratamiento antiepiléptico eficaz es identificar el tipo clínico de la crisis; por lo que es necesario utilizar el sistema de la Liga Internacional Contra La Epilepsia (LICE) concluida en 1981 con bases clínicas y electroencefalográficas.

I. CRISIS PARCIALES (focales o locales)

II. CRISIS GENERALIZADAS (convulsivas o no)

III. CRISIS NO CLASIFICABLES

IV. OTRAS

I. CRISIS PARCIALES.

A. Crisis parciales simples

B. Crisis parciales complejas

C. Crisis parciales que secundariamente se generalizan

A. CRISIS PARCIALES SIMPLES.

A1. Signos motores

A2. Síntomas somatosensitivos o sensoriales especiales

A3. Síntomas o signos automáticos

A4. Síntomas psíquicos

B. CRISIS PARCIALES COMPLEJAS.

B1. Principian con crisis simples y van -

seguidas con pérdida del conocimiento.

B2. Con pérdida del conocimiento desde su inicio.

C. CRISIS PARCIALES QUE SECUNDARIAMENTE SE GENERALIZAN.

C1. Crisis parciales simples

A. Que se generalizan

C2. Crisis parciales complejas

B. Que se generalizan

C3. Crisis parciales simples que evolucionan hasta el tipo complejo y luego se generalizan.

II. CRISIS GENERALIZADAS.

A. Crisis de ausencia

B. Crisis mioclónicas

A. CRISIS DE AUSENCIA.

a) Únicamente pérdida del conocimiento

b) Con componente clónico moderado

c) Con componente atónico

d) Con automatismo

e) Con componente autonómico

B. CRISIS MIOCLONICAS.

a) Contracciones mioclónicas aisladas o generalizadas

b) Crisis tónicas

(5)

- c) Crisis clónicas
- d) Crisis toniclónicas
- e) Crisis atónicas

III. CRISIS EPILEPTICAS NO CLASIFICABLES.

IV. OTRAS.

III. CUADRO CLINICO.

- a) Aura
- b) Convulsiones (tonicoclónicas)
- c) Sialorrea
- d) Babinski
- e) Relajación de esfínteres
- f) Amnesia
- g) Ausencia
- h) Automatismo
- i) Fuga
- j) Trastornos sensoriales, motor y visceral
- k) Cansancio

IV. FACTORES ETIOLOGICOS.

El mecanismo fisiopatológico de las convulsiones no está aún bien definido y puede aparecer bajo condiciones patológicas muy variadas, se dice que puede ser un acumulo de energía en las células piramidales de la corteza motriz que se descargan en determinado tiempo (7).

Las convulsiones generalizadas tienen su origen subcortical en estructuras diencefálicas de donde irradian a todo el cerebro.

Otros sostienen que las convulsiones se deben no a la excitabilidad de las células corticales sino a la inhibición de las mismas que suprimen la influencia reguladora. El punto de origen puede estar en el centroencéfalo, tálamo óptico que podría originar la pérdida del conocimiento; y los factores que pueden condicionarlo son:

1. Sustancias tóxicas; alcohol, thiner, éter, etc.
2. Procesos tumorales y exudados meningeos.
3. Cambios metabólicos y circulatorios; uremia, hipocalcemia, edema, hipertensión y toxemia.
4. Fármacos a dosis elevadas; estimulantes
5. Factores infecciosos y parasitarios; cisticercosis, Tb.
6. Enfermedades degenerativas; Enfermedad de Pick.
7. Traumatismos.

V. EFECTOS DE LA EPILEPSIA SOBRE EL EMBARAZO.

Los efectos sobre el embarazo son debidos primordialmente al empleo de medicamentos y no en si a la epilepsia per se, - encontrando principalmente:

1. **ANEMIA.** Por deficiencia y acción competitiva de los anti - convulsivantes con el ácido fólico.
2. **PARTO PREMATURO Y RETRASO EN EL CRECIMIENTO.** Por disminución en la circulación maternofoetal y por lo tanto en la - oxigenación.
3. **HEMORRAGIAS.** Por trastornos degradantes de la vitamina K, - existiendo a su vez aceleración enzimática hepática.
4. **DISMINUCION DE LA ICTERICIA NEONATAL.** Por la aceleración - enzimática hepática (3).

VI. FARMACOS EMPLEADOS PARA EL CONTROL DE LAS CRISIS CONVULSIVAS DURANTE EL EMBARAZO Y SUS EFECTOS SOBRE EL PRODUCTO.

Incluye una amplia gamma de fármacos de los cuales tenemos:

Del grupo de los barbitúricos:

FENOBARBITAL. Tiene su acción sobre las crisis parciales simples a dosis de 100 a 300 mg. con eliminación hepática y renal en un 95%.

PRIMIDONA. Su acción es sobre crisis parciales simples y complejas a dosis de 750 mg. a 1 g. con eliminación hepática y renal en un 40%.

Del grupo de las benzodiazepinas:

DIAZEPAN. Tiene una acción ansiolítica sobre las crisis en general a dosis de 10 a 50 mg. con eliminación hepática y renal en un 40%.

CARBAMAZEPINA. Su acción es sobre crisis parciales y complejas a dosis de 10 a 20 mg. con eliminación hepática en un 50%.

Del grupo de las hidantoínas:

DIFENILHIDANTOINA. Su acción es sobre crisis generalizadas a dosis de 300 a 600 mg. con eliminación hepática y renal en un 50%.

Del grupo del ácido N-Dipropilacético:

ATEMPERATOR. Su acción sobre crisis generalizadas a dosis de 800 mg. con eliminación hepática y renal en un 40%.

Del grupo de las Oxazolidonas:

TRIMETADIONA. Su acción es sobre crisis parciales a dosis de 800 mg. con eliminación hepática en un 50%.

Todos ellos con un buen control de las crisis convulsivas, se recomiendan concentraciones séricas de 10 a 20 mcg./ml. - mensualmente. Sin embargo, algunos autores han visto la asociación con un incremento en la frecuencia de malformaciones congénitas, ya que todos estos medicamentos atraviesan la barrera placentaria, mencionandose en especial al síndrome de la trimetadiona y el síndrome de la difenilhidantoína (5,8).

SINDROME DE LA TRIMETADIONA.

Las características clínicas incluyen; retardo en el desarrollo, dislalia, ojos sombreados, epicanto, implantación baja de las orejas con helix doblado hacia adelante, anomalías en el paladar y dientes irregulares. Algunas anomalías adicionales incluyen, retardo en el crecimiento intrauterino, estatura corta, microcefalia, anomalías oculares tales como estrabismo y miopía, anomalías cardíacas, hipospadias, hernia inguinal y pliegue simiano (6). Fotografía 1

SINDROME DE LA DIFENILHIDANTOINA.

Consiste en un amplio patrón de anormalidades multisistémicas, incluyendo anormalidades craneofaciales, hipoplasia digital y ungueal, deficiencia en el patrón de crecimiento prenatal con retraso mental. Este patrón alterado de morfogénesis es distinto de otros de ordenes reconocidos incluyendo el síndrome de trimetadiona. Fotografía 2

Dentro de las anormalidades craneofaciales se mencionan - nariz corta con puente nasal bajo, hipertelorismo, pliegues epicánticos, ptosis palpebral, estrabismo, orejas con implan-

tación baja, boca amplia, labios prominentes, paladar hendido y fontanelas amplias. Fotografías 3 y 4.

A nivel de las extremidades hipoplasia de uñas y falanges distales, pliegues palmares anormales y cinco o más arcos digitales.

Las anomalías en el crecimiento y desarrollo con deficiencia motora y mental, microcefalia y alteraciones en el crecimiento prenatal y postnatal; asimismo se mencionan otras anomalías menos frecuentes como son: cuello corto o alado con implantación baja de pelo el cual es grueso, pezones hipoplásicos muy separados, anomalías costales, esternales y espinales, hernias e hipospadias (5,8). Fotografía 5.

Todas estas malformaciones que no han sido constantes a lo largo de los reportes obtenidos de la literatura mundial han condicionado la inquietud de obtener una verdadera casuística que relacione a la epilepsia y el manejo de las drogas anti convulsivas con la presencia de malformaciones congénitas.

Fotografía 6.



Fotografia 1



Fotografia 2



Fotografia 3



Fotografia 4



Fotografia 5



Fotografia 6

VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a que en nuestra unidad se manejan este tipo de padecimientos creemos conveniente saber la evolución del embarazo, cual droga anticonvulsivante controla mejor las crisis convulsivas y valorar cual tiene algún efecto sobre el producto, formulando la siguiente hipótesis:

H1. Algunas drogas anticonvulsivas controlan mejor las crisis epilépticas durante el embarazo sin tener repercusiones sobre el producto.

H0. Todas las drogas anticonvulsivas controlan igual las crisis epilépticas durante el embarazo y no tienen efectos sobre el producto.

VIII. MATERIAL Y METODO.

MATERIAL.

Se analizaron todos los expedientes de las pacientes con diagnóstico de epilepsia y embarazo manejadas en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del Centro Médico " La Raza ", en el período de Enero de 1985 a Octubre de 1986.

METODO.

A cada expediente se le investigó:

1. Edad
2. Número de gestaciones
3. Tipo de medicamentos
4. Tiempo de ingesta de medicamentos
5. Dosis
6. Evolución del embarazo
7. Tipo de resolución
8. Condiciones del producto al nacer
9. Condiciones de la madre al egreso

IX. RESULTADOS.

El rango de edad fluctuó entre 16 a 37 años con una media de 25.4

| EDAD | |
|-------------|-----------------|
| RANGO ----- | Mínimo 16 años |
| | Máximo 37 años |
| | Media 25.4 años |

Cuadro 1.

En relación a la paridad 13 eran primigestas y 12 con 2 y-3 embarazos y 5 con 4 más.

| PARIDAD | |
|-----------------|--------------|
| GI ----- | 13 pacientes |
| GII y III ----- | 12 pacientes |
| GIV ó más ----- | 5 pacientes |

Cuadro 2.

El tipo de epilepsia fue catalogada en un gran porcentaje como crisis parciales complejas tipo B1 ó B2 que corresponden a lo que anteriormente se conocía como "Gran Mal". Encontrándose en este estudio 16 catalogadas como B2 y 14 catalogadas como B1.

| TIPO DE EPILEPSIA | |
|-------------------------------------|--------------|
| CRISIS PARCIALES COMPLEJAS B2 ----- | 16 pacientes |
| CRISIS PARCIALES COMPLEJAS B1 ----- | 14 pacientes |

Cuadro 3.

El tiempo de la enfermedad reporta un rango mínimo de 3 años y máximo de 26 con una media de 12.6 años.

| TIEMPO DE LA ENFERMEDAD | |
|-------------------------|-----------------|
| RANGO ----- | Máximo 26 años |
| | Mínimo 3 años |
| | Media 12.6 años |

Cuadro 4

| FENOBARBITAL | |
|---------------------|-----------------------|
| RANGO ----- | Máximo 17 años |
| | Mínimo 1 año |
| | Media 7.7 años |

Cuadro 9

| DIAZEPAM | |
|---|-----------------------|
| RANGO ----- | Máximo 10 años |
| | Mínimo 5 años |
| | Media 2.5 años |
| OTROS: Tomas irregulares ó dosis únicas. | |

Cuadro 10

La edad de gestación tuvo una media de 37.4 semanas lo que traduce que este tipo de enfermedad no afecta el curso del embarazo.

El tiempo de ingesta de los medicamentos tiene una media muy semejante, siendo para la DFH 8.3 años, para la carbamazepina- 8.9 años y para el fenobarbital 7.7 años, siendo el uso del diazepam y otros medicamentos muy irregular o como dosis única para yugular las crisis convulsivas.

| DFH | |
|-------------|----------------|
| RANGO ----- | Máximo 25 años |
| | Mínimo 2 años |
| | Media 8.3 años |

Cuadro 7

| CARBAMAZEPINA | |
|---------------|----------------|
| RANGO ----- | Máximo 25 años |
| | Mínimo 2 años |
| | Media 8.9 años |

Cuadro 8

El tipo de medicamento empleado con mayor frecuencia fue - la difenilhidantoina, que prácticamente se usó en el 90% de - los casos (27 pacientes) siguiendo en orden de frecuencia la- carbamazepina que se usó en un 60% de los casos (19 pacientes) el fenobarbital que se usó en el 2% de los casos (7 pacientes) así como el diazepam que se empleo en 6 pacientes. Otros medi- camentos como el ácido N-Dipropilacético, la primidona y el - clonazepam sólo se usaron en casos aislados.

| TIPO DE MEDICAMENTOS | |
|-----------------------------|--------------|
| Difenilhidantoina ----- | 27 pacientes |
| Carbamazepina ----- | 19 pacientes |
| Fenobarbital ----- | 7 pacientes |
| Diazepam ----- | 6 pacientes |
| Ac. N-Dipropilacético ----- | 2 pacientes |
| Primidona ----- | 1 paciente |
| Clonazepam ----- | 1 paciente |

Cuadro 5

| CANTIDAD DE MEDICAMENTOS | |
|----------------------------|--------------|
| 1 Medicamento ----- | 8 pacientes |
| 2 Medicamentos ----- | 14 pacientes |
| 3 ó más Medicamentos ----- | 8 pacientes |

Cuadro 6

| EDAD GESTACIONAL | |
|------------------|--------------------|
| RANGO ----- | Máximo 42 semanas |
| | Mínimo 22 semanas |
| | Media 37.4 semanas |

Cuadro 11

La resolución de estos embarazos ocurrieron por parto 24 y 6 por cesárea.

| TIPO DE RESOLUCION | |
|--------------------|----|
| PARTOS ----- | 24 |
| CESAREAS ----- | 6 |

Cuadro 12

Las complicaciones que se presentaron en el puerperio por orden de frecuencia fueron; la anemia en el 33% de los casos, la hipotonía uterina en el 16% y la hipertensión en el 16% de ellas.

| COMPLICACIONES | |
|--------------------|--------------|
| ANEMIA ----- | 10 pacientes |
| HIPOTONIA ----- | 5 pacientes |
| HIPERTENSION ----- | 5 pacientes |

Cuadro 13

El peso de los productos obtuvo una media de 2 700 g. que está en relación con la edad gestacional.

| PESO DE LOS PRODUCTOS | |
|-----------------------|-----------------|
| RANGO ----- | Máximo 3 750 g. |
| | Mínimo 600 g. |
| | Media 2 722 g. |

Cuadro 14

El 93.3% de estos productos nacieron vivos ocurriendo un porcentaje de 6.6% de óbitos.

| CONDICIONES DEL PRODUCTO R. N. | |
|--------------------------------|-------|
| NACIDOS VIVOS ----- | 28 |
| OBITOS ----- | 2 |
| PORCENTAJE ----- | 6.66% |

Cuadro 15

Se encontraron malformaciones en 4 de los 30 embarazos, lo cual corresponde a un porcentaje de 13.3%, siendo 2 con malformaciones mayores y 2 con menores.

Dentro de los productos con malformaciones menores la criptorquidia fue la malformación predominante. Las malformaciones mayores fueron un recién nacido con labio leporino y paladar hendido y otro con malformaciones múltiples.

Llama la atención que los 4 productos con malformaciones - tanto mayores como menores estuvieron sometidos a DFH.

| PRESENCIA DE MALFORMACIONES | |
|-----------------------------|---|
| MENORES ----- | 2 criptorquidia |
| MAYORES ----- | 2 labio leporino y paladar hendido- múltiples |

Cuadro 16

X. D I S C U S I O N.

La epilepsia es la enfermedad neurológica más frecuente - asociada al embarazo; su frecuencia en este estudio fue de - 0.15% en comparación con el 0.14% reportado en la literatura mundial.

La media de edad fue de 25.4 años que es congruente con - la edad reproductiva de la mujer.

La gran mayoría de las pacientes eran primigestas y otro- gran porcentaje de ellas tenían 2 ó 3 hijos esto puede expli- carse porque una gran proporción de nuestra población emplea métodos de control de la fertilidad, además de que la edad - en que tienen el primer hijo es generalmente después de los- 20 años.

En general, existe un predominio de las crisis parciales- complejas tipo B1 ó B2 , que de acuerdo a la clasificación - anterior correspondería al conocido gran mal.

El tiempo de la enfermedad reporta una media de 12.6 años lo cual traduce que este tipo de padecimiento es crónico de- larga evolución y se presentó en la segunda década de la vi- da.

Existió un predominio en el empleo de 2 tipos de medica- mentos; primero la DPH que se usó en el 90% de los casos y - segundo la carbamazepina que se usó en el 60% de ellos. Los- otros medicamentos se emplearon en menor proporción y algu- nos de ellos sólo para yugular las crisis agudas.

El tiempo en el uso de los medicamentos como era de espe- rarse también fue prolongado con medias muy semejantes, como

lo fue de 8.3 años para la DFH, y 8.9 años para la carbamazepina, siendo 7.7 años para el fenobarbital, que están de acuerdo con las medias en el tiempo de evolución de la enfermedad.

La edad de gestación con una media de 37.4 semanas comprobó que la mayoría de estos embarazos llegaron a término y que la enfermedad no influye con la evolución del mismo.

La resolución de estos embarazos tiene un predominio de partos lo que indica que este padecimiento no afecta la evolución obstétrica de los mismos. Sin embargo, se presentan algunas complicaciones en el puerperio como fue la hipotonía uterina, con la consecuente anemia y la hipertensión que se observó en ellas en el 16% de los casos, esto probablemente se halla visto, debido a que los casos de preeclampsia son atendidos con mayor frecuencia en nuestra unidad por ser una unidad de concentración.

El peso de los productos con una media de 2 722 g. confirma que la enfermedad no afecta el crecimiento ni el desarrollo fetal.

El porcentaje de nacidos vivos y óbitos se encuentra dentro de lo normal para este tipo de Hospital de concentración en donde se tiene un promedio de 4.22% de óbitos.

Se encontraron 4 malformaciones en los 30 embarazos que representa el 13.3% siendo prácticamente igual al 13.8% reportado en la literatura mundial.

En relación a la presencia de malformaciones y empleo de medicamentos se observó una predisposición a desarrollar malformaciones congénitas cuando se emplea de DFH con un riesgo

relativo del .148% y de 0.105 cuando se emplea la carbamazepina que al comparar dichos riesgos por medio de la X2 se comprobó que el riesgo es mucho mayor para la DFH; reportándose una X2 de 8.6 que con un grado de libertad de un p menor de 0.001 lo cual sí es significativo y apoya la hipótesis alternativa de este estudio. Lo que significa que algunas drogas controlan mejor las crisis epilépticas sin tener repercusiones sobre el producto como en este caso lo fue la carbamazepina.

XI. CONCLUSIONES.

1. La epilepsia es la enfermedad neurológica más frecuentemente asociada al embarazo.
2. Es de larga evolución y requiere tratamiento de por vida.
3. No afecta la evolución gestacional respecto a su duración.
4. No afecta el crecimiento y desarrollo fetales.
5. No afecta la resolución obstétrica del embarazo.
6. Los medicamentos más empleados son la DFH y la carbamazepina.
7. Se asocia con mayor frecuencia la presencia de malformaciones congénitas con la ingestión de DFH.
8. El riesgo relativo de malformaciones es de 0.148% con el - uso de DFH y del 0.105% para la carbamazepina.

XII. B I B L I O G R A F I A.

1. Svigos, J. M. : Epilepsy and Pregnancy. Aust. N. Z. J. Obset
tet. Gynaec. 24:182, 1984.
2. Glasgow, G. : Pregnancy and epilepsy: should anticonvulsant
drugs be continued?. Editorial Curr. Therap. Jan. II: 13,-
1980.
3. Eadie, M. J. : Epilepsy in pregnancy: The need for effectiv
e treatment. Editorial Curr. Therap. Apr. II:13, 1979.
4. Gilligan, B. : Epilepsy: Common dilemmas in treatment. Curr.
Therap. 29-35, Dec. 1981.
5. Hanson, J. W. and Smith, S. W. : The fetal hydantoin syndrom
e. J. Ped. 87: 285, 1975.
6. Hanson, J. W. : Fetal hydantoin syndrome. Teratology. 13:-
185, 1976.
7. Historia natural de la epilepsia. Rev. Fac. Med. U.N.A.M.-
18:2, 1975.
8. Monson, R.R. et al. : Diphenylhydantoin and selected congen
ital malformation. New. Eng. J. Med. 289:1049, 1973.
9. Speidel, B. D. and Meadow, S. R. : Maternal epilepsy and -
abnormalities of the fetus and newborn. Lancet. 2:839, 1972.
10. Anderson, R. C. : Cardiac defects in children of mothers-
receiving anticonvulsants during pregnancy. J. Ped. 89:318,
1976.