

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 18

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

NEURODESARROLLO EN LOS HIJOS DE MADRES
EPILEPTICAS HASTA LOS 2 AÑOS DE EDAD.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA

P R E S E N T A

DR. JESUS RAMIREZ DOMINGUEZ

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

TUTOR DEL TUTOR PROF. DR. JORGE IBARRA-PUIG.
PROF. DEL TUTOR DR. MOISES MORALES SUAREZ.
DIRECCION DE ENSEÑANZA



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

275422



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES Y A MIS HERMANOS

Por su apoyo y cariño a lo largo de toda mi vida.

A LOS DOCTORES:

**LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA
SAUL GARZA MORALES
JORGE IBARRA PUIG**

Por su valiosa y desinteresada ayuda en la elaboración de éste trabajo.

AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

Por brindarme la oportunidad de aprender Neonatología

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	8
CLASIFICACION DEL ESTUDIO	9
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	15
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFIA	29
CUADROS	37

RESUMEN

Las drogas anticonvulsivas tomadas por las mujeres epilèpticas embarazadas son conocidas como teratògenos humanos (6-12). La teratogenicidad puede expresarse asi mismo como una malformaciòn visible al nacimiento de diferente magnitud, desde malformaciones mayores hasta malformaciones menores que incluyen sindromes dismòrficos atribuidos a anticonvulsivos especificos utilizados por las mujeres embarazadas con epilepsia (6-11,13-18). La teratogenicidad de las drogas antiepilepticas tambièn se puede expresar como una anomalìa funcional del cerebro, la cual se manifiesta en la infancia y la niñez con alteraciones del neurodesarrollo e inteligencia (13,38-46, 49).

En el presente estudio se realizò la evaluaciòn del neurodesarrollo de los hijos de madres epilèpticas pertenecientes a un programa de seguimiento pediàtrico hasta los 2 años de edad, asi mismo se evaluaron las características al nacimiento y evaluaciòn del desarrollo fisico hasta los 2 años.

Se estudiaron en total 75 pacientes hijos de madre epilèptica. Se detectò una frecuencia proporcional de .08 de pacientes con retraso en el crecimiento intrauterino y una proporción de .15 de pacientes con perimetro cefàlico por debajo de la percentila 10, con tendencia a normalizarse en el primer año de vida. Se encontrò una frecuencia de dismorfias menores de

.09 sin detectarse dismorfias mayores. En la valoración neurológica de Amiel Tison se encontró una proporción de .43 de pacientes con alteración en el transcurso del primer año de edad, con tendencia a la normalización en la mayoría de los pacientes hacia los 2 años de edad. En la valoración neuroconductual del lactante la frecuencia de alteraciones en el primer año fué de .13 con normalización hacia los 2 años de edad en casi el total de los pacientes. No se encontró diferencia significativa entre pacientes expuestos y no expuestos a drogas anticonvulsivas en éstas 2 valoraciones. La valoración psicológica de Bayley se reportó anormal en proporción de .10 para la prueba psicomotriz y .12 para la prueba mental. Se encontró una frecuencia de retraso en el lenguaje de .15. Tanto en la prueba mental de Bayley como en la evaluación del lenguaje el grupo de pacientes no expuesto a anticonvulsivos fué el mas afectado, con una diferencia significativa.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes durante la gestación con reportes de 0.5-1% en mujeres en edad reproductiva (1-4). Sin embargo, más del 90% de mujeres epilépticas bajo tratamiento con drogas anticonvulsivas pueden esperar resultados maternos y neonatales favorables (5).

Las drogas anticonvulsivas tomadas por las mujeres embarazadas son conocidas como teratógenos humanos (6-12). La teratogenicidad puede expresarse así mismo como una malformación visible al nacimiento de diferente magnitud, desde malformaciones mayores tales como defectos de cierre de tubo neural, enfermedades cardíacas congénitas, labio y paladar hendido e hipospadias, todas ellas asociadas con los principales anticonvulsivos conocidos y utilizados en el embarazo (11), hasta malformaciones menores que incluyen síndromes dismórficos atribuidos a anticonvulsivos específicos utilizados como monoterapia en mujeres embarazadas con epilepsia (6-11,13-18).

De esta manera se ha propuesto por varios autores síndromes para cada droga anticonvulsiva. El síndrome fetal a hidantoína fue el primero en describirse e incluye principalmente alteraciones craneofaciales y de extremidades, principalmente superiores

(7,13,19). Efectos controvertidos mencionados son retraso en el crecimiento intrauterino y en el desarrollo psicomotor entre los mas importantes (20).

Tambièn se hà propuesto un síndrome fetal por fenobarbital que incluye malformaciones esqueléticas periféricas y faciales similares a las descritas para fenitoina (17,21), así como posible retraso en el desarrollo posterior (22). Adicionalmente, el uso de fenobarbital puede producir síntomas de supresión por barbitúricos al nacimiento (23).

El ácido valproico en el embarazo está asociado con un riesgo de 1-5% de defectos del tubo neural dependiendo de la dosis (24, 28). Los defectos cardiacos, hendiduras orofaciales y anomalías genitourinarias tienen una frecuencia incierta (25). Otras malformaciones menores incluyen las craneofaciales descritas para fenitoina y otras mas (14,26,27).

La exposición in utero a carbamazepina aumenta el riesgo de defectos del tubo neural en 0.5-1% (29-30). Se hà descrito un patròn de malformaciones menores similares al visto con fenitoina, incluyendo microcefalia y retraso en el desarrollo (16,29-31).

La incidencia de malformaciones congénitas en descendientes de madres que toman drogas anticonvulsivas va de un rango de 4-11%, incrementandose el riesgo con el uso de politerapia (3,11,28,32-37).

La teratogenicidad de las drogas antiepilépticas tambièn se puede expresar como una anomalía funcional del cerebro, la cual se manifiesta en la infancia y la niñez con

alteraciones del neurodesarrollo e inteligencia. Retraso en el desarrollo mental y motor, inteligencia subnormal y parálisis cerebral se han observado frecuentemente en niños expuestos in utero a drogas antiepilépticas (38,39).

Se ha estudiado por algunos autores el riesgo de factores genéticos, neurobiológicos, teratogénicos y psicosociales en el neurodesarrollo de hijos de madres epilépticas. Se observaron puntuaciones más bajas en un largo número de pruebas psicológicas en los niños expuestos in utero a drogas anticonvulsivas con respecto a sus controles, no se observó diferencia en el grupo de niños de madres epilépticas sin tratamiento ni en los hijos de padres epilépticos con respecto a sus controles. La exposición a politerapia también tuvo más efecto deletéreo en las pruebas, las cuales incluyeron escalas de madurez mental, habilidad psicolingüística, escala de inteligencia, percepción visual y escala motora(40,41). Los mismos autores encontraron en un estudio posterior con grupos de niños expuestos a un solo fármaco (fenitoina, fenobarbital o ácido valproico), que los expuestos a ácido valproico fueron los más comprometidos con respecto a disfunción cerebral tanto al nacimiento como en el seguimiento a largo plazo(42).

Otros autores mencionan igualmente múltiples alteraciones intelectuales y psicomotoras en los niños expuestos in utero a las drogas mencionadas, las cuales tienden a normalizarse entre el cuarto y quinto año de vida (13,43,44).

En México solo hay un estudio conocido sobre el neurodesarrollo de los hijos de madre epiléptica el cual se realizó en el primer año de vida (49), encontrando alteraciones en Amiel Tison en proporción de .08 de los pacientes hasta los 6 meses y .07 hasta el año de edad. Reportó alteraciones en la valoración neuroconductual hasta en .11. La valoración psicológica se realizó en pocos pacientes de la muestra y la valoración de potenciales evocados reporta alteraciones en proporción de .04 de los pacientes evaluados.

En el presente estudio se realiza un análisis de las alteraciones presentadas en el desarrollo neurológico y psicológico de hijos de madres epilépticas en los dos primeros años de vida, los cuales fueron evaluados en el Departamento de Seguimiento Pediátrico y en el Departamento de Neurología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología, utilizando para ello varias escalas de evaluación del neurodesarrollo e inteligencia, las cuales se aplican en forma habitual a todos los niños pertenecientes al Programa de seguimiento pediátrico(45-48). Así mismo se evaluó el crecimiento y desarrollo físico en el servicio de Crecimiento y desarrollo en los dos primeros años de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente existen múltiples interrogantes sobre la asociación de epilepsia y embarazo y en particular la repercusión de la epilepsia y su tratamiento sobre el feto y sobre el neurodesarrollo posterior al nacimiento en hijos de madres con epilepsia.

En México existen pocos estudios al respecto (49) por lo que surge la necesidad de evaluar objetivamente los efectos de esta asociación y contribuir al conocimiento y mejor control en este grupo de pacientes.

JUSTIFICACION

En nuestro medio aún no se conoce con certeza el efecto de la epilepsia y su tratamiento en mujeres embarazadas sobre el crecimiento y neurodesarrollo de los niños expuestos in utero a drogas anticonvulsivas y a la epilepsia materna per se.

OBJETIVO

Evaluar el desarrollo neuropsicológico y antropométrico en los dos primeros años de vida en niños hijos de madres epilépticas detectadas y tratadas multidisciplinariamente en el Instituto Nacional de Perinatología.

CLASIFICACION DEL ESTUDIO

- Replicativo
- No experimental
- Prospectivo
- Longitudinal
- Estudio de población
- Descriptivo

MATERIAL Y METODOS

POBLACION:

Todos los hijos de madres epilèpticas nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología.

MUESTRA:

Los hijos de madres epilèpticas que pertenecen al Programa de Seguimiento Pediàtrico del Instituto Nacional de Perinatología y que tengan seguimiento regular por lo menos hasta los dos años de edad.

SELECCION DE PACIENTES.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Ser hijo de madre con diagnóstico de epilepsia establecido en la clínica de epilepsia del Instituto Nacional de Perinatología.
- Haber nacido en el Instituto Nacional de Perinatología.
- Pertenecer al Programa de Seguimiento Pediàtrico del Instituto Nacional de Perinatología.
- Tener valoración regular por todos los servicios que componen el Departamento de Seguimiento Pediàtrico hasta los dos años de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Niños hijos de madres con enfermedad cromosómica o síndrome genético no asociado a epilepsia y su tratamiento.
- Niños con antecedente de exposición in utero a fármacos no antiepilépticos o enfermedades potencialmente teratógenas.
- Portadores de enfermedades neurológicas específicas no relacionadas con epilepsia o su tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Falta a la consulta de seguimiento pediátrico hasta los dos años de edad.
- Falta de aceptación de las conductas terapéuticas recomendadas.
-

VARIABLES:

INDEPENDIENTES: Hijos de madres epilépticas en el programa de Seguimiento Pediátrico hasta los 2 años de edad.

DEPENDIENTES: Malformaciones congénitas, Somatometría alterada al nacimiento, Trastornos del crecimiento físico, Trastornos del neurodesarrollo.

PRUEBAS DE EVALUACION REALIZADAS.**1. EXAMENES CLINICOS DE EVALUACION NEUROPSICOLOGICA:**

- A) Exploración neurológica de Amiel-Tison hasta el primer año de vida(45).
- B) Exploración neurológica de la Clinica Mayo de 12 a 24meses de edad (48)
- C) Valoración neuroconductual del lactante hasta los 24 meses de edad de acuerdo a los estudios realizados por Benavides(47).
- D) Escala de desarrollo mental y motor de Bayley hasta los 24 meses de edad(46).

Nota: Todas las valoraciones neurológicas se realizan tomando como base en los prematuros la edad corregida de 37 semanas de gestación.

2. EXAMEN ANTROPOMETRICO.

- A) Peso
- B) Talla
- C) Perimetro cefálico

3. ESTUDIOS PARACLINICOS.

- A) Potenciales evocados del tallo cerebral.
- B) Electroencefalografía neonatal

DEFINICIONES OPERACIONALES

EXPLORACION NEUROLOGICA DE AMIEL-TISON:

Normal: Todos los reactivos aprobados(54 reactivos)

Anormal: Uno o mas reactivos alterados

VALORACION NEUROCONDUCTUAL DEL LACTANTE:

Normal: 9 a 10 reactivos presentes

Retrasado: 8 reactivos presentes ó normales

Alterado: Menos de 7 reactivos normales

Esta valoración incluye 60 conductas divididas en 6 cortes de edad e incluye todas las áreas del desarrollo.

VALORACION PSICOLOGICA DE BAYLEY:

Evalúa la conducta mental y motriz de los niños entre los 2 y 30 meses de edad corregida.

Normal: Puntaje igual o mayor a 84

Anormal: Puntaje menor a 84

CRECIMIENTO Y ANTROPOMETRIA:

Normal: Media para la edad +/- 2DE para la edad. (Tablas percentilares Dr. Marco Peñuela)

Anormal: Mas de 2 DE de la media para la edad.

PROCEDIMIENTO: Se capturaron en total 100 pacientes con diagnóstico de hijo de madre epiléptica con seguimiento pediátrico y de Neurología hasta los 2 años de edad, de los cuales se eliminaron 25 pacientes por falta repetida a la consulta. Se capturaron los antecedentes perinatales de la historia clínica del recién nacido y los datos de el crecimiento físico y neurodesarrollo se capturaron en la consulta de Seguimiento Pediátrico y Neurología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Una vez captada la información se realizó un banco de datos en el programa Statgraphics 6.0. Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de todas las variables del estudio que se presentaron en forma de promedios, máximo, mínimo y derivación estandar en las variables continuas y en forma de número y proporción en las variables dicotómicas, tanto para las variables perinatales como para las del desarrollo físico y neurológico.

Posteriormente se agruparon y se compararon los pacientes de acuerdo a normalidad y anormalidad en las pruebas del neurodesarrollo en el primer año y a los 2 años de edad. También se agruparon y se compararon de acuerdo a exposición y no exposición in utero a drogas anticonvulsivas y la repercusión sobre las pruebas del neurodesarrollo. Finalmente se agruparon los pacientes expuestos in utero a drogas anticonvulsivas por subgrupos de las 3 principales drogas utilizadas por las madres y se compararon entre si de acuerdo a su repercusión en las pruebas ya mencionadas.

La comparación de variables se realizó utilizando Chi² y Diferencia de proporciones.

RESULTADOS

En total se estudiaron 75 pacientes hijos de madre epilèptica con evaluaci3n del neurodesarrollo hasta los 2 a1os de edad, de los cuales 34 (.45) fueron del sexo masculino y 41 (.55) del sexo femenino. Un total de 67pacientes (.89) estuvieron expuestos in utero a drogas anticunvulsivas y 8 (.11) no fueron expuestos. De los 67 pacientes expuestos in utero, 50 (.75) estuvieron expuestos a monoterapia y 17 (.25) fueron expuestos a mas de una droga. Las drogas anticonvulsivas mas utilizadas fueron por orden de frecuencia; carbamazepina (CMZ) con proporci3n de .46, difenilhidantoina (DFH) .31, àcido valproico (AVP) .12, clonazepam .05, fenobarbital .04, primidona .01 y bromazepam .01.

El peso de los pacientes al nacimiento fuè en promedio de 3040.48 gr con minima de 900 gr, màmima 3875 gr y DE de484.4 gr.

La talla promedio fuè de 49cm con minima de 36 y màmima de 55cm, con DE de 2.9cm.

El perimetro cefàlico promedio fuè de 33.7cm con minima de 25 y màmima de 37 con DE de 1.84cm., se detectaron 11 pacientes de tèrmino con perimetro cefàlico por debajo de la percentila 10.

La edad gestacional promedio fuè de 39.6 semanas de gestaci3n con minima de 27.5 y màmima de 42,6semanas de gestaci3n con DE de 14.4días.

La clasificación peso/edad gestacional al nacimiento se distribuyó de la siguiente manera: 60 pacientes (.81) de término eutróficos, 3 (.04) de término hipotróficos, 4 (.05) de término hipertróficos, 1 (.01) de pretérmino eutrófico, 3 (.04) de pretérmino hipotróficos y 4 (.05) de posttérmino eutróficos

El Apgar al minuto fue ≥ 7 en 66 pacientes (.88) y < 7 en 9 (.12). El Apgar a los 5min fue ≥ 7 en 74 pacientes (.99) y < 7 en 1 solo paciente (.01).

La estancia promedio fue de 3.6 días con mínimo de 1 y máxima de 60 con DE de 7.3 días.

Un total de 20 pacientes (.27) tuvieron al menos un diagnóstico agregado al nacimiento que incluyó: Síndrome de adaptación pulmonar en 3 pacientes, Taquipnea transitoria del recién nacido en 3 pacientes, Apgar bajo recuperado sin repercusión gasométrica en 4 pacientes, Asfisia perinatal en 5 pacientes, Trauma obstétrico en 4 pacientes, Neumonía intrauterina y Enfermedad de membrana hialina en 1 paciente.

Se encontraron dismorfas menores compatibles con síndrome hidantoinico en 7 pacientes (.09), las cuales incluyeron hirsutismo, micrognatia, hipertelorismo, sobreplegamiento de antihélix, filtrum largo, pabellones auriculares displásicos e hipoplasia ungueal, siendo el hirsutismo el dato más encontrado. De estos pacientes 5 estuvieron expuestos a DFH, 2 a AVP y 1 a CMZ. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó malformaciones mayores descritas para los diferentes anticonvulsivos. Un paciente presentó craneoostenosis

parcial coronal con plagiocefalia sin requerir tratamiento quirúrgico hasta los 2 años de edad, éste paciente no estuvo expuesto in utero a ninguna droga anticonvulsiva. Se reportó además microtia-atresia derecha en 2 pacientes los cuales no fueron expuestos in utero a ninguna droga.

En el seguimiento de los 75 pacientes 72 de ellos se mantuvieron con peso y talla por arriba de la percentila 10 con crecimiento simétrico, 1 paciente presentó retardo en el crecimiento de tipo simétrico y 2 pacientes retardo en el crecimiento de tipo asimétrico.

En la valoración de Amiel Tison en el transcurso del primer año, 43 pacientes (.57) tuvieron una valoración normal y 32 pacientes (.43) presentaron al menos una alteración en la valoración, la mayoría de éstas alteraciones se normalizaron antes del año de vida. A los 2 años de edad, con valoración neurológica de Mayo 70 pacientes (.93) fueron normales y solo 5 (.07) tuvieron alguna alteración. Diferencia de proporciones: $Z= 2.99$ y $P<.05$. Ver cuadro No. 1

De los pacientes con Amiel Tison anormal 15 (.20) presentaron mas de una alteración. En los pacientes con valoración de Mayo anormal solo uno presentó mas de una alteración, el cual tuvo además el antecedente de prematurez, enfermedad de membrana hialina y hemorragia intraventricular grado II. La proporción de alteraciones en la valoración de Amiel Tison por orden de frecuencia son las siguientes: Trastornos del tono pasivo .34, hiperexcitabilidad .22, trastornos del tono activo .20, alteraciones en la postura-tronco .09,

estrabismo .09, letargia.02, asimetría aislada del tono .02 y crisis convulsivas .02. Ver cuadro No. 2

Se comparó al grupo de pacientes expuesto in utero a drogas anticonvulsivas con el grupo no expuesto en relación a la repercusión sobre la valoración de Amiel Tison, encontrando en el primer grupo 37 pacientes (.55) con valoración normal y 30 (.45) con valoración alterada, en el segundo grupo se encontraron 6 (.75) con valoración normal y 2 (.25) con valoración alterada. $\chi^2=1.75$ $p=0.97$ (ns) Ver cuadro No. 3

Dentro del grupo de pacientes expuesto se compararon entre sí de acuerdo a los 3 anticonvulsivos más utilizados y las alteraciones en la valoración de Amiel Tison y Mayo. En la primera valoración, de 26 pacientes expuestos a DFH 13 (.50) estuvieron normales y 13 (.50) alterados. De 30 pacientes expuestos a carbamazepina 17 (.57) fueron normales y 13 (.43) alterados. De 8 pacientes expuestos a AVP 4 (.50) fueron normales y 4 (.50) alterados. Diferencia de proporciones con p no significativa. Ver cuadro No. 4

En la valoración de Mayo, de 26 expuestos a DFH, 24 (.92) fueron normales y 2 (.08) alterados. De 30 pacientes expuestos a carbamazepina, 29 (.97) fueron normales y 1 (.03) alterado. De los pacientes expuestos a AVP 7 pacientes (.87) fueron normales y 1 (.13) alterado. Diferencia de proporciones con p no significativa. Ver cuadro No. 5

La valoración neuroconductual del lactante se realizó en los 75 pacientes, de los cuales 65 (.87) tuvieron valoraciones normales y 10 (.13) presentaron valoración con retraso leve en el transcurso del primer año. A los 2 años de edad 74 pacientes (.99) presentaron valoración neuroconductual normal y solo 1 (.01) con retraso. Diferencia de proporciones con $Z=2.81$ y $p<.05$ Ver cuadro No. 6.

Se compararon los grupos de pacientes expuestos in utero y no expuestos a anticonvulsivos en relación a alteraciones en la valoración neuroconductual al año de edad, encontrando en el grupo expuesto 57 pacientes (.85) de 67 con valoración normal y 10 (.15) con valoración retrasada. En el grupo de pacientes no expuesto los 8 pacientes tuvieron una valoración normal. $X^2=1.37$ $p=0.24$ (ns) Ver cuadro No. 7

La valoración psicológica de Bayley se realizó en 73 de los 75 pacientes hasta los 2 años de edad, reportándose en el área psicomotriz normal en 66 pacientes (.90) y anormal en 7 (.10). En el área mental se encontró normal en 64 pacientes (.88) y anormal en 9 (.12). Diferencia de proporciones con $Z=6.9$ y $P<.05$ Ver cuadro No. 8

Se comparó el grupo de pacientes expuesto y el no expuesto a anticonvulsivos y su repercusión en alteraciones psicológicas encontrando en el área psicomotriz a 61 (.94) de 65 pacientes expuestos con valoración normal y 4 (.06) con valoración anormal. De 8 pacientes no expuestos, 5 (.62) tuvieron una valoración normal y 3 (.38) valoración anormal con $X^2=10.26$ y $p=5.8$ Ver cuadro No. 9.

En el Bayley mental, de 65 pacientes expuestos, 59 (.91) tuvieron valoración normal y 6 (.09) valoración anormal. De 8 pacientes no expuestos 5 (.62) tuvieron valoración normal y 3 (.38) valoración anormal con $X^2=6.54$ y $p< 0.02$ Ver cuadro No. 10.

La evaluación del lenguaje se realizó en los 75 pacientes hasta los 2 años de edad, encontrándose normal en 64 (.85) y con retraso en 11 (.15) de los cuales 10 tuvieron retraso leve y 1 retraso moderado. Diferencia de proporciones: $Z=6.1$ $P<.05$ Cuadro No. 11.

Se comparó el grupo de pacientes expuesto y el no expuesto a anticonvulsivos y su repercusión en el desarrollo del lenguaje, encontrando en el grupo expuesto a 58 (.87) de 67 pacientes con valoración normal y 9 (.13) con retraso leve. Del grupo de pacientes no expuesto se encontraron 6 (.75) de 8 pacientes con valoración normal y 2 (.25) con retraso; 1 paciente con retraso leve y 1 con retraso moderado. $X^2=8.49$ $p<0.01$ Ver cuadro No. 12

Dentro del primer grupo se compararon los expuestos a los 3 principales anticonvulsivos utilizados por las madres epilépticas en el INPer y su repercusión sobre el desarrollo del lenguaje. Así, de 26 pacientes expuestos a DFH 20 (.77) tuvieron una valoración normal y 6 (.23) una valoración con retraso. De 30 pacientes expuestos a carbamazepina 28 (.93) tuvieron valoración normal y 2 (.07) se encontraron con retraso. De 8 pacientes expuestos a AVP, 7 (.87) presentaron valoración normal y 1 (.12) con retraso. Diferencia de proporciones con p no significativa. Ver cuadro No. 13

Se realizaron potenciales evocados en los 75 pacientes de los cuales 58 (.77) tuvieron un estudio normal y 17 (.23) con estudio alterado. De los que presentaron estudios alterados, 11 (.14) pacientes presentaron anomalía periférica Tipo I unilateral, 5 (.06) con anomalía periférica Tipo I bilateral y 1 (.01) con anomalía periférica tipo II bilateral, no hubo correlación de las anomalías con alguno de los anticonvulsivos utilizados y en casi todos los pacientes la prueba se normalizó entre 3 y 6 meses después. Ver cuadro No. 14

Se encontraron anomalías electroencefalográficas solo en 4 pacientes las cuales fueron transitorias y sin correlación clínica en 3 de ellos. En uno de los pacientes se reportó el EEG francamente alterado y con correlación clínica de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, éste paciente tuvo el antecedente de prematuridad extrema, EMH y HIV grado II.

Finalmente se comparó al grupo de pacientes expuesto a anticonvulsivos con el grupo no expuesto y su repercusión sobre el peso/edad gestacional, encontrando la distribución reportada en el cuadro No. 15.

DISCUSION

La mayoría de pacientes del presente estudio estuvieron expuestos in utero a drogas anticonvulsivas (.89) y una proporción de .75 de los pacientes fué expuesto a un solo fármaco, lo cual muestra la tendencia actual a la utilización de un solo fármaco en el control de crisis convulsivas de la mujer embarazada como se ha señalado por otros autores (32,36,37,41) con el fin de disminuir un mayor riesgo, asociado con el uso de politerapia. Los fármacos mas utilizados fueron carbamazepina, difenilhidantoina y ácido valproico que concuerda con lo mencionado por otros autores (11,50) mencionandose a estos y al fenobarbital como las 4 principales drogas anticonvulsivas en la mujer embarazada.

Los hallazgos en la somatometría al nacimiento de los pacientes del estudio mostraron en el peso y talla de los pacientes a término cifras promedio y DE dentro de lo normal, sin embargo, en la clasificación peso/edad gestacional de acuerdo a las tablas de Jurado Garcia (55), se encontraron un total de 6 (.08) pacientes con retraso en el crecimiento intrauterino, lo cual no dista mucho de lo reportado por otros autores, mencionandose frecuencias de retardo en el crecimiento intrauterino para hijos de madre epiléptica de 10 a 15% con proporción de .10 a .15 (35,51,52,53). En cuanto al perímetro cefálico el promedio se encontró por arriba de la percentila 10, sin embargo, se detectaron 11 pacientes de término con perímetro cefálico por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional de acuerdo a las

gráficas de seguimiento pediátrico (57), con una frecuencia proporcionada de .15, lo cual concuerda con lo reportado por Battinio, con frecuencia de 15% (proporción de .15) para perímetro cefálico por debajo de la percentila 10 en este tipo de pacientes (51), aunque otros autores reportan frecuencias tan bajas como 2% (52). En la mayoría de los pacientes se reportó normalización del perímetro cefálico en los siguientes meses de seguimiento.

La frecuencia proporcionada de dismorfias menores asociadas a anticonvulsivos prenatales fué de .09 que concuerda con la frecuencia reportada por otros autores que va de 4-11% ó en proporción de .04 a .11 (3,7,11,28,32,33): No se encontró ningún paciente con malformaciones mayores asociadas a anticonvulsivos, contrario a lo reportado en la literatura, mencionándose hasta un 5% de defectos de tubo neural con ácido valproico (24,28) o del 1% para carbamazepina (29,30) con frecuencias variables para defectos cardiacos y hendiduras orofaciales (25) que tampoco se presentaron en pacientes del estudio.

La valoración neurológica de Amiel Tison mostró una alta frecuencia global (proporción de .42) de pacientes que en el transcurso del primer año presentaron al menos una alteración y la mitad de ellos (.20) presentaron mas de una. En la mayoría de los pacientes, estos hallazgos desaparecieron en un lapso de 3-9 meses y a los 2 años de edad solo una proporción de .07 de ellos persistió con una valoración neurológica anormal, lo cual mostró el carácter transitorio de este tipo de alteraciones con una diferencia significativa ($p < .05$) entre las dos valoraciones, tomando en cuenta el sesgo que se puede

generar al utilizar dos métodos de evaluación neurológica diferentes. En un estudio realizado en el INPer en 1992, en pacientes hijos de madre epilèptica hasta el año de edad (49), Se reportó Amiel Tison alterado en proporción de .08 hasta los 6 meses y .07 hasta el año de edad, sin diferencia significativa entre las dos valoraciones. Tomando en cuenta que en el presente estudio las alteraciones desaparecieron en un lapso de 3-9 meses en la mayoría de los pacientes y considerando la persistencia de alteraciones en proporción de .07 a los 2 años de edad, se puede evidenciar que la mayoría de los pacientes con evaluación neurológica alterada, se normalizan antes de los 6 meses de edad y en el resto de pacientes afectados esta normalización es mucho más paulatina y poco significativa hasta los 2 años de edad. La correlación entre pacientes con valoración neurológica alterada y exposición a drogas anticonvulsivas no mostró diferencia significativa entre pacientes expuestos y no expuestos, tampoco hubo diferencia en la frecuencia de alteraciones entre los pacientes expuestos a 3 diferentes drogas anticonvulsivas, lo cual concuerda con el estudio previo que tampoco reportó diferencias entre los grupos de tratamiento.

La valoración neuroconductual del lactante también mostró diferencia significativa entre la proporción de pacientes con retraso en el transcurso del primer año (.13) y la de los 2 años (.01). En relación al estudio previamente citado, éste reporta una proporción de de .11 de pacientes con retraso en la valoración neuroconductual a los 6 meses de edad y .07 al año, lo cual hace evidente esta diferencia entre pacientes con retraso en el primer año y la dramática

tendencia a normalizarse hacia los 2 años de edad. En éste caso tampoco se encontró diferencia entre los grupos de tratamiento expuestos a determinado anticonvulsivo ni en los no expuestos.

La valoración psicológica de Bayley se realizó principalmente en el segundo año de vida, con proporción de anormalidad de .10 para la prueba psicomotriz y .12 para la **prueba mental** lo cual concuerda con lo reportado por otros autores en cuanto a frecuencia de alteraciones en pruebas psicológicas y disfunciones neurológicas menores que se reportan entre 10 y 13% ó proporciones de .01 a .13 (42). En el área psicomotriz no se encontró diferencia significativa entre pacientes expuestos y no expuestos, en tanto que en el área mental si hubo diferencia significativa, con mayor alteración en los pacientes no expuestos a drogas anticonvulsivas, contrario a lo reportado en otros estudios, que asocian una mayor repercusión en diferentes pruebas psicológicas y de capacidad intelectual incluyendo la prueba de Bayley, en pacientes expuestos in utero a drogas anticonvulsivas en relación a controles sanos y a hijos de madre epiléptica no expuestos (40), e incluso se menciona mayor repercusión en las pruebas psicológicas a largo plazo con ciertos anticonvulsivos como el ácido valproico (42). Los hallazgos en la evaluación psicológica del presente estudio pueden estar explicados por el también conocido efecto que tiene sobre el desarrollo de pruebas psicológicas una dinámica familiar con problemas (56), factores ambientales, genéticos y socioeconómicos (4,40,41), sin embargo, en el presente estudio éstas variables no fueron consideradas, así mismo, el

número de pacientes no expuestos fuè muy pequeño con relación al grupo expuesto, lo cual puede conferir cierto sesgo al estudio, por lo que en estudios posteriores se puede incluir un mayor número de pacientes no expuestos a anticonvulsivos.

La evaluación del lenguaje mostrò una proporción de .15 de pacientes con retraso y al comparar el grupo expuesto con el grupo no expuesto se encontrò una mayor proporción (.25) de pacientes afectados en el grupo no expuesto con respecto al otro grupo (.13) con una diferencia significativa ($p < .01$) lo cual contrasta con lo reportado por otros autores en el sentido de mayor afectación del desarrollo del lenguaje en pacientes expuestos a anticonvulsivos, mencionandose al ácido valproico como la droga mayormente asociada a retraso en las pruebas de habilidad psicolingüística (40,42,47). En èste estudio no se encontrò diferencia significativa entre los pacientes expuestos a 3 diferentes anticonvulsivos con respecto a repercusión sobre el desarrollo del lenguaje. Al igual que en la evaluación psicológica, la mayor afectación en pacientes no expuestos se puede explicar por la intervención de factores genéticos, ambientales, socioeconómicos y de dinámica familiar propuestos por varios autores (40,40,41,56), asi como a la disparidad entre el número de pacientes expuestos y no expuestos. En general, el estudio muestra que las alteraciones observadas en el desarrollo físico y mental de los hijos de madre epilèptica no son severas y tienen un carácter transitorio, con tendencia a desaparecer en la mayoría de los casos hacia los dos años de edad. Aún queda por dilucidar las posibles alteraciones que pudieran

presentarse en la edad pre-escolar y escolar, para lo cual se pueden considerar estudios futuros en nuestro medio.

Aunque se reportó una proporción de .23 pacientes con potenciales evocados alterados, éstas alteraciones no fueron graves en ninguno de los pacientes y tendieron a desaparecer en un lapso de 3 a 6 meses, lo cual muestra el carácter transitorio de éstas alteraciones.

CONCLUSIONES

En este estudio la frecuencia en proporción de retraso en el crecimiento intrauterino en hijos de madre epiléptica fué de 08 y la frecuencia de perímetro cefálico por debajo de la percentila 10 fué de .15, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura y en este estudio ambos tendieron a normalizarse en los meses siguientes.

La presentación de dismorfias menores asociadas a exposición a anticonvulsivos no difirió con lo reportado en la literatura mundial.

La valoración neurológica en el primer año de vida muestra alteraciones en proporción de .43, las cuales tienden a desaparecer en un lapso de 3 a 9 meses, con prevalencia de .07 de alteraciones neurológicas hasta los 2 años de edad, sin encontrarse diferencia entre pacientes expuestos y no expuestos.

La valoración neuroconductual del lactante también se vió afectada en el primer año de vida, con normalización casi en el total de los pacientes hacia los 2 años de edad.

Las pruebas de evaluación psicológica resultaron anormales en ambas esferas en proporción de .10 a .12, sin correlación de las alteraciones con exposición a anticonvulsivos.

El desarrollo del lenguaje se vió afectado en proporción de .15 de los pacientes, sin encontrarse relacionado con la exposición a anticonvulsivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Hauser WA, Kurland LT: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16:1-66, 1975.
2. Meadow SR: Anticonvulsants in pregnancy. *Arch Dis* 66: 62-65, 1991.
3. Yerby MS: Pregnancy, teratogenesis and epilepsy. *Neurol Clin* 12: 749-71, 1994.
4. Hiilesma VK, Teramo K: Social class, complications and perinatal deaths in pregnancies of epileptic women: preliminary results of the prospective Helsinki study. *Epilepsy, pregnancy and the child*. Janz D (Ed). Raven press. New York. 1982.
5. Delgado-Escueta AV, Janz D: Consensus guidelines preconception counseling, management and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 42: 149-60, 1992(suppl 5).
6. Spendel BD, Meadow SR: Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet* 2: 839-43, 1972.
7. Hanson JW, Smith DW: The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 87: 285-90, 1975.
8. Robert F, Gibaud P: Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 2: 934, 1988.

9. Lindhout D: Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in patterns of malformations. *Neurol* 42: Suppl S-94:110, 1992.
10. Waters CH, Yitzak B, Gott PS, Shen P, De Giorgio CM: Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 51: 250-54, 1994.
11. Fergal D, D'Alton M and M: Drugs in pregnancy: Anticonvulsants. *Semin Perinatol* 21(2): 114-23, 1997.
12. Janz D, Fuchs V: Are antiepileptic drugs harmful when given in pregnancy?, *German Med Monogr* 9: 20-23, 1964.
13. Hanson JW, Miriathopoulos NC, Harvey MA, Smith DW: Risks to the offspring of women treated with hydantoin, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J. Pediatr* 89: 662-68, 1976.
14. Diliberti JN, Fardom PA, Dennis NR, et al: The fetal valproate syndrome. *Am J Gen* 19: 473-81, 1984.

15. Myhre SA, Willans R: Teratogenic effects associated with maternal primidone therapy. *J Pediatr* 99: 160-62, 1981.
16. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, et al: Pattern of malformation in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 320: 1661, 1989.
17. Bethenod M, Frederich A: Les enfants des antiepileptiques. *Pediatric* 30: 227-48, 1975.
18. Gayly E: Distal phalangeal hypoplasia in children with prenatal phenytoin exposure. Results of a controlled antropometric study. *Am J Med Genet* 35: 378, 1990.
19. Loughnan PMN, Gold H, Vance JC: Phenytoin teratogenicity in man. *Lancet* 1: 70-72, 1973.
20. Sherman S, Roizen N: Fetal hydantoin syndrome and neuroblastoma. *Lancet* 2: 517, 1976.
21. Seip M: Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone in utero. *Acta Paediatr Scand* 65:617-21, 1976.
22. Van Der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, et al: Antiepileptic medication in pregnancy: Late effects on the childrens central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol* 164: 121-28, 1991.

23. Desmond MM, Schwanecke RP, Wilson GS, et al: Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. *J Pediatr* 80: 190-97, 1972.
24. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, et al: The risk of spina bifida aperta after first trimester valproate exposure in a prenatal cohort. *Neurology* 42: 119-25, 1992 (Suppl 5).
25. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*(ed 4) Baltimore, MD. Williams and Wilkins, 1994.
26. Langer B, Haddad J, Gasser B, et al: Isolated fetal bilateral radial ray reduction associated with valproic acid usage. *Fetal Diagn Ther* 9: 155-58, 1994.
27. Ylagan LR, Budorick NE: Radial ray aplasia in utero: a prenatal finding associated with valproic acid exposure. *J Ultrasound Med* 13(5):408-11, 1994.
28. Buehler BA, Rao V, Finnell RH: Biochemical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome. *Neurol Clin* 12(4): 741-48, 1994.
29. Rosa FW: Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 324: 674-77, 1991.
30. Kallen AJ: Maternal carbamazepine and infant spina bifida. *Reprod Toxicol* 8(3): 203-5, 1994.

31. Scialli A, Lione A: Teratogenic effects of carbamazepine. *N Engl J Med* 321: 1480, 1989. (letter)
32. Torres LC, Félix R, Canun S, Mazón JJ: Epilepsia y embarazo. Riesgos y beneficios del tratamiento anticonvulsivo. *Ginecología y Obstetricia de México* 63: 282-86, 1995.
33. Rodríguez PC, Belmont GA, Amancio ChO, et al: Phenytoin serum concentration monitoring during pregnancy and puerperium in mexican epileptic women. *Arch Med Res* 26(4): 371-77, 1995.
34. Lindhout D, Omtzigt JG: Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 35: S19-S28, 1994. Suppl 4.
35. Laine CP, Le JB, Rosenau L, et al: Uncontrolled retrospective study of 75 pregnancies in women treated for epilepsy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 24(5): 537-42, 1995.
36. Tomson T, Danielson BR, Winbladh B: Epilepsy and pregnancy, Balancing between risks to the mother and child. *Lakartidningen* 94(34): 2827-32, 1997.
37. Abrishamchian AR, Khoury MJ, Calle EE: The contribution of materns epilepsy and its treatment to the etiology of oral clefts: a population based control study. *Genet Epidemiol* 11(4):343-51, 1994.

38. Hill RM, Verniaud WM, Horning Mg, et al: Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. Prospective study. *Am J Dis child* 127:645-53, 1974.
39. Scolnik D, Nulman I, Rovet J, Gladstone D et al: Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepin monotherapy. *J Am Med Assoc* 271:766-70,1994.
40. Steinhausen HC, Lösche G, Koch S, Helge H: The psychological development of children of epileptic parents. I. Study design and comparative findings. *Acta Paediatr* 83: 955-60,1994.
41. Lösche G, Steinhausen HC, Koch S ,Helge H. The Psychological development of children of epileptic parents. II. The diferential impact of intrauterine exposure to anticonvulsivants drugs and further influential factors. *Acta paediatr* 83. 961-66, 1994.
42. Koch S, Jäger RE, Lösche G, Nau H, Rating D, Helge H: Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr* 84: 739-46, 1996.
43. Spechino LM, Perniola T, et al: Neuropediatric follow up in infants of epileptic mothers. *Boll Lega Ital Epilp* 66: 303-306,1989.

44. Fujioka K, Psychomotor development in the offspring of epileptic mother. Significance of environment in child care. J Jpn Epilepsy Soc. 2: 25-34,1984.
45. Amiel Tison C, Grenier A: Valoración neurológica del recién nacido y el lactante. Editorial Masson 1984.
46. Bayley N Bayley scales of mental and motor development. . New York, N.Y.The psychological corporation, 1969
47. Benavides GH, Tesh RS: Sistematización de signos tempranos de daño neurológico para estimulación específica. Salud Pública de México 27:375-384, 1985.
48. Arnold E, Aronson PH, Raymond G y cols: Exámen clínico neurológico Clínica Mayo, 5a. Edición. Ed. La Prensa Médica Mexicana, 1995.
49. Pandelli MA: Neurodesarrollo de los hijos de madres epilépticas durante el primer año de vida, Tesis de postgrado en Neonatología. Instituto Nacional de Perinatología. 1994.
50. Waters CH, Belai Y, Gott PS y cols: Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. Arch Neurol 51(3): 250-3, 1994.
51. Battinio D, Granata T: Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. Acta Neurol Scand 86: 555-57, 1992.

52. Gaily EK, Gramstrom ML, Hiilesma, Bardy AH: Head circumference in children of epileptic mother: contribution of drug exposure and genetic background. *Epilepsy Res* 5: 217-22, 1990.
53. Holmes LB, Harvey EA, Brown KS y cols: Anticonvulsivant teratogenesis: Y: A Study design for new born infants. *Teratology* 49(3): 202-7, 1994.
54. Steegers RP, Renier WO, Borm GF, Thomas CM y cols: Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multicentre prospective study. *Epilepsy Res* 18(3): 261-9, 1994.
55. Jurado Garcia E: El crecimiento intrauterino. Evolución del peso y la longitud corporal fetal en la ciudad de México. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2:163-65,1970.
- 56.Thiels C, Steinhausen HC: Psychopathology and family functioning in mothers with epilepsy. *Acta Psychiatr Scand* 89(1):29-34,1994.
57. Manual de normas y procedimientos en Neonatología INPer 1994.

CUADRO No.1.-VALORACION NEUROLOGICA
AL AÑO Y DOS AÑOS DE EDAD

VALORACION NEUROLOGICA	1er. AÑO AMIEL T	2 AÑOS MAYO
NORMAL	43 (.57)	70 (.93)
ALTERADA	32 (.43)	5 (.07)
TOTAL	75 (1.0)	75 (1.0)

Diferencia de proporciones: $Z=2.99$ $p<.05$
()= Proporciones

CUADRO No.2 .-FRECUENCIA DE ALTERACIONES NEUROLOGICAS EN AMIEL
TISON

ALTERACION NEUROLOGICA	NUMERO DE PACIENTES	PROPORCIONES
TRASTORNOS DEL TONO PASIVO	16	.34
HIPEREXITABILIDAD	10	.22
TRASTORNOS DEL TONO ACTIVO	9	.20
ALTERACIONES EN LA POSTURA-TRONCO	4	.09
ESTRABISMO	4	.09
LETARGIA	1	.02
ASIMETRIA AISLADA DEL TONO	1	.02
CRISIS CONVULSIVAS	1	.02
TOTAL	46	1.00

ANEXO 1

CUADRO No.3.-VALORACION NEUROLOGICA (AMIEL TISON) AL AÑO DE EDAD EN NIÑOS EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS A DROGAS ANTICONVULSIVAS.

VALORACION NEUROLOGICA	EXPUESTOS	NO EXPUESTOS	TOTAL
NORMAL	37 (.55)	6 (.75)	43
ALTERADA	30 (.45)	2 (.25)	32
TOTAL	67 (1.00)	8 (1.00)	75

$\chi^2=1.75$ $p=0.97$ (ns)

()= Proporciones

CUADRO No. 4.-VALORACION NEUROLOGICA DE AMIEL TISON EN PACIENTES EXPUESTOS A TRES DIFERENTES ANTICONVULSIVOS

VALORACION	DIFENIL HIDANTOINA	CARBA MAZEPINA	ACIDO VALPROICO	TOTAL
NORMAL	13 (.50)	17 (.57)	4 (.50)	34
ALTERADA	13 (.50)	13 (.43)	4 (.50)	30
TOTAL	26 (1.00)	30 (1.0)	8 (1.0)	64

Diferencia de proporciones: 1vs:2 $Z=.722$ (pns)

1vs:3 $Z=0$ (pns)

2vs:3 $Z=.336$ (pns)

()= Proporciones

CUADRO No.5.-VALORACION NEUROLOGICA DE MAYO EN PACIENTES EXPUESTOS A TRES DIFERENTES ANTICONVULSIVOS

VALORACION	DIFENIL HIDANTOINA	CARBA MAZEPINA	ACIDO VALPROICO	TOTAL
NORMAL	24 (.92)	29 (.97)	7 (.87)	60 (.94)
ANORMAL	2 (.08)	1 (.03)	1 (.13)	4 (.06)
TOTAL	26 (1.0)	30 (1.0)	8 (1.0)	64 (1.0)

Diferencia de proporciones: 1vs:2 $Z=.722$ (pns)

1vs:3 $Z=.419$ (pns)

2vs:3 $Z=1.03$ (pns)

()= Proporciones

CUADRO No.6.-VALORACION NEUROCONDUCTUAL AL AÑO Y 2 AÑOS DE EDAD

VALORACION NEUROCONDUCTUAL	1er. AÑO	2 AÑOS
NORMAL	65 (.87)	74 (.99)
RETRASADA	10 (.13)	1 (.01)
ALTERADA	0	0
TOTAL	75 (1.0)	75 (1.0)

Diferencia de proporciones: $Z=2.81$ $P<0.05$

()= Proporciones

CUADRO No.7.-VALORACION NEUROCONDUCTUAL EN EL PRIMER AÑO DE VIDAY EXPOSICION A ANTICONVULSIVOS

VALORACION NEUROCONDUCTUAL	EXPUESTOS	NO EXPUESTOS	TOTAL
NORMAL	57 (.85)	8 (1.0)	65 (.87)
RETRASADA	10 (.15)	0	10 (.13)
TOTAL	67 (1.0)	8 (1.0)	75 (1.0)

$X^2=1.37$ $p=0.24$ (ns)

()= Proporciones

CUADRO No 8.-VALORACION PSICOLOGICA HASTA LOS 2 AÑOS DE EDAD

VALORACION PSICOMOTRIZ MENTAL DE BAYLEY		
NORMAL	66 (.90)	64 (.88)
ANORMAL	7 (.10)	9 (.12)
TOTAL	73 (1.0)	73 (1.0)

Diferencia de proporciones: $Z=6.9$ $p<.05$

()= Proporciones

ANEXO 3

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO No.9.-VALORACION PSICOLOGICA Y EXPOSICION A ANTICONVULSIVOS

BAYLEY	NO		
PSICOMOTRIZ	EXPUESTOS	EXPUESTOS	TOTAL
NORMAL	61 (.94)	5 (.62)	66 (.90)
ANORMAL	4 (.06)	3 (.38)	7 (.10)
TOTAL	65 (1.0)	8 (1.0)	73 (1.0)

X²=10.26 p=5.8 (ns)

()= Proporciones

CUADRO No. 10.-VALORACION PSICOLOGICA Y EXPOSICION A ANTICONVULSIVOS

BAYLEY	NO		
MENTAL	EXPUESTOS	EXPUESTOS	TOTAL
NORMAL	59 (.91)	5 (.62)	64 (.88)
ANORMAL	6 (.09)	3 (.38)	9 (.12)
TOTAL	65 (1.0) [*]	8 (1.0)	73 (1.0)

X²=6.54 p=0.02

()= Proporciones

CUADRO No. 11.-VALORACION DEL LENGUAJE HASTA LOS DOS AÑOS DE EDAD

VALORACION DEL LENGUAJE	NUMERO DE PACIENTES	PROPORCIONES
NORMAL	64	.85
RETRASADA	11	.15
TOTAL	75	1.00

Diferencia de proporciones Z=6.1 P<.05

CUADRO No. 12.-VALORACION DEL LENGUAJE Y EXPOSICION A ANTICONVULSIVOS

VALORACION DEL LENGUAJE	EXPUESTOS	NO EXPUESTOS	TOTAL
NORMAL	58 (.87)	6 (.75)	64 (.85)
RETRASADA	9 (.13)	2 (.25)	11 (.15)
TOTAL	67 (1.0)	8 (1.0)	75 (1.0)

$\chi^2=8.49$ $p<0.01$

()= Proporciones

CUADRO No. 13 VALORACION DEL LENGUAJE EN PACIENTES EXPUESTOS A TRES DIFERENTES ANTICONVULSIVOS

VALORACION DEL LENGUAJE	DIFENIL HIDANTOINA	CARMAMA ZEPINA	ACIDO VALPROICO	TOTAL
NORMAL	20 (.77)	28 (.93)	7 (.87)	55 (.86)
RETRASADA	6 (.23)	2 (.07)	1 (.13)	9 (.14)
TOTAL	26 (1.0)	30 (1.0)	8 (1.0)	64 (1.0)

Diferencia de proporciones: 1vs:2 $Z=1.75$ (pns)

1vs:3 $Z= .646$ (pns)

2vs:3 $Z= .543$ (pns)

()= Proporciones

CUADRO No. 14.-PACIENTES CON ALTERACION EN POTENCIALES EVOCADOS

POTENCIALES EVOCADOS	NUMERO DE PACIENTES	PROPORCIONES
NORMALES	58	.77
ALTERADOS	17	.23
TOTAL	75	1.0

()= Proporciones

CUADRO No. 15.-REPERCUSION DE LA EXPOSICION A DROGAS SOBRE PESO/EDAD GESTACIONAL

CLASIFICACION	1	2	3	4	5	6	TOTAL
PESO/EDAD GESTACIONAL							
EXPUESTOS IN UTERO	55	3	3	1	1	4	67
NO EXPUESTOS	5	0	1	0	2	0	8
TOTAL	60	3	4	1	3	0	75

$\chi^2=12.03$ $p<0.03$ (Diferencia estadisticamente significativa entre pacientes expuestos y no expuestos).

1. Recién nacido de término eutrófico.
2. Recién nacido de término hipotrófico.
3. Recién nacido de término hipertrofico
4. Recién nacido de pretérmino eutrófico
5. Recién nacido de pretérmino hipotrófico
6. Recién nacido de postérmino eutrófico