



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

FRECUENCIA DE ANOMALÍAS FÍSICAS MENORES y ALTERACIONES EN EL
NEURODESARROLLO MEDIDO MEDIANTE LA ESCALA DE BAYLEY, EN HIJOS
HIJAS DE PACIENTES DEL INPRFM, TRATADAS CON PSICOFARMACOS
DURANTE EL EMBARAZO: UN ESTUDIO DESCRIPTIVO

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA QUE PRESENTA:

DRA. MARÍA ALEJANDRA MENESES MORENO

ASESORES:

TUTOR METODOLÓGICO

DR. RICARDO ARTURO SARACCO ÁLVAREZ

TUTOR TEÓRICO

DR. JUAN JORGE PALACIOS CASADOS

MÉXICO, D.F. JULIO 2016



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.

DEDICATORIA

A mi madre y hermanos que hicieron este sueño suyo, a mi padre espero que te sientas orgulloso desde donde estés.

A mi esposo por su apoyo y amor.

A mi maestro y amigo Ilyamín Merlín por su apoyo en mi paso por el INPRFM.

AGRADECIMIENTOS

A la Maestra Esperanza Ontiveros y al INP ya que sin su apoyo y dedicación este trabajo no hubiera sido posible.

Un especial agradecimiento con mucho cariño a mis tutores, Ricardo y Juan Jorge por ser mis guías y apoyo en este trabajo.

ÍNDICE

1. TÍTULO	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. MARCO TEÓRICO	5
3.1 ANTECEDENTES	5
3.2 FRECUENCIA DE ENFERMEDAD MENTAL ENTRE MUJERES EMBARAZADAS	7
3.3 EXPOSICIÓN PRENATAL A PSICOFÁRMACOS.....	7
3.3.1 EXPOSICIÓN A MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS	8
3.3.2 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA.....	9
3.3.3 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA Y NORADRENALIANA	10
3.3.4 EXPOSICIÓN ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	11
3.3.5 EXPOSICIÓN A MEDICAMENTOS ANTICONSULSIVANTES	12
3.3.6 EXPOSICIÓN A MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS.....	13
3.3.7 EXPOSICIÓN A MEDICAMENTOS ANSIOLÍTICOS.....	13
3.3.8 EXPOSICIÓN A LITIO	14
3.4 PREVALENCIA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN MÉXICO	15
3.4.1 ANOMALÍAS FÍSICAS MENORES.....	16
3.4.2 ANOMALÍAS FÍSICAS MENORES, VULNERABILIDAD E IMPLICACIONES CLÍNICAS	17
3.5 TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO.....	18
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
4.1 JUSTIFICACIÓN	20
5. OBJETIVOS	21
5.1 OBJETIVOS.....	21
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
6. HIPÓTESIS	22
7. MATERIAL Y MÉTODO	22
7.1 Tipo de estudio.....	22
7.2 Población en estudio; selección y tamaño de la muestra.....	22
8. PROCEDIMIENTO.....	23
8.1 Criterios de inclusión.....	23

8.2 Criterios de exclusión	23
8.3 VARIABLES	24
8.3.1 Independiente	24
8.3.2 Variables dependientes.....	24
8.3.2.1 DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES.....	25
8.3.2.1.1 Escala de Waldrop	25
(Escala de tipo cualitativo con punto de corte en 3)	25
8.3.2.2 Escala Bayley de Desarrollo Infantil tercera edición (De acuerdo al manual, rendimiento deficitario se considera si el niño evaluado tiene al menos en un dominio un puntaje bajo, menor a una DE del promedio).....	25
8.3.3 Variables confusoras:.....	26
8.3.4 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN:	26
8.3.5 Procesamiento de la información y análisis estadístico	27
9. FLUJOGRAMA DEL PROCEDIMIENTO	27
10. CRONOGRAMA.....	28
11. Ética.	29
12. RESULTADOS	30
13. DISCUSIÓN	48
14. CONCLUSIONES.....	53
15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	54
16. ANEXOS	57
ANEXO I Carta de consentimiento para participantes.....	57
ANEXO 2	62
ANEXO 3	69

1. TÍTULO

FRECUENCIA DE ANOMALÍAS FÍSICAS MENORES y ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO MEDIDO MEDIANTE LA ESCALA DE BAYLEY, EN HIJOS HIJAS DE PACIENTES DEL INPRFM, TRATADAS CON PSICOFARMACOS DURANTE EL EMBARAZO: UN ESTUDIO DESCRIPTIVO

2. INTRODUCCIÒN

El uso de psicofármacos durante la gestación es cada vez más común en nuestro medio, resultando así de vital importancia obtener conocimiento apropiado y suficiente sobre el manejo correcto de medicamentos psiquiátricos durante esta etapa, tomando en cuenta los potenciales efectos en la madre y sobre el feto en desarrollo durante la etapa de organogénesis y en el neurodesarrollo, sin perder de vista los probables efectos de la enfermedad psiquiátrica no tratada sobre el feto en desarrollo y en los primeros años de vida del niño. El interés de esta investigación consiste en conocer por medio de una herramienta confiable las potenciales repercusiones en el neurodesarrollo de los niños expuestos a psicofármacos in útero, y la relación con alteraciones físicas menores las cuales han sido asociadas a trastornos del neurodesarrollo.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ANTECEDENTES

El embarazo es una época de grandes cambios hormonales y de estrés en la vida de la mujer. Históricamente el embarazo fue considerado como protector contra las perturbaciones de la salud mental y sin embargo hoy en día se sabe que en mujeres con un historial de enfermedad mental, el embarazo representa un momento de mayor vulnerabilidad para la exacerbación de los síntomas. Por lo cual resultara vitalmente importante la decisión sobre el uso de medicamentos psicotrópicos y la consiguiente exposición fetal durante embarazo, teniendo en cuenta que la psicosis per se y otros trastornos psiquiátricos pueden producir cambios en la evolución de la gestación (1).

La tasa de fecundidad entre las mujeres que sufren trastornos psiquiátricos graves y persistentes ha incrementado de manera importante esto relacionado a la desinstitucionalización y a la creciente difusión de los antipsicóticos de segunda generación, los cuales inducen en menor grado hiperprolactinemia, mejorando así la fecundidad en esta población de pacientes (2). La enfermedad psiquiátrica no tratada durante el embarazo se asocia con un aumento de riesgos tanto para la madre como para el feto. Algunos de los riesgos pueden ser las autolesiones, suicidio, auto negligencia, auto descuido, incumplimiento en la atención pre y postnatal (3). Mientras que el niño puede correr riesgos, tales como alteraciones en el desarrollo fetal, infanticidio y alteraciones en el vínculo madre e hijo (1).

Los patrones de uso durante el embarazo de algunas categorías de medicamentos psicotrópicos por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han sido bien estudiados. Las estimaciones en relación a la tasa de uso varían ampliamente. Estudios de los países nórdicos, han informado que menos del 2% de las mujeres utilizan antidepresivos durante el embarazo (4). Mientras que un estudio realizado en población de *Medicaid* en Tennessee reportó uso en el 13,4% de todos los embarazos (1).

La forma en que los medicamentos psicotrópicos se prescriben también ha cambiado con el tiempo. Por ejemplo, el uso de antipsicóticos se ha incrementado, las indicaciones aprobadas para los medicamentos antipsicóticos se han expandido más allá de los trastornos psicóticos, incluyendo el trastorno bipolar, depresión y trastornos de ansiedad (5). Investigaciones anteriores, sugieren que la tasa de uso de antipsicóticos durante el embarazo ha ido en aumento (6). Además, es importante el incremento en el diagnóstico de múltiples entidades psiquiátricas, como el TDAH que cada vez se diagnostica más, tanto en adultos como en niños (7). El Diagnóstico y tratamiento de más de un trastorno mental no es infrecuente, y los trastornos de ansiedad y depresión a menudo son diagnosticados como enfermedades concomitantes (8). Los riesgos para el feto, también pueden ser mayores con la exposición a más de una clase de psicofármacos. Oberlander et al. 2006, Identificaron que los productos cuyas madres estaban tomando ISRS y benzodiacepinas durante el embarazo tuvieron mayor riesgo de presentar defectos cardíacos congénitos. Por lo tanto, la comprensión de la imagen completa de la exposición a medicamentos psicotrópicos durante el embarazo es importante (9).

3.2 FRECUENCIA DE ENFERMEDAD MENTAL ENTRE MUJERES EMBARAZADAS

En México existen un total de 112' 336, 538 habitantes, de los cuales: 57' 481, 307 habitantes, son mujeres, esto según los datos del censo de población del instituto nacional de estadística y geografía (INEGI) 2010 (10). Por otra parte, en Estados Unidos esta reportado que hasta aproximadamente 500 000 embarazos pudieran potencialmente complicarse por enfermedad mental (3). Esto es aproximadamente el 25% del total de los embarazos, para el 2012 en México se reportaron 2' 498, 880 embarazos (10), tomando en cuenta las cifras reportadas en Estados Unidos, en relación a complicación del embarazo por enfermedad mental, en nuestro país hasta 749, 664 embarazos pueden llegar a complicarse por la presencia de enfermedad mental.

3.3 EXPOSICIÓN PRENATAL A PSICOFÁRMACOS

Por lo general, las mujeres con enfermedad psiquiátrica encuentran obstáculos significativos de la comunidad profesional con respecto al embarazo; a menudo se les aconseja que eviten embarazarse o poner fin a un embarazo ya establecido, esto con el propósito de prevenir la exposición fetal a los medicamentos potencialmente teratogénicos o el riesgo de enfermedad recurrente.

Las mujeres embarazadas que llegan a requerir de la toma de medicamentos durante esta etapa buscaran consejo entre médicos, familiares y amigos para la toma de decisiones. Es de primordial importancia, que las mujeres reciban

información médica basada en la evidencia, en diversos estudios realizados se ha precisado que solo el 14 % de los profesionales de la salud revisan la literatura médica actual ante el desconocimiento de un tema, mientras que alrededor del 60% revisara la monografía del producto. Debido a tal desconocimiento sobre el tema los médicos llegan a proporcionar información negativa respecto al tema, esta información resultará difícil de olvidar tanto por las pacientes como por sus familiares (11).

Los defectos de nacimiento pueden originarse a través de múltiples mecanismos y pueden ser causados por una variedad de posibles riesgos, incluidos los medicamentos en el embarazo. Son seis los principales mecanismos teratogénicos sospechosos de estar asociados con el uso de medicamentos: antagonismo del folato, interrupción en las células de la cresta neural, alteraciones endocrinas, estrés oxidativo, disrupción vascular y receptor específico o teratogénesis mediada por enzimas. El conocimiento de estos mecanismos para algunos de los cuales la evidencia se deriva principalmente de los modelos animales es limitado, siendo entonces necesario ampliar la investigación en este campo. Es importante resaltar que el riesgo de defectos al nacimiento se puede incrementar con el uso de politerapia (12).

3.3.1 EXPOSICIÓN A MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS

Los mecanismos fisiológicos por los cuales los síntomas de la depresión pueden afectar el resultado neonatal no son claros. El aumento de los niveles de cortisol

sérico y de catecolaminas que se observan típicamente en pacientes con depresión, pueden afectar la función placentaria alterando el flujo sanguíneo uterino y la inducción de la irritabilidad uterina. La desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), que se asocia con la depresión, también puede tener un efecto directo sobre el desarrollo fetal. Los resultados de los estudios en animales sugieren que el estrés durante el embarazo se asocia con la muerte neuronal y el desarrollo anormal de las estructuras neurales en el cerebro del feto, así como con disfunción sostenida del eje HPA en los hijos.

En relación al tratamiento de síntomas ansiosos y afectivos, los médicos se han centrado principalmente en el efecto de los psicofármacos en el feto en desarrollo, y con frecuencia a menudo se pasa por alto y/o es subestimado el impacto potencial de la enfermedad psiquiátrica no tratada, en el bienestar fetal y de la madre. Resultados de investigaciones actuales sugieren que la depresión materna por si misma puede afectar negativamente al feto en desarrollo.

Múltiples investigaciones han encontrado asociaciones entre síntomas depresivos maternos y partos prematuros, bajo peso al nacer, circunferencia de cabeza más pequeña, y puntuaciones de APGAR bajas (13).

3.3.2 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA

Los Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) es la terapia antidepresiva más común entre las mujeres en edad fértil, 2,3% de mujeres embarazadas por año usan estos medicamentos (14). Aunque la mayoría de los

primeros informes de tratamiento con ISRS durante el embarazo no identificaron un mayor riesgo de defectos de nacimiento, en 2005 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) publicó un aviso que indica que la exposición temprana a la paroxetina puede aumentar el riesgo de defectos cardíacos (15). En respuesta a esta advertencia, se publicaron dos grandes estudios de casos y controles, en el que se concluyó que la exposición a ISRS está asociada con un riesgo absolutamente pequeño para deformidades mayores.

Se ha reportado un riesgo elevado para la aparición de tres o más anomalías menores en infantes expuestos a fluoxetina, así como no se ha encontrado riesgo en recién nacidos expuestos a Sertralina o ISRS en general, comparado con recién nacidos no expuestos. Por otro lado se ha encontrado asociación entre el tratamiento materno con ISRS y el nacimiento pre término en muchas investigaciones, aunque no en todas ellas se ha demostrado (14).

3.3.3 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA Y NORADRENALINA

La exposición durante la gestación tardía a Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN) se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar una constelación de síntomas recurrentes, ya sea debido a los fenómenos tóxicos o de abstinencia, durante los primeros días de vida (16). Las madres en tratamiento antidepresivo durante el último trimestre tienen un mayor riesgo de resultados adversos de la gestación. Además, dado que son menos

conocidos los datos sobre posibles efectos a largo plazo de la exposición prenatal a antidepresivos en el desarrollo psicomotor, neurocognitivo y comportamiento, el recién nacido debe controlarse de forma prospectiva a largo plazo cuando el uso materno durante el embarazo de un antidepresivo se ha documentado.

Los antidepresivos que afectan el tono serotoninérgico pueden putativamente incrementar la incidencia de malformaciones congénitas, porque la serotonina es importante en aspectos del desarrollo embrionario temprano, que impacta en el desarrollo de tubo neural, arcos braquiales y el corazón.

Un estudio prospectivo de cohorte, que incluyó antidepresivos IRSN como venlafaxina, así como otros antidepresivos como mirtazapina, nefazodona, bupropión y trazodona, encontró que la prevalencia de malformaciones cardíacas fueron menores a la tasa de prevalencia del 0.6% que tienen los antidepresivos como grupo. La información obtenida del Registro Médico de Nacimientos Suizo tampoco encontró incremento en el riesgo de malformaciones congénitas después de la exposición a antidepresivos ISRS/ISRN (17).

3.3.4 EXPOSICIÓN ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Aunque los Antidepresivos Tricíclicos (ATC) han sido prescritos por varias décadas, su potencial teratogénico para causar defectos estructurales sigue siendo indeterminado. Los ATC, principalmente la clomipramina parece estar asociada con síntomas neonatales más graves y prolongados. Algunos de los hallazgos reportados con el uso de ISRS, como la hipertensión pulmonar persistente del recién

nacido, la enterocolitis necrotizante y la prolongación del intervalo QT, no se han descrito después de la exposición ATC. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que una preferencia de los ATC sobre los ISRS en el embarazo temprano no está justificada. En contraste, se ha reportado que hay una pequeña ganancia en seguridad si los ATC (con excepción de clomipramina) se utilizan al final del embarazo. Entre esta clase de antidepresivos, nortriptilina parece ser la medicación más segura para su uso durante la lactancia (18).

3.3.5 EXPOSICIÓN A MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES

Los anticonvulsivantes se están utilizando cada vez con mayor regularidad en el tratamiento de las mujeres con trastorno bipolar y otros trastornos psiquiátricos (19). La exposición fetal a fármacos anticonvulsivantes durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas y retraso en el desarrollo cognitivo. Los bebés nacidos de mujeres que recibieron anticonvulsivantes durante el embarazo, tienen un riesgo dos a tres veces mayor que la población general de presentar defectos al nacimiento. Dicha exposición fetal se ha asociado, no sólo con tasas relativamente altas de defectos del tubo neural, como espina bífida, sino también con múltiples anomalías, incluyendo hipoplasia del tercio medio facial (también conocida como "cara anticonvulsivante"), cardiopatías congénitas, labio paladar hendido, retraso del crecimiento, y microcefalia. Poco se sabe sobre el riesgo de otros trastornos

neuropsiquiátricos graves. Siendo también descritos síntomas autistas en series de casos entre niños expuestos in útero al ácido valpróico (18).

3.3.6 EXPOSICIÓN A MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS

El 22 de febrero del 2011, FDA informó mediante un comunicado sobre el riesgo de síntomas de abstinencia y de movimientos musculares anormales en recién nacidos, hijos de madres que consumieron medicamentos antipsicóticos en el 3er trimestre del embarazo. El informe refiere, que la retirada o supresión de estos medicamentos en el recién nacido, puede producir síntomas extrapiramidales, aumento o disminución en el tono muscular, temblor, somnolencia dificultad para respirar y para la alimentación, refiriendo que dicha sintomatología puede desaparecer en horas, sin embargo, en otros casos se puede llegar a requerir de hospitalizaciones prolongadas en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), además, los antipsicóticos atraviesan la barrera placentaria, por lo tanto son más proclives a provocar sintomatología en los expuestos durante el 3er trimestre de la gestación (15).

3.3.7 EXPOSICIÓN A MEDICAMENTOS ANSIOLÍTICOS

Las benzodiacepinas (BZD) son medicamentos de uso mundial y frecuente durante el embarazo, los datos sobre su potencial de teratogenicidad y el efecto sobre el

resultado neonatal son limitados. Factores como la dosis, el tiempo, la duración de la exposición y la politerapia influyen en los resultados. La exposición a BZD durante la vida fetal contribuye en la morbilidad neonatal y malformaciones congénitas, por ejemplo, hendiduras orofaciales.

Las BZD son fármacos que atraviesan la placenta y tienen potencial para acumularse en el embrión y feto, causando múltiples efectos adversos. Se han informado casos de síntomas de abstinencia como; hipoventilación, irritabilidad, hipertonicidad y un 'Infant Floppy Syndrome' (hipotonía, letargia, dificultades de succión), estos síntomas se han descrito sobre todo tras el uso materno de BZD al final del embarazo (20).

3.3.8 EXPOSICIÓN A LITIO

El litio es el tratamiento estándar para el tratamiento de trastorno bipolar. Ha sido durante mucho tiempo contraindicado durante el embarazo debido a su teratogenicidad (21). Desde principios de 1970, ha habido preocupación por una asociación entre la exposición prenatal al litio y el riesgo de anomalías congénitas mayores. Los informes de un registro internacional de bebés con exposición temprana a litio, basados en un sistema médico de informes a voluntarios, en el cual se describe un exceso de malformaciones cardiovasculares, particularmente anomalía de Ebstein. Esta anomalía se caracteriza por hipoplasia ventricular derecha y el desplazamiento hacia abajo de la válvula tricúspide, a menudo con diversos defectos septales. El riesgo de esta malformación en los lactantes con la

exposición de litio en el primer trimestre fue inicialmente determinado a ser 400 veces mayor que la tasa de referencia encontrada en la población general de aproximadamente 1 en 20 000 nacidos vivos.

Sobre la base de un análisis combinado de los datos, se ha estimado el riesgo de anomalía de Ebstein, después de la exposición durante el primer trimestre entre 1 en 1 000 (0,1%) y 1 en 2 000 (0,05%) de todos los nacimientos. Las tasas de otros defectos cardiovasculares congénitos entre los lactantes expuestos al litio han variado de 0,9% a 12%. Aunque el riesgo estimado de la anomalía de Ebstein en bebés expuestos a litio es 10 a 20 veces mayor que en la población general, el riesgo absoluto es pequeño (0,05% -0,1%). Sin embargo, la categoría del embarazo de la FDA para el litio es el apartado D (13).

Al tratar a una mujer con trastorno bipolar embarazada, los médicos deben no solo considerar el riesgo de la exposición fetal a un estabilizador del ánimo, sino también el riesgo de recaída si se interrumpe el tratamiento (21).

3.4 PREVALENCIA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN MÉXICO

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, las malformaciones congénitas (MC), anomalías congénitas o defectos al nacimiento son causas importantes de mortalidad infantil, enfermedad crónica y discapacidad en muchos países, y una causa principal de atención a la salud de niños sobrevivientes. Afectan a uno de cada 33 lactantes y causan 3.2 millones de

discapacidades al año (22). En México, se han realizado diversos estudios con la finalidad establecer la prevalencia de MC.

En 1990, se publicaron los resultados de un estudio parte del programa de registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas externas del Instituto Nacional de Nutrición "Dr. Salvador Zubirán". Realizado en el estado de Yucatán, se incluyeron 3, 561 recién nacidos, de los cuales nacieron muertos 89 (2.4%), 3, 562 (97.6%) recién nacidos vivos. El total de las malformaciones simples fueron 156 (4.27%); las más frecuentes fueron: foseas preauriculares (20.21%) en 39, manchas café con leche (19.17%) en 37, defectos del tubo neural (11.40%) en 22 y los defectos de pabellón auricular en 13 (6.74%), en 37 sujetos se encontraron malformaciones múltiples y síndromes (23).

En el año a 2004, se publicaron los resultados de una investigación hecha en la zona metropolitana de Guadalajara, en la cual se revisaron 178, 394 recién nacidos (RN), en quienes se detectaron 2, 935 Recién Nacidos malformados. La prevalencia general de malformaciones congénitas externas en general fue de 16.5 en cada 1, 000 nacimientos. El sexo masculino tuvo una prevalencia de malformaciones de 84.92 por 10, 000 recién nacidos contra 77.97 obtenida por el sexo femenino (24).

3.4.1 ANOMALÍAS FÍSICAS MENORES

Las anomalías físicas menores (AFM) son alteraciones sutiles en la cabeza, cara y las extremidades, sin repercusión cosmética o funcional para el individuo. Representan marcadores externos de las desviaciones del neurodesarrollo durante

la vida fetal (25). La importancia de las AFM, estriba en que pudieran servir como una medida indirecta de la existencia de una alteración del neurodesarrollo, de las estructuras que se relacionan topográficamente o en su origen embriológico con el Sistema Nervioso Central. Se ha sugerido que las AFM pueden ser indicadores de gravedad en la enfermedad mental (26).

El estudio de las AFM se ha realizado con diversos métodos, pero su sistematización con fines de investigación se da hasta que Waldrop utiliza, en 1968, una escala ponderada de 18 ítems que aplica en niños preescolares con trastornos de conducta, evidenciando una mayor frecuencia en esta población (25). Se han realizado desde entonces diversas mediciones en grupos poblacionales específicos, y se han encontrado correlaciones positivas en pacientes con diferentes trastornos, como déficit de atención, retraso mental, autismo (25,26) y conducta violenta en la adolescencia (26), además de la esquizofrenia (26,27).

3.4.2 ANOMALÍAS FÍSICAS MENORES, VULNERABILIDAD E IMPLICACIONES

CLÍNICAS

En el modelo aceptado de las interacciones gen-ambiente, las AFM son parte del enfoque multifactorial para la etiología de la enfermedad. La psicosis se asocia con un exceso de rasgos dismórficos, particularmente en la región cefalofaciales (27). Se ha planteado también la existencia de vínculos entre las AFM, rasgos autistas, y el nivel de funcionamiento en los adultos con trastornos del espectro autista. Sugieren que en particular la forma y la implantación de los oídos se asocian con

rasgos autistas. Encontraron también asociación entre las puntuaciones de las AFM y la gravedad de las deficiencias. AFM de la cabeza, las orejas, los ojos, la boca y las manos pueden ser fácilmente evaluados en el consultorio médico y pueden proporcionar información importante para el proceso de diagnóstico (25).

Por lo tanto, más AFM pueden sugerir la necesidad de intervenciones de mayor apoyo, e inclusive se sugiere su utilidad como marcadores biológicos de riesgo para los trastornos psiquiátricos (27).

3.5 TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

La susceptibilidad genética y otros factores que influyen los patrones de interacción entre el niño y su medioambiente pueden influir en el desarrollo de su circuito neural. Descripciones recientes de los circuitos neuronales, muestran información nueva acerca del desarrollo de las capacidades sociales y de lenguaje, y explican más acerca de cómo la organización y la función cerebral son modificados como el resultado de la interacción con el medioambiente. El efecto de genes y medioambiente, no pueden ser separados ya que por medio del efecto epigenético, el medioambiente modera la expresión de genes. La correlación gen-ambiente puede, a través de los efectos del comportamiento padre e hijo, influenciar en la exposición ambiental de riesgo e interacción gen-ambiente, como se muestra en los trastornos de ansiedad, depresión y de la conducta, y son importantes en un rango de condiciones multifactoriales.

La neuroplasticidad es el término para alteraciones de la evolución en el tiempo de las respuestas y de los umbrales de activación que se producen a través de modulaciones sinápticas a corto plazo y el crecimiento neuroanatómico a largo plazo y la poda. El proceso de Neuroplasticidad permite la adaptación dependiente de la experiencia, pero los cambios neuroplásticos para adaptarse a experiencias dañinas pueden conducir a la psicopatología (28).

Los Trastornos del desarrollo neurológico son relativamente frecuentes y representan un desafío para la sociedad. Las tasas de diagnóstico para estas entidades han incrementado, pero se desconoce con precisión la razón en el incremento de dichas tendencias. Pudiendo contribuir a este aumento las mejoras en los criterios diagnósticos y la conciencia sobre los Trastornos del Espectro Autista (TEA) y del Trastorno por Déficit de Atención e hiperactividad (TDAH). Aunque, probablemente estos no justifican todo el aumento. Tanto el TDAH y TEA son afecciones crónicas de inicio en la infancia, con moderada a alta heredabilidad. Sin embargo, sus etiologías precisas siguen siendo desconocidas. De ahí la importancia de que diversos factores que actúan como desencadenantes o contribuyentes se estudien más a fondo (29).

Del uno al 3% de los niños, tienen un retraso grave del desarrollo relacionado a un síndrome genético, autismo idiopático, o discapacidad intelectual. Otro 5% a 15% tienen retrasos en el aprendizaje más leves. La intervención temprana puede beneficiar significativamente a los niños afectados, pero muchas condiciones, especialmente los problemas más comunes y leves, como el retraso en el aprendizaje con frecuencia no se identifican hasta que los niños entran escuela. La

aplicación de pruebas de tamizaje temprano como la escala de Bayley puede detectar alteraciones tempranas y realizar intervenciones oportunas (30).

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de anomalías físicas menores y alteraciones en el neurodesarrollo entre los hijos e hijas menores de 6 años de pacientes del INPRFM, expuestas a psicofármacos durante el embarazo?

4.1 JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento, la información que existe sobre el uso de psicofármacos en este grupo de población es limitada, siendo más estudiado el uso de ISRs. Con el advenimiento de los medicamentos antipsicóticos atípicos y su menor impacto sobre la fertilidad, la tasa de fecundidad en mujeres que padecen trastornos psiquiátricos ha incrementado de manera importante. Sin embargo, la población en general e incluso la comunidad médica continúan con temor a usar este grupo de medicamentos en esta población. En múltiples estudios ha quedado manifiesto que el beneficio de tratar a estas pacientes y evitar complicaciones diversas del trastorno psiquiátrico supera a los riesgos secundarios al uso de estos fármacos.

Por otro lado, del 1 al 3% de la población infantil tienen un retraso grave del desarrollo relacionado a un síndrome genético, autismo idiopático, o discapacidad

intelectual. Otro 5% a 15% tienen retrasos en el aprendizaje más leves. La intervención temprana puede beneficiar significativamente a los niños afectados, pero muchas condiciones, especialmente los problemas más comunes y leves, como el retraso en el aprendizaje con frecuencia no se identifican hasta que los niños entran escuela, cuando las intervenciones que se pueden realizar tienen un beneficio limitado. Por ello, la descripción de las anomalías descritas por medio de la escala puede establecer protocolos previos de evaluación y diagnóstico antes del ingreso a la escuela de estos bebés expuestos a psicofármacos durante el periodo gestacional.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO

- Determinar si existe una mayor frecuencia de alteraciones físicas menores y alteraciones en el neurodesarrollo entre los niños, hijos de mujeres expuestas a psicofármacos durante el embarazo.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la prevalencia de AFMs entre los padres de los niños participantes en el estudio
- Determinar cuáles son los psicofármacos que más se asocian a alteraciones en el neurodesarrollo.
- Evaluar la presencia de malformaciones físicas menores mediante el uso de la escala de Waldrop entre los niños, hijos de mujeres expuestas a psicofármacos durante el embarazo.

- Evaluar la presencia de alteraciones en el neurodesarrollo mediante el uso de la escala de Bayley entre los niños, hijos de mujeres expuestas a psicofármacos durante el embarazo.

6. HIPÓTESIS

La exposición a psicofármacos durante el embarazo está relacionada con una mayor frecuencia de anomalías físicas menores y alteraciones en el neurodesarrollo, en los hijos e hijas de estas pacientes.

7. MATERIAL Y MÉTODO

7.1 Tipo de estudio

Estudio Descriptivo, observacional, transversal.

Según la clasificación de Feinstein.

- Propósito: Descriptivo
- Asignación del agente: observacional
- Recolección de datos: Transversal

7.2 Población en estudio; selección y tamaño de la muestra.

I. Población en estudio

Niños menores de 6 años, hijos de madres pacientes del INPRFM expuestos a psicofármacos in útero.

Madre y padre (cuando sea posible) de los niños expuestos in útero al psicofármaco.

II. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determinara por conveniencia, en un periodo promedio de 2 años, al tratarse de un estudio descriptivo no requiere calculo estadístico de tamaño de muestra ya que el objetivo no es determinar el peso de la variable psicofármacos en las variables de interés.

8. PROCEDIMIENTO

8.1 Criterios de inclusión

- Se invitó a participar a las mujeres embarazadas que acudieron al servicio de psiquiatría genética del Instituto Nacional de psiquiatría "Ramón de la fuente Muñiz", con cualquier diagnostico en eje I y eje II que recibían tratamiento con medicamentos psicotrópicos.
- Se invitó a participar a las mujeres pacientes del instituto nacional de psiquiatría "Ramón de la fuente Muñiz" con hijos menores de 6 años de edad que recibieron tratamiento psicofarmacológico en alguna etapa del embarazo, en conjunto con su hijo expuesto in útero a dicho a tratamiento.

8.2 Criterios de exclusión

- Se excluirán del estudio a las mujeres menores de 18 años de edad.
- Se excluirá a las mujeres con discapacidad intelectual o síndromes genéticos conocidos.

- Se excluirá a aquellas pacientes que por su trabajo estén expuestas a agentes potencialmente teratógenos de la industria química.
- Se excluirán a las mujeres que estuvieron expuestas medicamentos teratogénicos no relacionadas con el tratamiento de trastornos psiquiátricos (Medicamentos no psiquiátricos dentro de la clasificación X FDA Nafarelina, Ribavirina, Vacunas del sarampión Virus del sarampión, Vacunas de la rubeola Virus Rubéola, Metotrexato, Fosfestrol, Medroxiprogesterona, Leuprorelina, Goserelina, Dihidroergotamina, Ergotamina, Anticuerpos antimelanoma, Ácido quenodeoxicólico, Retinol, stanozolol, Metenolona, Nandrolona, Vitamina K, Fitomenadiona, Menadiona, Lovastatina, Fluvastatina, Pravastatina, Simvastatina, Atrovastatina, Tazaroteno, Acitretina, Isotretinoína) o con abuso de sustancias (cocaína, la heroína, anfetaminas, metanfetamina, alucinógenos).

8.3 VARIABLES

8.3.1 Independiente

Exposición a psicofármacos.

8.3.2 Variables dependientes

Anomalías físicas menores de 6 años en niños expuestos a psicofármacos,

Anomalías físicas menores en padres de los niños expuestos in útero a psicofármacos

Valoración del Neurodesarrollo medido por la escala Bayley.

- Para medir las variables dependientes se utilizarán 2 escalas, de neurodesarrollo y una para anomalías físicas menores.

8.3.2.1 DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

8.3.2.1.1 Escala de Waldrop

(Escala de tipo cualitativo con punto de corte en 3)

La escala original incluye 18 anomalías morfológicas de seis regiones del cuerpo: cabeza, ojos, oídos, boca, manos y pies. La mayoría de las anomalías se califican cualitativamente como presente (valor = 1) o ausente (valor = 0). Las variables (pelo eléctrico fino, circunferencia de la cabeza, epicanto, distancia intercantal, orejas de implantación baja, paladar alto y tercer dedo del pie \geq segundos) se califican de manera gradual (es decir, un valor de 1 o 2, según la gravedad) (22).

8.3.2.2 Escala Bayley de Desarrollo Infantil tercera edición (De acuerdo al manual, rendimiento deficitario se considera si el niño evaluado tiene al menos en un dominio un puntaje bajo, menor a una DE del promedio).

La BSID-III incluye 325 elementos divididos en 5 dominios: la cognición, comunicación receptiva, comunicación expresiva, motricidad fina y motricidad gruesa. Los ítems se clasifican por dificultad, la edad del niño determina el primer elemento administrado. La prueba continúa hasta que 5 elementos consecutivos se pierden. El número de elementos omitidos o aprobados en cada dominio

comprende el puntaje bruto, que se convierte en una puntuación estándar que utiliza un conjunto de tablas estandarizadas (30).

8.3.3 Variables confusoras:

- Edad
- Diagnostico psiquiátrico
- Años de diagnostico
- Primigesta o multíparas
- Psicofármacos usados (ISRs, antipsicóticos, antiepilépticos, estabilizadores del ánimo, BZD, etc.) y dosis.
- Uso de otros fármacos no psiquiátricos
- Resolución del parto (Parto, parto instrumentado, óbito, aborto)
- Eventos adversos durante el parto (ingresos a UCIN, partos pretermino, partos posttermino, parto prolongado)
 - Antecedentes de productos con múltiples anomalías físicas.

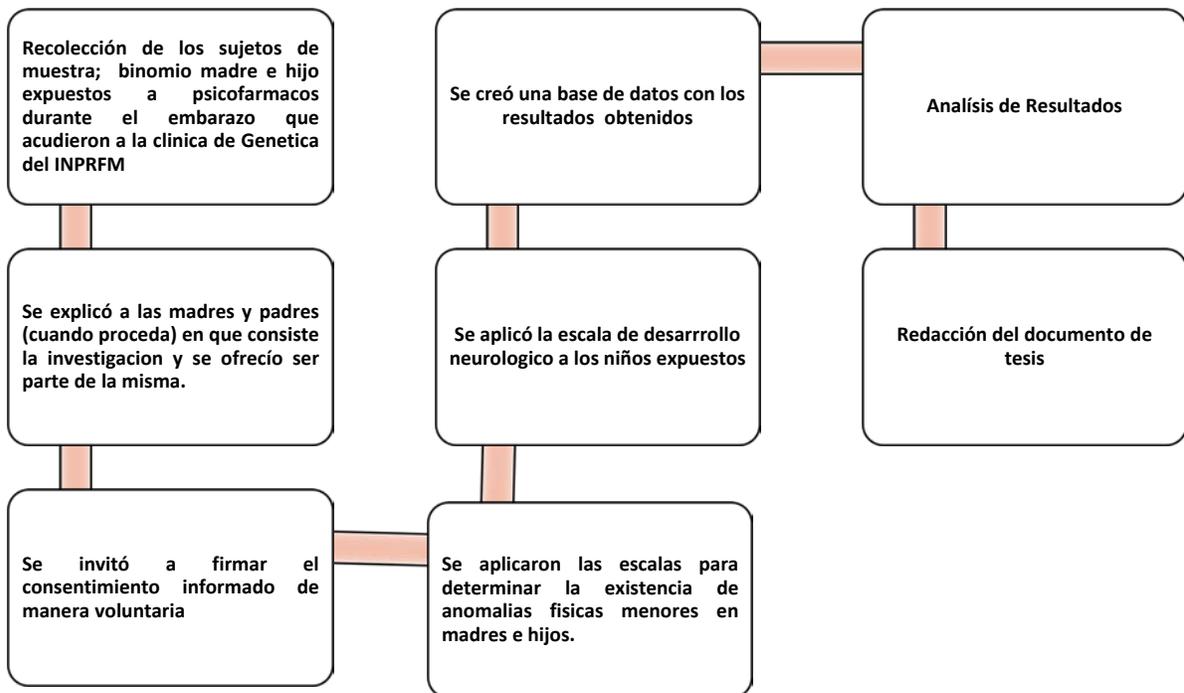
8.3.4 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN:

- Escala de Bayley III
- Escala de Waldrop

8.3.5 Procesamiento de la información y análisis estadístico

Para descripción del grupo se utilizaron fórmulas de estadística descriptiva tales como media, moda mediana y porcentajes simples los cuales se presentaron en los gráficos y tablas correspondientes.

9. FLUJOGRAMA DEL PROCEDIMIENTO



10. CRONOGRAMA.

La muestra se colectó en un periodo de tiempo de 1 años. En el momento en que el participante decidió aceptar se le aplicaron diferentes escalas. Posterior a tener la recolección de datos, se realizó el análisis estadístico.

FECHAS	OCT 2014 – ENE 2015	ENE- MAR 2015	ABR- SEP 2015	OCT- DIC 2015	ENE- FEB 2016	MAR- MAYO 2016
Presentación de anteproyecto a los respectivos comités	xx					
Presentación de correcciones al comité de ética		xx				
Valoración de los sujetos de estudio			xx	xx	xx	
Vaciado de datos				xx	xx	
Análisis de resultados					xx	xx
Redacción del documento de tesis						xx
Corrección por los autores						xx
Entrega final						xx

11. Ética.

El estudio se realizó de acuerdo a los principios generales estipulados en la declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). Ya que los sujetos de estudio no están en condiciones de autorizar su participación en este estudio, se solicitó consentimiento informado por escrito a los tutores legales, mismo en el que se brindó la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable. El no participar en el proyecto no excluyó al paciente o a su tutor de recibir la atención médica necesaria. Los datos generados en la investigación fueron utilizados únicamente con fines científicos y no se les dio otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedieron a participar.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación para la salud. Título segundo, capítulo I. Artículo 17, Sección I. Investigación sin riesgo; Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran. Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros. Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos (Diario Oficial de la federación 1983).

El presente estudio fue sometido al comité de Ética en Investigación del instituto para su aprobación el día 11 de mayo 2015, Ref: CEI/C/026/2015.

12. RESULTADOS

A partir del mes de marzo 2015 y hasta febrero del 2016 se invitó de manera verbal y, a través de carteles, a todas las mujeres, pacientes del INPRFM, que estuvieron tomando psicofármacos durante el embarazo, a participar en este protocolo de estudio, el cien por ciento de las mujeres invitadas a participar son pacientes de la clínica de Genética Psiquiátrica del INPRFM, y se encontraron en asesoría genética prenatal, y al momento de la invitación en asesoría genética; para valoración de producto. Las pacientes que dieron su consentimiento verbal para participar en el estudio otorgaron su número telefónico y autorizaron que se les contactara vía telefónica, para programar la entrevista y valoración de sus hijos. En la muestra inicial se incluyeron un total de 23 mujeres y sus hijos, se excluyó a dos pacientes y a sus hijos de la muestra final por no cumplir con los criterios de inclusión del estudio; una de la pacientes refirió durante la entrevista previa a la valoración del producto no haber tomado medicamentos psiquiátricos durante el embarazo (lo cual no reportó al personal médico), la segunda paciente, cuenta con diagnóstico de discapacidad intelectual leve, a ambas pacientes se les otorgó una breve capacitación de estimulación temprana de acuerdo a la edad de sus hijos. Las valoraciones se realizaron en el laboratorio de neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría, bajo la supervisión de una experta en la aplicación de la escala Bayley III. El 100% de las participantes firmaron la hoja de consentimiento informado del estudio y autorizaron que sus hijos participaran en el mismo. En la muestra final se incluyeron a 21 mujeres y a sus hijos (n=21) que cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio. Se solicitó a las madres participantes que el día de la

valoración presentarán el certificado de nacimiento de sus hijos, con la intención de recabar datos relacionados al alumbramiento.

Las mujeres que participaron en este estudio tenían entre 18 y 40 años de edad, media (M.D.) de 31.42 con una desviación estándar (D.E.) de 5.92, en relación a los padres de los productos, se obtuvo la información sobre la edad de 18 de ellos, con una edad mínima de 22 años y máxima de 50 años, M.D. 33.33, D.E. 7.58. El 57.1 % (n=12) de las madres reportaron dedicarse al hogar, 23.8 % (n= 5) tenían un empleo de tiempo completo, 14.3% subempleo (n= 3), 4.8% desempleo (n= 1). Ninguno de los padres se dedicaba al hogar, el 76% tenían un empleo de tiempo completo (n=16), 19% subempleo (n= 4), 4.8% desempleo (n=1). Ver gráfica 1

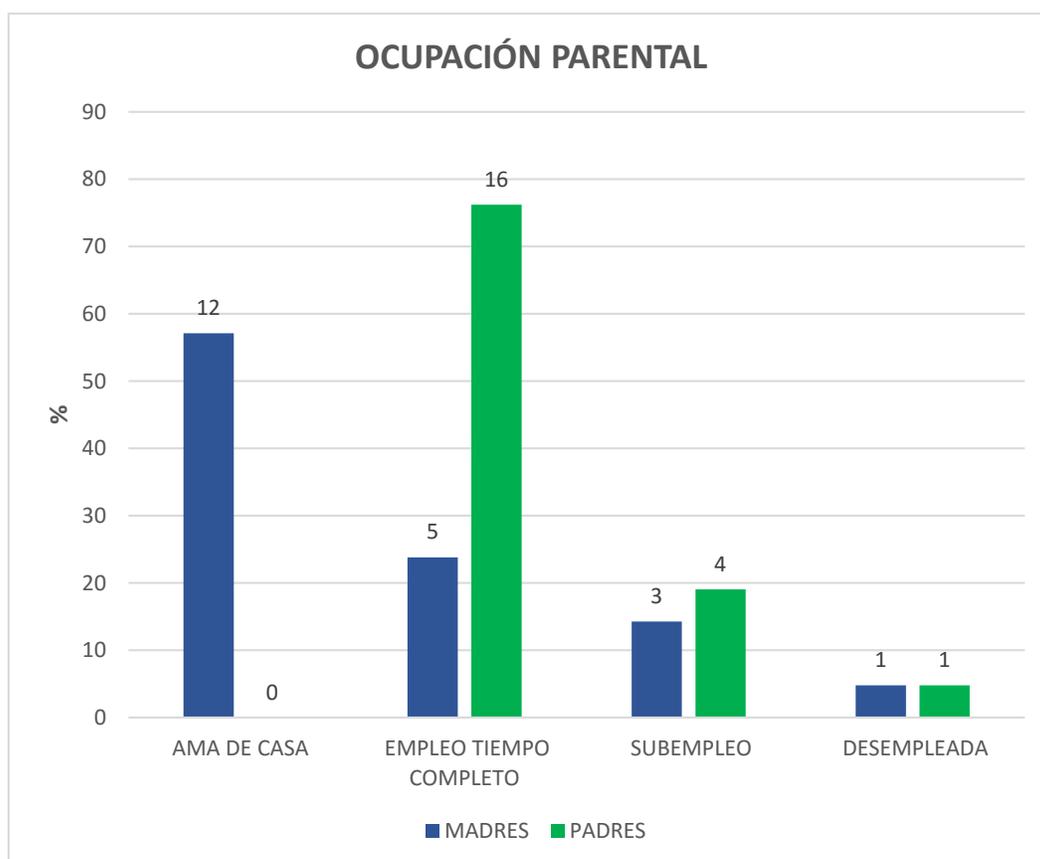


Tabla 1, ocupación de los padres

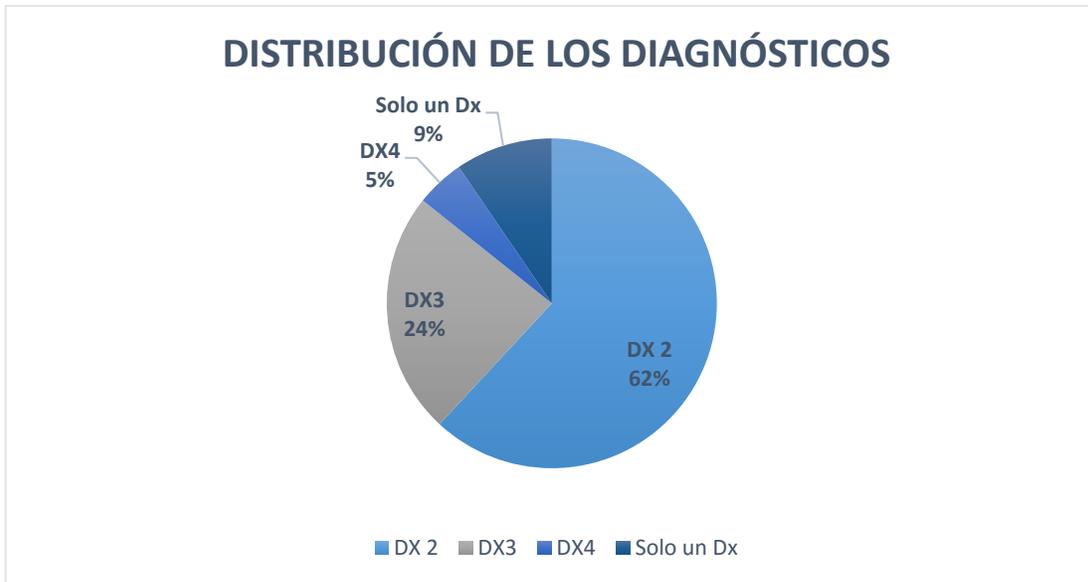
La mayoría de las participantes tenían más de un diagnóstico psiquiátrico, el 63.4% (n=13) tenían dos diagnósticos, 24% (n=5) tres diagnósticos, 4.8% (n=1) cuatro diagnósticos, 9.5 % (n=2) reportaron solo un diagnóstico psiquiátrico. Ver *gráfica 2*.

El 76% (n=16) de las pacientes presentaban algún trastorno afectivo depresivo, 43.2% (n=9) Trastornos de ansiedad, 9.5% (n=2) Trastornos de la conducta alimentaria, 14% (n=3) Trastorno obsesivo compulsivo y trastornos del espectro, 4.8%(n=1) TEPT, 28.8%(n=6) Trastornos de personalidad, 9.5%(n=2) dependencia a nicotina. Como diagnóstico principal refirieron el 76% (n=16) de las pacientes trastornos afectivos depresivos, 9.5% (n=2) Trastornos de ansiedad, 9.5%(n=2) Trastornos de la conducta alimentaria, 4.8%(n=1) Trastorno obsesivo compulsivo y trastornos del espectro. Ver *tabla 1*

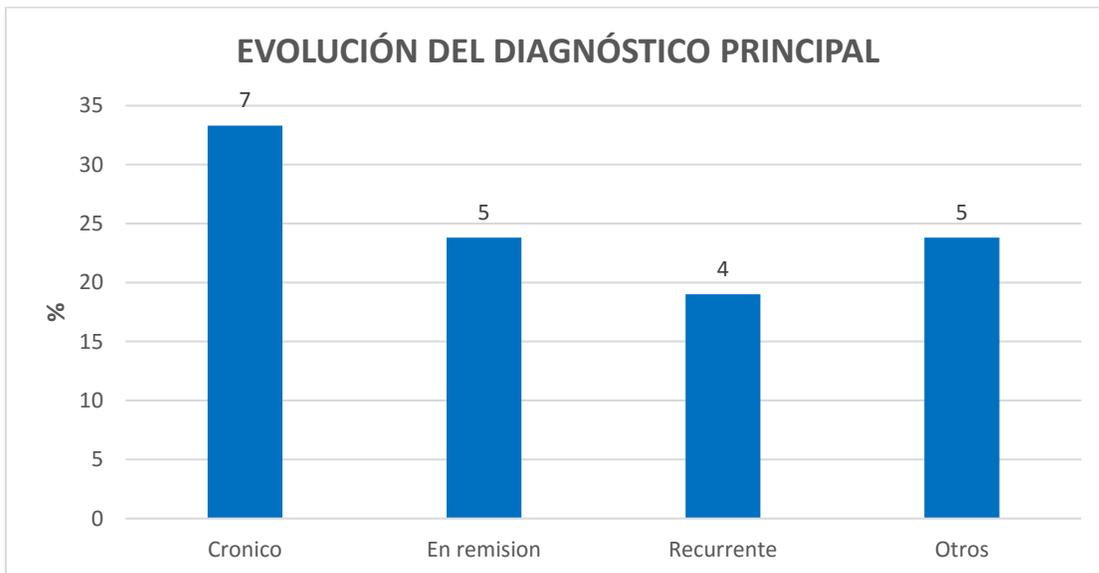
DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS

	Frecuencia	Porcentaje
DX1 (Diagnóstico principal)		
Trastornos afectivos depresivos	16	76.2
Trastornos de ansiedad	2	9.5
TCA	2	9.5
TOC y espectro	1	4.8
<i>Total</i>	21	100
DX 2		
Trastornos de ansiedad	7	33.3
TEPT	1	4.8
T. personalidad	3	14.3
TOC y espectro	2	9.5
<i>Total</i>	13	61.9
DX 3		
TEPT	1	4.8
D. Nicotina	1	4.8
T. personalidad	3	14.3
<i>Total</i>	5	23.8
DX4		
D. nicotina	1	4.8
<i>Total</i>	1	4.8

Tabla 1, diagnósticos psiquiátricos en la muestra estudiada



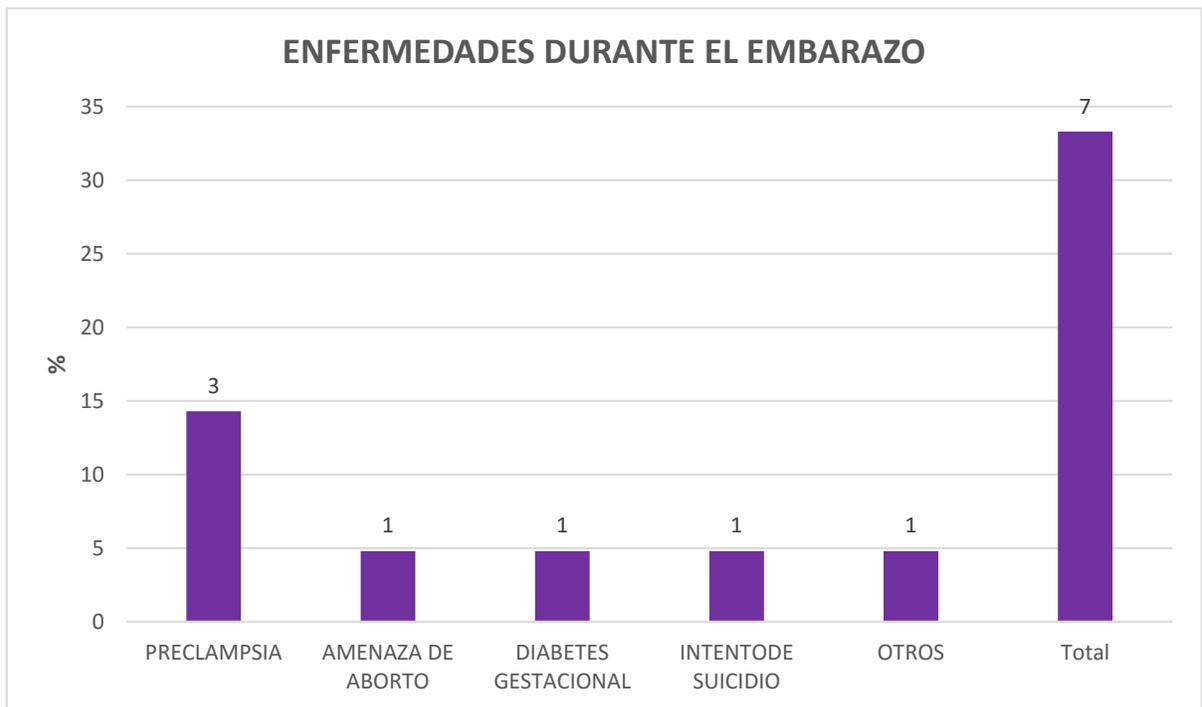
Grafica 2, distribución de los diagnósticos



Gráfica 3, evolución del diagnóstico principal

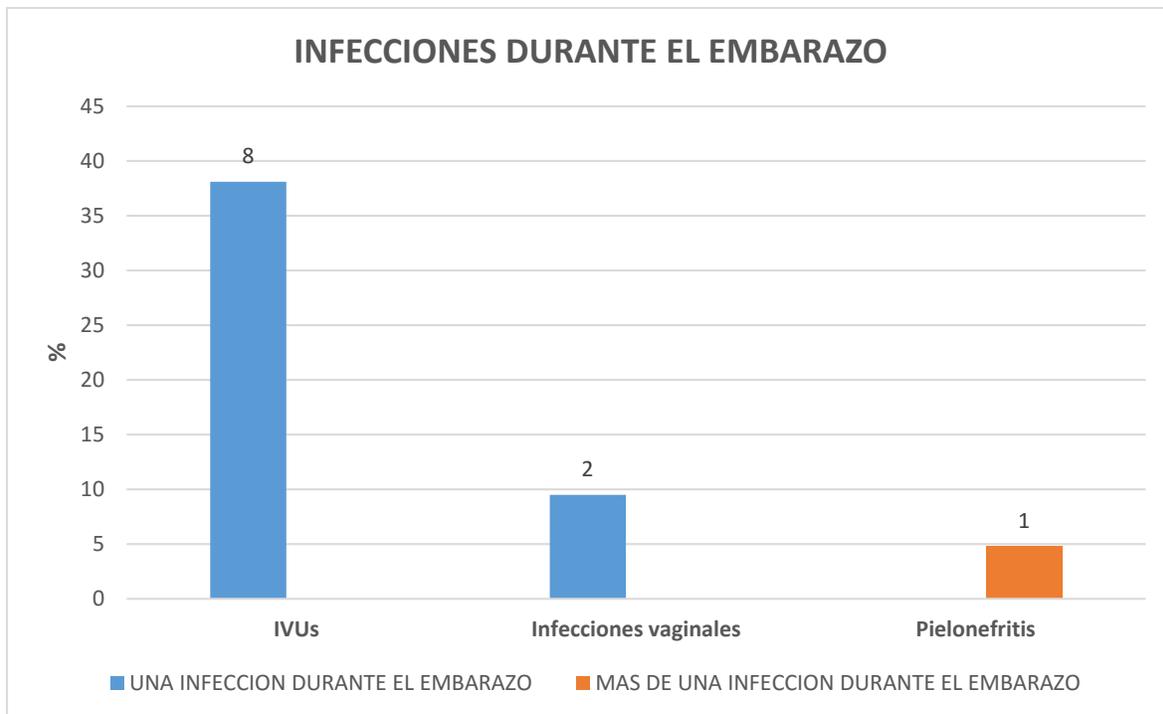
La evolución del diagnóstico principal fue reportada en el 33% (n=7) como crónica, 23.8% (n=5) en remisión, 19.0%(n=4) recurrente, 23.8%(n=5) Otros (se desconoce). Ver *gráfica 3*. Ninguno de los padres reportó haber padecido algún trastorno psiquiátrico.

El 100% (n=21) de las madres refirieron haber acudido a control prenatal de manera regular durante el embarazo, 66.7% (n= 14) refirieron haber presentado alguna enfermedad no infecciosa durante el embarazo, 9.5 % (n=2) informaron un segundo diagnóstico. El 14.3 % (n=3) presentó enfermedad hipertensiva, 4.8% (n=1) amenaza de aborto, 4.8% (n=1) Diabetes gestacional, 4.8% (n=1) intento de suicidio durante el embarazo, 4.8% (n=1) hipotiroidismo. Ver gráfica 4.



Gráfica 4, enfermedades durante el embarazo

Como segundo diagnóstico 4.8% (n=1) presentó parálisis facial, 4.8% (n=1) oligohidramnios. 38.1% (n=8) Presentaron infecciones durante el embarazo, 38.1% (n=8) Infección de vías urinarias (IVU), 9.5% (n=2) infecciones vaginales. Solo una mujer, refirió un segundo diagnóstico infeccioso durante el embarazo el cual fue pielonefritis 4.8% (n=1). Ver gráfica 5.



Gráfica 5, infecciones maternas durante el embarazo

El 100% de las pacientes confirmó el uso de psicofármacos en algún momento del embarazo. La exposición a psicofármacos en politerapia fue frecuente 71.4% (n=15) usaron más de un fármaco psiquiátrico durante el embarazo: 28.6% (n=6) usaron 3 fármacos psiquiátricos durante el embarazo, 23.8% (n=5) cuatro psicofármacos, 14.3% (n=3) cinco psicofármacos. El 33.3% (n=7) reportó uso de fluoxetina, todas durante el primer trimestre del embarazo, 86.7% (n=18) usaron sertralina en un rango de dosis de 50-200 mg, 5.55% (n=1) durante el primer trimestre del embarazo, 5.55% (n=1) en el segundo trimestre, 27.8% (n=5) segundo y tercer trimestres, 61.1% (n=11) durante los 3 trimestres, 14.3% (n=3) citalopram en un rango de dosis de 20-30 mgs; de los cuales el 66.7% (n=2) lo tomó durante el primer trimestre, 33.3% (n=1) durante todo el embarazo. El 4.8% (n=1) tomó escitalopram durante el primer trimestre del embarazo se desconoce la dosis, 23.8% (n=5) reportó

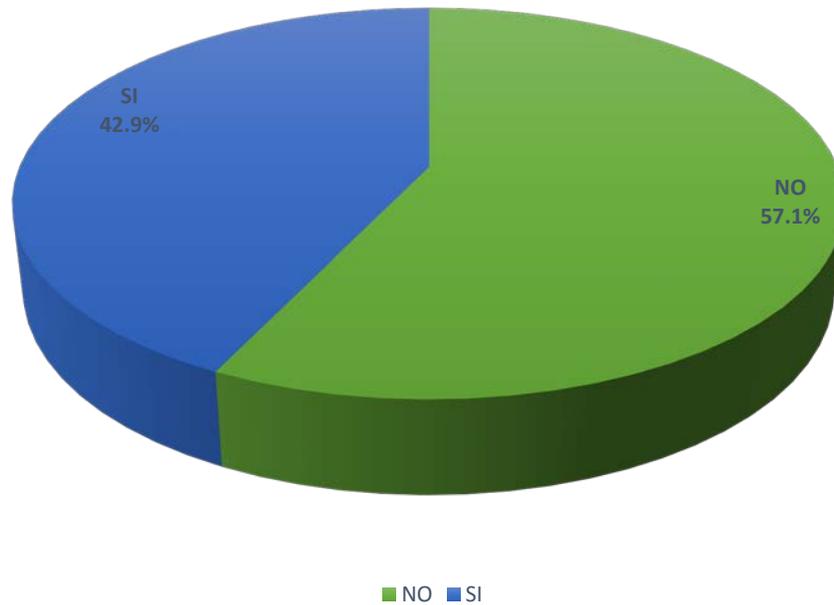
uso de quetiapina en un rango de dosis de 50- 200 mgs, de las cuales el 20% (n=1) lo tomó durante el primer trimestre del embarazo, el 40% (n=2) en el segundo y tercer trimestre, el 20% (n=1) durante el tercer trimestre, el 20% (n=1) durante todo el embarazo . El 23.8% (n=5) tomaron clonazepam en un rango de dosis de 0.3-1 mg de los cuales; el 60% (n=3) lo tomaron durante el primer trimestre, 20% (n=1) en el segundo trimestre, 20% (n=1) en los tres trimestres del embarazo, 4.8 (n=1) aripiprazol a dosis de 15 mgs, el 100% (n=1) lo tomó durante los tres trimestres del embarazo, 9.6 % (n=2) hidroxicina, a dosis de 20 mgs: el 100% (n=2) lo tomaron durante el primer trimestre, 4.8% (n=1) Tomó Valproato de magnesio a dosis de 1000 mgs, el 100%(n=1) lo tomó durante el primer trimestre, 4.8% (n=1) lamotrigina a dosis de 50 mgs, el 100% (n=1) lo tomó durante el segundo trimestre, El 4.8% (n=1) tomo Metilfenidato a dosis no especificada, el 100% (n=1) lo tomó durante el primer trimestre del embarazo, El 4.8% (n=1) tomó haloperidol a dosis de 0.5 mg, el 100% (n=1) lo tomó durante el primer trimestre del embarazo, venlafaxina en el 4.8%(n=1) a dosis de 75 mg el 100% (n=1) lo tomó durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, El 4.8% (n=1) tomo sulpiride a dosis de 100 mg, el 100% (n=1) lo tomó durante todo el embarazo, 4.8 % (n=1) recibió gabapentina a dosis desconocida el 100% (n=1) fue durante el primer trimestre del embarazo, El 4.8% (n=1) carbamazepina a dosis de 100 mg, el 100% (n=1) durante el primer trimestre del embarazo. Ver *tabla 2*

PSICOFÁRMACOS USADOS Y TRIMESTRES DE USO

Fármaco	Dosis		1er Trimestre		2do Trimestre		2 y 3 trimestres		1 y 3 trimestres		1er, 2do, 3er Trimestres		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
FLUOXETINA	7	33	20-80	7	100								
SERTRALINA	18	85.71	50-200	1	5.55	1	5.55	5	27.8			11	61.1
CITALOPRAM	3	14.3	20-30	2	66.7							1	33.3
ESCITALOPRAM	1	4.8	NS*	1	100								
HIDROXICINA	2	9.6	20	2	100								
GABAPENTINA	1	4.8	NS*	1	100								
QUETIAPINA	5	23.8	50-200	1	20			2	40	1	20	1	20
CLONAZEPAM	5	23.8	0.3-1	3	60	1	20					1	20
METILFENIDATO	1	4.8	NS*	1	100								
VALPROATO DE MAGNESIO	1	4.8	1000	1	100								
ARIPIRAZOL	1	4.8	15	1	100								
VENLAFAXINA	1	4.8	75					1	100				
HALOPERIDOL	1	4.8	0.5	1	100								
SULPIRIDE	1	4.8	100									1	100
LAMOTRIGINA	1	4.8	50			1	100						
CARBAMAZEPINA	1	4.8	100	1	100								

Tabla 2, psicofármacos usados y trimestre en que se usaron. *NS No sabe.

USO DE FÁRMACOS NO PSIQUIÁTRICOS DURANTE EL EMBARAZO



Grafica 6, uso de fármacos no psiquiátricos durante el embarazo

El 42.9 % (n=9), reportó la toma del algún fármaco no psiquiátrico durante el embarazo, el 23.4% (n=5) uso un segundo fármaco, 9.5 %(n=2) tres fármacos. Ver *gráfica 6*.

Los medicamentos usados fueron Ibuprofeno 4.8 %(n=1) a dosis no especificada durante el primer trimestre de embarazo, amoxicilina 9.5% (n=2) una de las pacientes desconoció la dosis usada, la otra refirió 1,500 mgs durante el primer trimestre, nitrofurantoina 9.5%(n=2) a dosis desconocida durante el primer trimestre de embarazo, metformina 4.8%(n=1) a dosis de 1,000 mg durante los tres trimestres del embarazo, metoprolol 4.8 %(n=1) a dosis de 100 mg durante los 3 trimestres del embarazo, indometacina 9.5%(n=2) a dosis desconocida durante el primer

trimestre, bonadoxina 9.5(n=2) a dosis desconocida durante el primer trimestre, levotiroxina 4.8%(n=1) dosis de 75 mcg durante los tres trimestres de embarazo, metildopa 4.8% (n=1) dosis de 1,500 mg durante los tres trimestres de embarazo, nifedipino 4.8% (n=1) dosis de 10 mgs durante todo el embarazo, 9.5% (n=2) otro antibiótico no especificado, a dosis no especificada durante el primer trimestre. Ver *tabla 3*.

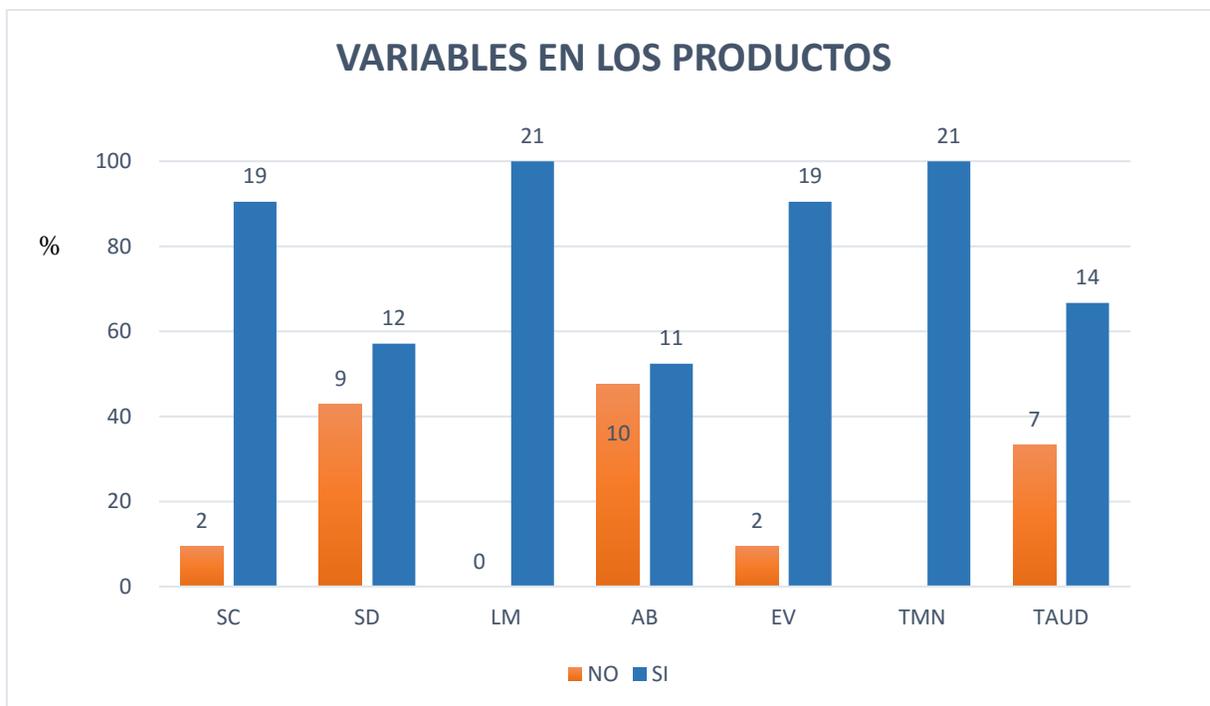
FÁRMACOS NO PSIQUIÁTRICOS USADOS DURANTE EL EMBARAZO

Fármaco	n		Dosis	1er Trimestre		1er, 2do, 3er Trimestres	
	n	%		n	%	n	%
IBUPROFENO	1	4.8	NS*	1			
BONADOXINA	2	9.52	NS*	2			
AMOXICILINA	2	9.52	1500	2			
NITROFURANTOINA	2	9.52	NS*	2			
METFORMINA	1	4.8	1000 mgs			1	100
LEVOTIROXINA	1	4.8	75 mcg			1	100
METOPROLOL	1	4.8	100 mg			1	100
METILDOPA	1	4.8	1500 mg			1	100
NIFEDIPINO	1	4.8	10 mg			1	100
INDOMETACINA	2	9.52	NS*	2	100		
Otro antibiótico no especificado	2	9.52	NS*	2	100		

Tabla 3. Fármacos no psiquiátricos usados durante el embarazo, dosis y trimestres en el que se usaron. *NS No sabe.

El 57.1% (n=12) de los nacimientos fueron vía parto vaginal, 42.9% (n=9) vía cesárea, los nacimientos se dieron entre la semana 34 y 40 de gestación, media 37.71, DE 1.707, el peso de los productos al momento del nacimiento se encontró entre los 1,900 y 3,755 grs, MD 2,897.62, DE 460.89. Talla entre 40 y 55 cms, MD 48.33, DE 3.987. El 57.1% eran varones (n=12), 42.9% mujeres (n=9), el 71.4%(n=15) nacieron a término (37 sdg o más), 28.6%(n=6) nacieron pretermino (antes de completar las 37 sdg), ningún evaluado estuvo a postérmino.

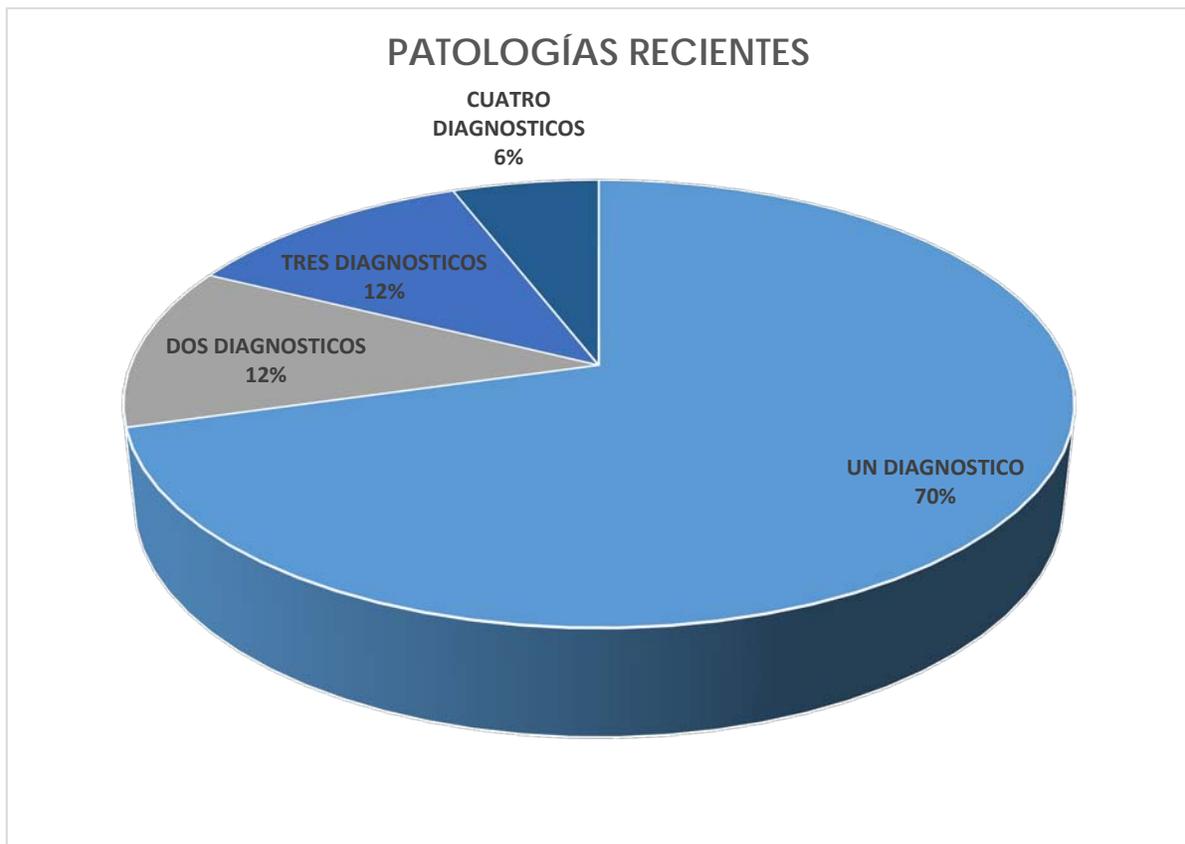
Se recabo el puntaje de APGAR en el 85,7%(n=18) de los niños valorados, el 14.28% (n=3) de las madres, no presentaron el certificado de nacimiento y refirieron no recordar el puntaje, el puntaje APGAR al minuto de vida se reportó entre 0 y 9, MD 7.44, DE 2.38, Apgar a los 5 minutos entre 5 y 9, MD 8.66 DE .9701. El 28.6% (n=6) de los niños requirió de manejo en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), con una estancia de entre 1 y 10 días, MD 3.17, DE 3.488, al momento de la valoración, los niños estudiados tenían entre 40 y 835 días de vida, MD de 291.10, DE 220.657, en los niños nacidos pretérmino se realizó el cálculo de edad ajustada (n=6), ubicándose entre 92 y 574 días de vida con una media de 288.17, desviación estándar 176.31.



Grafica 7, variables informadas en los productos al momento de la evaluación
 SC: sostén cefálico, SD: sedestación, LM: lactancia materna, AB: ablactación, EV: esquema de vacunación, TMN: tamiz metabólico neonatal, TAUD: tamiz auditivo

Al momento de la valoración, el sostén cefálico estaba presente en el 90.5% (n=19) de los niños valorados, dos madres desconocían la edad de aparición del fenómeno, en los 17 niños restantes se informó la edad de aparición del fenómeno entre las 14 y 18 semanas de vida, MD 13.824, DE 1,94. El 57.1% (n= 12) presentaba sedestación, una madre desconoció la edad de aparición del fenómeno, para los 11 niños restantes se refirió la edad de aparición entre las 16 y 52 semanas, MD 30.91, DE 12.691, el 100% de los niños evaluados recibieron lactancia materna, entre las 4 y 111 semanas de vida, MD 31.57, DE 27.97. El 52.4%(n=11) ya habían sido ablactados, la edad de ablactación se refirió entre las 16 y 27 semanas de vida, MD 24, DE 4.027, el 90.5% (n= 19) tenían esquema de vacunación completo, 9.5% (n=2) refirieron esquema incompleto en uno de los casos por escasas de la vacuna correspondiente, en el otro caso por negligencia parental. Al 100% (n=21) de los

niños evaluados, se les practicó tamiz metabólico neonatal, todos con resultado normal. El tamiz auditivo fue practicado al 66.7% (n=14), con resultado anormal en uno de los niños. Ver gráfica 7. El 66.7% (n=14), de las madres reportaron que sus hijos habían tenido alguna enfermedad en los últimos 6 meses, 9.5% (n= 2) refirieron una segunda y tercera patología, el 4.8% (n=1) presentó una cuarta enfermedad. Ver gráfica 8.



Gráfica 8, porcentaje de niños evaluados que presentaron patologías recientes

Los diagnósticos, referidos por las madres, fueron de manera verbal o escrita (resúmenes médicos). Fueron los siguientes; Infecciones de vías respiratorias 28.6% (n=6), reflujo gastroesofágico 4.8% (n= 1), caídas 19% (n=4), hiperbilirrubinemia 4.8% (n=1), gastroenteritis 4.8% (n=1), dolor crónico 4.8% (n=1), sepsis 4.8% (n=1),

deshidratación 4.8% (n=1), infecciones varias (otitis, conjuntivitis) 4.8% (n=1), onfalocele 4.8% (n=1). 3 de estos niños presentaron complicaciones de dichas patologías. Ver *tabla 4*.

En el 76% (n=16) de los casos el cuidador principal era la madre, en el 23.8% (n=5) la abuela, 9.5% tenían un segundo cuidador principal 4.8% (n=1) que era la abuela y en un 4.8% (n=1) la tía.

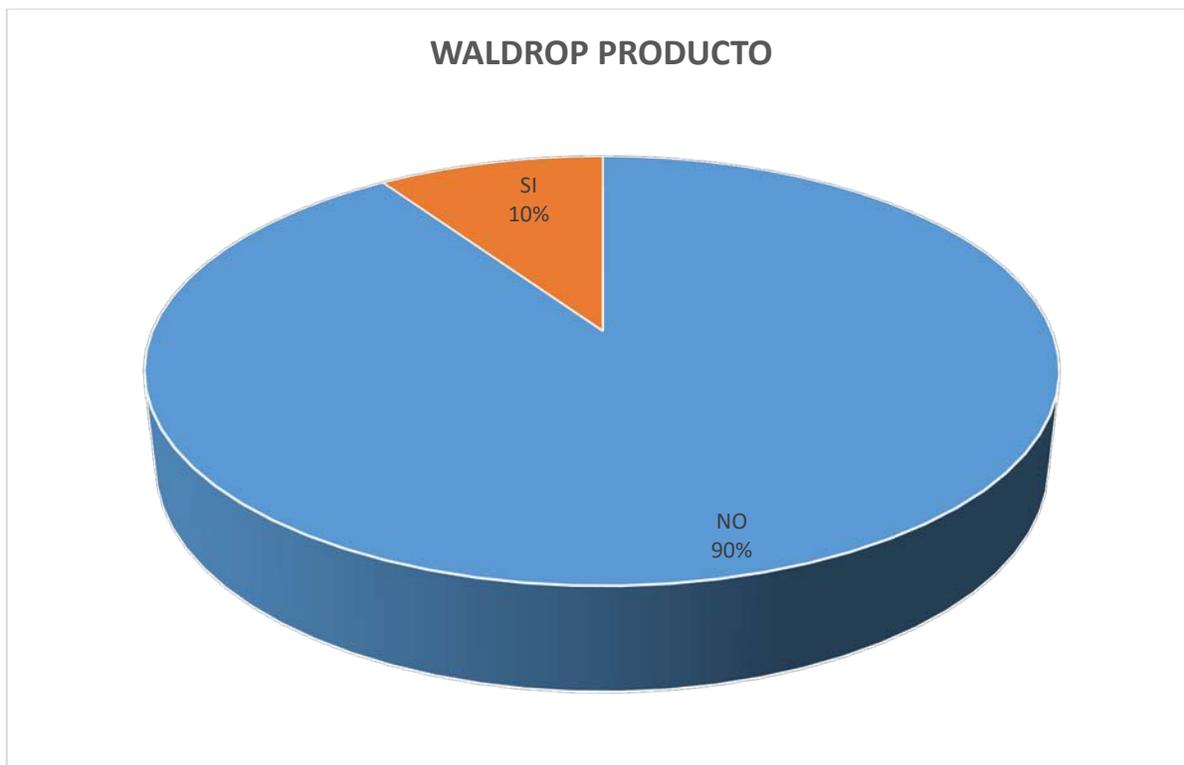
ENFERMEDADES RECIENTES EN LOS PRODUCTOS

DIAGNOSTICO 1		DIAGNOSTICO 2		DIAGNOSTICO 3		DIAGNOSTICO 4					
n	%	n	%	n	%	n	%				
REFLUJO GASTROESOFAGICO	1	4.8	IVR	1	4.8	CAIDAS	1	4.8	ONFALOCELE	1	4.8
IVR	5	24	DESHIDRATACION	1	4.8	INFECCIONES VARIAS OTITIS ,	1	4.8			
CAIDAS	3	14	Total	2	9.5	CONJUNTIVITIS			Total	1	4.8
HIPERBILIRRUBINEMIA	1	4.8				Total	2	9.5			
GASTROENTERITIS	1	4.8									
DOLOR CRONICO	1	4.8									
SEPSIS	1	4.8									
OTROS	1	4.8									
Total	14	67									

Tabla 4. Enfermedades recientes en los productos (agrupado de acuerdo al número de diagnósticos)

La escala de Waldrop, por cuestiones de tiempo, se aplicó únicamente a dos de las madres que participaron en el estudio, con puntaje de 0 y 1, MD 0.50, DE 0.707, a los niños valorados se aplicó en el 90.5% (n= 19), con puntuaciones de entre 1 y

2, MD 1.316, DE 0.4776. No se pudo realizar la escala de Waldrop en ninguno de los padres, ya que en la totalidad de los casos no acudieron a las valoraciones. Ver la gráfica 9 y la tabla 5.



Grafica 9, porcentaje de niños evaluados, a los que se les aplicó la escala de Waldrop

WALDROP PRODUCTO

PUNTAJE	N	%	MD	DE
1	13	68.42	1.316	0.4776
2	6	28.57		

Tabla 5. Puntajes de escala de Waldrop en los productos evaluados

Se aplicó la escala Bayley III, al 100% de los hijos de las pacientes incluidas en este estudio. En el área cognitiva, los niños obtuvieron un puntaje cognitivo compuesto

entre 60 y 115, MD 94.286 DE 13.622, IC cognitivo menor entre 0.56 y 1.06 MD 0.865 DE 0.12855, IC cognitivo mayor 1, MD 1.02, DE .130, Lo que ubica dentro del promedio al 52.4%(n=11), de los niños valorados, arriba del promedio al 19% (n=4), 19% (n=4) abajo del promedio, 4.8 (n=1)límitrofe, 4.8% (n=1) no codificado. Área de lenguaje puntaje compuesto entre 59 y 109, MD 81.476 DE 15.30, IC lenguaje menor entre 0.55 y 1.01 MD 0.7567 DE 0.141, IC lenguaje mayor 1, MD 0.89, DE 0.137, Lo que ubica dentro del promedio al 23.8 %(n=5) de los niños valorados, 19% (n=4) abajo del promedio, 38.1% (n=8) límitrofe, 19% (n=4) no codificado. Área motora; puntaje motor compuesto entre 49 y 107, MD 79.19 DE 12.241, IC motor menor entre 0 y 1 MD 0.72 DE 0.102, IC motor mayor 1, MD 0.72, DE 0.101, Lo que ubica dentro del promedio al 19 %(n=4), de los niños valorados, 19% (n=4) abajo del promedio, 52.4% (n=11) límitrofe, 9.5% (n=2) no codificado. Ver tabla 6.

RESULTADOS DE LA ESCALA DE BAYLEY

CLASIFICACIÓN	AREA											
	COGNITIVO				LENGUAJE				MOTOR			
	N		%		N		%		N		%	
PROMEDIO	11		52.4		5		23.8		4		19	
ARRIBA DEL PROMEDIO	4		19									
ABAJO DEL PROMEDIO	4		19		4		19		4		19	
LIMITROFE	1		4.8		8		38.1		11		52.4	
NO CODIFICADO	1		4.8		4		19		2		9.5	
	PUNTAJE MENOR	PUNTAJE MAYOR	MD	DE	PUNTAJE MENOR	PUNTAJE MAYOR	MD	DE	PUNTAJE MENOR	PUNTAJE MAYOR	MD	DE
	60	155	94.3	13.6	59	109	81	15.3	49	107	107	12.2

TABLA 6 Resultados de la Escala de Bayley se incluyen puntaje mayor, puntaje menor y DE

13. DISCUSIÓN

Dado el incremento en la prevalencia de trastornos psiquiátricos entre la población general, y sobre todo en mujeres en edad fértil, resulta de vital importancia el conocer los potenciales riesgos de la exposición del feto a psicofármacos durante el embarazo. Al considerar el uso de un medicamento psiquiátrico durante la gestación, el médico debe tener en cuenta tres tipos de riesgo para el producto en desarrollo:

1) Riesgo de malformación de órganos o teratogénesis, 2) riesgo de toxicidad o síndromes de abstinencia durante el período neonatal agudo, y 3) riesgo de secuelas neuroconductuales a largo plazo.

Hasta la fecha, pocos estudios han investigado sistemáticamente el impacto de la exposición a medicamentos psicotrópicos en útero sobre el desarrollo y el comportamiento en los seres humanos (31).

El 76.2% de las pacientes participantes tuvieron un trastorno afectivo de tipo depresivo, siendo el trastorno psiquiátrico más frecuente entre las pacientes estudiadas, esto contrasta con lo reportado en la población general, en donde la frecuencia de trastornos depresivos durante el embarazo es del 27%, sin embargo los trastornos depresivos, son el trastorno psiquiátrico más frecuente durante el embarazo. (32) El 66.7% de las pacientes reportó la presencia de una comorbilidad médica durante la gestación, la más frecuente fue la enfermedad hipertensiva durante el embarazo 14.3%, y aunque el tamaño de nuestra muestra es pequeño, esto se asemeja a lo descrito en la población general de nuestro país por Garibaldi y Cols. 2016, quienes reportaron la prevalencia de enfermedad hipertensiva

durante el embarazo en el 14% de su población estudio, reportándola como la enfermedad más frecuente del embarazo (33).

El 95.23% (n=20) de los niños valorados en este estudio estuvieron expuestos a ISRS durante el embarazo, existen reportes en la literatura de la relación que hay entre la exposición a estos fármacos y la reducción en el desarrollo de habilidades motoras entre los niños expuestos a los mismos. Lo cual, es consistente con los hallazgos de este estudio en el que solamente el 19% (n=4) obtuvieron puntuaciones dentro del promedio para el área motora. Se ha postulado que estos hallazgos se relacionan con el papel de la serotonina en el desarrollo neurológico. Investigaciones con modelos animales, han sugerido que la relación entre la exposición prenatal a ISRS y el control motor podría reflejar un efecto temprano del tono muscular desarrollado bajo control serotoninérgico (34). El pobre rendimiento motor, se ha asociado con el desarrollo neurológico deteriorado en ratas tratadas con fluoxetina (35), y alteraciones en el control del tono muscular han sido reportados como efectos de los ISRS en los bebés humanos (36).

El 14.28% (n=3) de los niños de nuestro estudio estuvieron expuestos a medicamentos anticonvulsivantes. El 4.8 (n=1) a valproato de magnesio, en este caso en particular existen algunas otras variables que llaman la atención, como son el que la enfermedad psiquiátrica en la madre no se encontraba controlada al momento de la concepción, cursó durante la gestación con múltiples estresores que exacerbaron la sintomatología, además se trató de un embarazo no planeado, los resultados de la escala Bayley para este niño fueron en área cognitiva abajo del promedio, en área motora y lenguaje el resultado fue limítrofe. También, en este caso encontramos antecedente de caída con TCE que requirió

de atención en el servicio de urgencias, no se realizó estudio de imagen. De acuerdo a lo descrito por la literatura. Los niños expuestos a Valproato in útero tienen tres veces más riesgo de presentar dificultades del desarrollo que requieren recursos adicionales, en comparación con los niños que no fueron expuestos, también se ha descrito disminución del valor medio en el índice de inteligencia en comparación con los sujetos control; por otro lado los niños expuestos in útero a carbamazepina y lamotrigina no tienen mayor riesgo de dificultades del desarrollo que los niños no expuestos (37).

El 28.57% (n= 6) de los niños de la muestra estuvieron expuestos medicamentos antipsicóticos. En relación a la exposición a medicamentos antipsicóticos, los hallazgos reportados en la literatura continúan siendo poco concluyentes, principalmente por el tamaño de la muestra en diferentes estudios, Shao P. y Cols. 2015 No encontraron alteraciones en la escala de Bayley III en las áreas cognitiva, motora, lenguaje (38). En nuestra muestra contamos con un solo caso de producto expuesto a medicamento antipsicótico (sulpiride) de manera exclusiva, las puntuaciones en la escala de Bayley de este niño fueron las siguientes; área cognitiva promedio, motor promedio, para el área de lenguaje extremadamente bajo, lo cual era esperado dado que este niño padece sordera cortical este tipo de defectos no se ha asociado en la literatura a la exposición fármacos antipsicóticos. Sobre los efectos neuroconductuales de la exposición a benzodiacepinas los reportes son escasos. Algunos investigadores han señalado retrasos en el desarrollo motor mientras que otros no reportaron alteraciones, por lo cual su uso durante el embarazo es desaconsejado (39).

Las alteraciones encontradas en el desempeño motor de los niños evaluados como ya se describió previamente, puede estar en relación a la toma de psicofármacos, sin embargo los niños de nuestra muestra también presentaron retraso en el lenguaje 76.2% (n=16) exhibieron un desempeño debajo del promedio, Nulman y colaboradores 2002 observaron que la depresión en la madre se asocia con un menor rendimiento cognitivo y del lenguaje en la descendencia (31).

Resulta difícil identificar si los resultados encontrados en esta investigación son consecuencia de la exposición a diferentes psicofármacos, la o las enfermedades psiquiátricas subyacentes o a la relación entre las madres con sus hijos. A pesar, de tratarse de un tamaño pequeño de muestra llama la atención que el 14.28 % de los niños hayan tenido datos de negligencia parental, el 23.1% ha presentado caídas con TCE, documentándose en uno de los casos fisura craneal por medio de estudio de imagen. Tomando en cuenta que el 76.27% de las mujeres tenían un trastorno depresivos y que de acuerdo a lo documentado en la literatura en mujeres mexicanas, la depresión materna se ha asociado con la falta de autoeficacia materna y con un aumento en las atribuciones negativas hacia el comportamiento del bebé, lo que compromete la capacidad de la madre para interpretar y responder adecuadamente a las necesidades del bebé. En esta fase del desarrollo infantil, niños y niñas son sumamente dependientes de los cuidados maternos y de la calidad del vínculo madre-infante. Estudios rigurosamente controlados han determinado que los menores en edades tempranas que viven con madres deprimidas presentan secuelas a largo plazo relacionadas con problemas en el desarrollo de su arquitectura cerebral y disrupción permanente de los sistemas de reacción y regulación del estrés. La sintomatología depresiva

materna, se asocia también con desnutrición infantil, mayores tasas de enfermedad diarreica, interrupción precoz de la lactancia y problemas de crecimiento infantil. La depresión en la etapa postnatal perjudica el establecimiento del vínculo afectivo madre e hijo y la calidad de la relación parental. Los hijos de madres deprimidas tienen mayor riesgo de presentar problemas socioemocionales, de desarrollo cognitivo y lingüístico, además de estar expuestos al maltrato, a la negligencia y a los accidentes (40).

Las limitaciones de este estudio son el tamaño relativamente pequeño de la muestra, la falta de un grupo control, el uso de múltiples fármacos psicotrópicos durante el embarazo el tamaño pequeño de la muestra no permite el análisis de acuerdo a los diferentes fármacos. Las pequeñas diferencias pueden ser difíciles de detectar, debido al tamaño pequeño de la muestra, teniendo también en cuenta, las limitaciones intrínsecas de los instrumentos de evaluación usados en este estudio. Tener un grupo control adecuado hubiera sido casi imposible, ya que resulta casi imposible identificar niños con las mismas condiciones familiares, expuestos a la patología psiquiátrica, pero sin la exposición al tratamiento farmacológico, un diseño metodológico a priori de un grupo de pacientes embarazadas con enfermedad mental sin manejo farmacológico, no sería ético. Sin embargo, la prueba de Bayley se basa en una gran cohorte de niños de la población general, que funciona como un grupo de control poner quien lo dijo.

Entre las fortalezas encontramos que es el primer estudio realizado en nuestro país, que incluye las variables psicofármacos, neurodesarrollo y alteraciones físicas menores, la herramienta usada en este estudio es el estándar de oro para valorar el neurodesarrollo en niños.

14. CONCLUSIONES

En nuestro estudio no se encontraron anomalías físicas mayores en los niños evaluados lo cual puede estar en relación al pequeño tamaño de muestra y la baja prevalencia de las mismas. En aquellos casos que el desempeño fue por debajo del promedio el resultado pudo ser consecuencia de diferentes variables como la enfermedad materna. La alta frecuencia de alteraciones en el lenguaje es de llamar la atención por lo que consideramos se deberían continuar realizando estudios en esta dirección, con tamaños mayores de muestra, con la finalidad de en un futuro desarrollar estrategias de estimulación temprana en los niños expuestos a estos medicamentos in útero.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ablensky AV, Morgan, et al: Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162:79–91 .
2. Gentile S. Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy. A Systematic Review, *Schizophrenia Bulletin* vol. 36 no. 3 pp. 518–544, 2010.
3. Levey, K, "Psychiatric disorders in pregnancy," *Neurologic Clinics*, vol. 22, no. 4, pp. 863–893, 2004.
4. Kieler H, Artama M, and cols: Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012, 344:d8012.
5. Alexander GC, Gallagher SA, and cols: Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995–2008. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2011, 20(2):177–184.
6. McKenna K, Einarson A, and cols. Significant changes in antipsychotic drug use during pregnancy. *Vet Hum Toxicol* 2004, 46(1):44–46.
7. Kessler RC, Adler L, Barkley R, and cols. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006, 163(4):716–723.
8. Figueiredo B, Conde A: Anxiety and depression in women and men from early pregnancy to 3-months postpartum. *Arch Women's Mental Health* 2011, 14(3):247–255.
9. Oberlander TF, Warburton W, et. al: Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63(8):898–906.
10. www.inegi.org.mx
11. Lyszkiewicz DA, Gerichhausen S, Bjoˆrnsdoˆttir I, Einarson TR, Koren G, Einarson A. Evidence based information on drug use during pregnancy: a survey of community pharmacists in three countries. *Pharm World Sci.* 2001;23:76-81.
12. Van Gelder , Van Rooij IA, et al. Teratogenic mechanisms associated with prenatal medication exposure. *Therapie.* 2014 Jan-Feb;69(1):13-24.
- 13 Jordan W, Smoller, M.D, et al, *Psychiatric genetic Applications in Clinical Practice*, (2008) American Psychiatric Publishing, Inc. Chapter 9, pags. 231-249
- 14 Wisner K, M.D, Sit D., M.D Major Depression and Antidepressant Treatment: Impact on Pregnancy and Neonatal Outcomes, *Am J Psychiatry* 2009; 166:557–566
15. www.fda.gov.mx

16. Briggs GG, Ambrose PJ, Ilett KF, et al. Use of duloxetine in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1898–902.
17. Byatt N, Deligiannidis KM, et al. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127(2):94–114.
18. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opinion on Drug Safety* Feb 2014, Vol. 13, No. 2: 207–225.
19. Gronborg T, Christensen J. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*, April 24, 2013—Vol 309, No. 16
20. Wikner BN, Stiller CL, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2007; 16: 1203–1210.
21. Bergink V, Kushner S, M.D., *Lithium During Pregnancy* Am J Psychiatry 2014
22. Navarrete E, Canún S, et al, Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal. México, 2009-2010, *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(6):499-505
23. Ceballos J, Castillo I, Malformaciones congénitas externas en recién nacidos atendidos en el Hospital General O´horán en Merida, Yucatan. *Rev Biomed Mex.* Vol 1 No 1 23-28 Enero Marzo 1990.
24. Alfaro N, Pérez J, Malformaciones congénitas externas en la zona Metropolitana de Guadalajara. 10 años de estudio, *Investigación en Salud*, vol. VI, núm. 3, diciembre, 2004, pp. 180-187
25. Manouilenko, Eriksson et al. *Minor Physical Anomalies in Adults with Autism Spectrum Disorder and Healthy Controls.* Hindawi Publishing Corporation *Autism Research and Treatment* Volume 2014.
26. Caballero F, Fresán A, Palacios J, et al *Anomalías físicas menores y esquizofrenia.* *Salud Mental*, Vol. 30, No. 5, septiembre-octubre 2007
27. Akavaliyev H, Todorov S. *Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis* *Bipolar Disord* 2014; 16: 633–641
28. Knapp P, Mastergeorge A, *Clinical Implications of Current Findings in Neurodevelopment,* *Psychiatr Clin N Am* 32 (2009) 177–197
29. Gong T, Almqvist T., *Exposure to Air Pollution From Traffic and Neurodevelopmental Disorders in Swedish Twins,* *Twin Research and Human Genetics*, 2014
30. Veldhuizen S, Clinton J, *Concurrent Validity of the Ages and Stages Questionnaires and Bayley Developmental Scales in a General Population Sample,* *Academic Pediatrics*, Available online 13 September 2014.

31. Nulman I et al, Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study, *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1889-95.
32. FLORES M. La salud mental en la mujer embarazada. *Perinatol. Reprod. Hum*. 2013, vol.27, n.3
33. Garibaldi-Zapatero et. Al. Maternal morbidity and mortality in a unit of tertiary care without obstetrics *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016 Mar-apr;54(2):196-202.
34. Kalueff A, Olivier J, Nonkes L, Homberg J. Conserved role for the serotonin transporter gene in rat and mouse neurobehavioral endophenotypes. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34(3):373-86.
35. Zheng J, Xu DF, Li K, Wang HT, Shen PC, Lin M, et al. Neonatal exposure to fluoxetine and fluvoxamine alters spine density in mouse hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4(2):162-8.
- 36 Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):720-6.
37. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001
38. Shao P, et. al Effects of Clozapine and other Atypical Antipsychotics on Infants Development Who Were Exposed to as Fetus: A Post-Hoc Analysis. *PLoS ONE*. 2015
- 39 Bergman et. al. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life *Lancet*. 1992 Sep 19;340(8821):694-6.
40. De Castro et. al Sintomatología depresiva materna en México: prevalencia nacional, atención y perfiles poblacionales de riesgo, *Salud Pública Méx* 2015; Vol. 57(2):144-154.

16. ANEXOS

ANEXO I Carta de consentimiento para participantes

Fecha de evaluación: _____

**FRECUENCIA DE ANOMALÍAS FÍSICAS MENORES y ALTERACIONES EN EL
NEURODESARROLLO MEDIDO MEDIANTE LA ESCALA DE BAYLEY, EN HIJOS E HIJAS
DE PACIENTES DEL INPRFM, TRATADAS CON PSICOFARMACOS DURANTE EL
EMBARAZO: UN ESTUDIO DESCRIPTIVO.**

Código: _____

Se le invita a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". Esto requiere de su consentimiento voluntario. Lea con cuidado la siguiente información, todas sus preguntas serán contestadas, no dude en preguntar.

Programa que se realizará:

El objetivo es determinar si existe una mayor frecuencia de alteraciones físicas menores y/o alteraciones en el neurodesarrollo, entre los niños menores de 6 años, hijos de mujeres expuestas a psicofármacos durante el embarazo.

Plan del programa:

Si usted acepta que su hijo y usted participen en este estudio, usted será entrevistado por un médico psiquiatra que le realizará varias series de preguntas

relacionadas con el desarrollo neurológico de su hijo a diferentes edades; se hará además una breve exploración física a usted en busca de anomalías físicas menores y a su hijo en busca de la presencia de alteraciones físicas menores y alteraciones en el neurodesarrollo.

Consignas a seguir:

- a) Se pedirá la cooperación de usted y su hijo como participantes.
- b) Las entrevistas serán sin costo económico alguno y tendrán una duración de 45 a 90 minutos.
- c) En caso de cambiar de opinión o decidir, por cualquier motivo, no colaborar en el estudio, puede retirarse de él en cualquier momento en que nos lo informe.

Ventajas:

- a) Un beneficio directo de participar es que su hijo y usted serán evaluados para determinar la presencia de alteraciones físicas o del neurodesarrollo relevantes. De ser así, se referirá a su hijo al área médica pertinente.
- b) De manera indirecta, usted ayudará a la comunidad de pacientes tratadas con psicofármacos durante el embarazo a entender si existe alguna relación entre el uso de psicofármacos y Anomalías al nacimiento.

Confidencialidad:

Los datos obtenidos durante el estudio son completamente confidenciales. No se utilizará el nombre de ninguno de los pacientes, ni de los sujetos, sino que se les

asignará un código numérico para su identificación. Su nombre no aparecerá en ningún reporte o publicación.

Si requiere información adicional o cualquier duda al respecto del estudio, puede comunicarse con la Dra. María Alejandra Meneses Moreno en el área de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", ubicado en la calzada México-Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la delegación Tlalpan, de 08:00 a 16:00 horas o también a los teléfonos 4160-5050.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído la carta de consentimiento informado y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con el responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Puedo hacer cualquier pregunta en cualquier momento de la investigación.

ACEPTO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi relación con la institución. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la carta de consentimiento.

Si tengo dudas o requiero información adicional respecto al estudio, puedo comunicarme con la Dra. María Alejandra Meneses Moreno en el área de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", ubicado en la calzada México-Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la delegación Tlalpan, de 08:00 a 16:00 horas o también a los teléfonos 4160-5050.

Nombre del participante

Firma del Participante

Fecha

Nombre del Investigador

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

ACEPTO QUE MI HIJO (A) SEA REVISADO (A) PARA BUSCAR ANOMALIAS

FISICAS: SI_____

NO_____

ANEXO 2 Escala de Waldrop

Inventario de Anomalías Físicas Menores			FOLIO
Variantes fenotípicas / Malformaciones menores			
C A B E Z A	Presente	Boca (continúa)	Presente
	Cráneo		
Perímetro cefálico anormal	1	Apertura bucal grande/pequeña	12
Frente plana	2	Encías hendidas	13
Braquicefalia clínica	3	Orejas	
Frente prominente/trigonocefalia	4	"En taza"	1
Occipucio prominente	5	Doble antihélix	2
Asimetría facial	6	Pliegue del lóbulo auricular	3
Micrognatia	7	Falta del lóbulo auricular	4
	Pelo	Fosetas preauriculares	5
Remolino doble	1	Forma 'primitiva'	6
Fino y eléctrico	2	OREJAS MALFORMADAS	7
Sinofridia	3	Apéndices preauriculares	8
Implantación baja	4	Implantación baja	9
Pico de viuda	5	Lóbulos adherentes	10
	Ojos	Asimetría en tamaño/forma	11
Coloboma	1	Protruyentes	12
Manchas de Brushfield	2	Suaves y plegables	13
Hipocanto	3	C U E L L O	
Ptosis palpebral	4	Pterigium colli	1
Fisura palpebral descendente	5	Piel redundante	2
Fisura palpebral ascendente	6	Corto	3
Heterocromía	7	T Ó R A X	
Telecanto	8	Ausencia de pezón	1
Pliegues epicánticos	9	Pezones supernumerarios	2
	Nariz	Pectus excavatum	3
Philtrum plano	1	Pectus carinatum	4
Base anormal	2	Hoyuelos sacros	5
Philtrum prominente	3	Barba de fauno	6
Puente plano	4	E X T R E M I D A D E S	
Puente prominente	5	Superiores	
Puente largo	6	Sindactilia 2º y 3er dedos	1
Narinas evertidas	7	Pliegue palmar transverso	2
	Boca	Pliegue de flexión único 5º dedo	3
Úvula bífida	1	Hipoplasia ungueal	4
Paladar ojival	2	Uñas hiperconvexas	5
Lengua escrotal	3	Braquidactilia (retarded)	6
Fosetas labiales	4	Hoyuelos acromiales	7
Frenillos múltiples	5	Hoyuelos en codo	8
Labio superior delgado	6	Clinodactilia 5º dedo	9
Lengua con manchas suaves y rugosas	7	Manos asimétricas	10
Paladar hendido	8	Dedos 'tapering' (regordetes)	11
Paladar alto	9	Dedos cabalgados	12
Labio hendido	10	Largo de dedos inusual	13
Macroglosia	11		

Longitud del philtrum	mm	Distancia interpupilar	mm
Altura del labio superior	mm	Cantos internos	mm
Altura del labio inferior	mm	Cantos externos	mm
		Perímetro cefálico	cm
Generales			
Altura	cm	Brazada	cm

Definiciones operativas de las variables a medir

Malformaciones menores (propriadamente dichas)

C A B E Z A

Cráneo

Frente plana.- La prominencia ósea frontal no guarda una curvatura notable, sino que tiende a mantenerse llana.

Braquicefalia clínica.- El occipucio está sensiblemente plano, con acortamiento del eje anteroposterior del cráneo.

Trigonocefalia.- Se observa deformidad del cráneo con una proyección anterior de la frente que le da un aspecto triangular en un imaginario corte coronal.

Frente prominente.- La frente sobresale por delante del puente nasal sin suponer una deformidad en la forma del cráneo (como en la trigonocefalia).

Occipucio prominente.- Borde óseo a nivel del occipucio que sobresale en la palpación.

Remolino doble.- Presencia de 2 ó más remolinos en cráneo.

Cabello fino y eléctrico.- Cabello delgado, quebradizo, que se peina con gran dificultad y tiende a erizarse.

Asimetría facial.- Se observa una marcada diferencia en la forma de la hemicara respecto a la otra, o del tamaño.

Ojos

Coloboma.- Pérdida de continuidad en un sector circular del iris.

Manchas de Brushfield.- Manchas blanquecinas en el iris.

Hipocanto.- La distancia entre los cantos internos es menor del 90% del promedio del ancho de los ojos.

Nariz

Philtrum plano.- No se distinguen bordes entre nariz y el labio superior.

Boca

Úvula bifida.- La úvula muestra una hendidura notable que la divide en 2 porciones.

Paladar ojival.- El paladar duro es alto y notablemente cóncavo, formando un ángulo agudo en el ápice.

Lengua escrotal.- Presenta fisuras laterales marcadas que se acentúan al doblarla sobre la base.

Fosetas labiales.- Hundimientos sobre la mucosa labial que pueden o no producir secreción. *Frenillos múltiples.*- Más de un pliegue de tegumento en la unión buco-labial y/o en la unión de la lengua con su base.

Lengua con manchas suaves y rugosas.- Presencia de papilas hipertrofiadas, que dan aspecto rugoso e irregular a la superficie de la lengua.

Orejas

"En taza".- Pabellón auricular con escasos pliegues y notablemente cóncavo.

Doble antihélix.- Pliegue marcado sobre el canto externo del pabellón auricular.

Pliegue del lóbulo auricular.- Surco a lo largo del lóbulo de la oreja.

Falta del lóbulo auricular.- Oreja incompleta por ausencia total del lóbulo.

Fosetas preauriculares.- Uno o más hundimientos puntiformes en posición rostral respecto al pabellón auricular.

Apéndices preauriculares.- Una o más excrecencias cutáneas en posición rostral respecto al pabellón auricular.

Forma 'primitiva'.- Oreja casi plana, con hélix de un solo pliegue y trago corto.

Implantación baja.- El borde superior del pabellón auricular se encuentra por debajo de la línea horizontal que pasa por el canto externo del ojo ipsilateral.

Orejas malformadas.- Los pabellones auriculares presentan, de manera indefinida, la falta de alguno de sus elementos o presentan una disposición de éstos que resulta marcadamente anómala.

CUELLO

Pterigium colli.- Presencia de bandas de tejido que van de la nuca al borde superior del tórax y que le dan un aspecto "alado".

Piel redundante.- Presencia de repliegues cutáneos que tienden a pender en reposo, como piel 'sobrante'.

TÓRAX

Ausencia de pezón.- Presencia de un solo o ningún pezón reconocible.

Pezones supernumerarios.- Presencia de tejido hiperpigmentado y con relieve a lo largo de la línea mamaria.

Pectus excavatum.- El plano de la línea media del tórax (correspondiente al esternón) se encuentra por debajo (posterior) del plano formado por la parte más anterior de los arcos costales al mismo nivel.

Pectus carinatum.- El plano de la línea media del tórax (correspondiente al esternón) se encuentra por encima (anterior) del plano formado por la parte más anterior de los arcos costales al mismo nivel.

DORSO

Hoyuelos sacros.- Presencia de hundimientos puntiformes en la región correspondiente a hueso sacro, ya sea en la línea media o laterales.

Barba de fauno.- Presencia de un mechón de vello en la región que va del cuerpo vertebral de L2 al sacro. Puede o no estar hiperpigmentada y sobresale del resto de la piel circundante.

ABDOMEN Y GENITALES

Hernia umbilical/inguinal.- Protrusión de un saco correspondiente al asa intestinal cuando se realiza la maniobra de Valsalva a través de un canal que permite la entrada de un dedo a través del ombligo (primer caso) o del canal inguinal (2° caso).

Hipospadias glandular.- Presencia de un meato urinario en la cara anterior del glande o en el surco balanoprepucial.

EXTREMIDADES

Superiores

Sindactilia 2° y 3er dedos.-

Pliegue palmar transverso.- Presencia de una línea cutánea que tiene continuidad a través de todo el diámetro lateral del carpo.

Pliegue de flexión único 5° dedo.- Ausencia de una de las líneas cutáneas correspondientes a las uniones interfalángicas distal y proximal, respectivamente.

Hipoplasia ungueal.- Tamaño del lecho ungueal desproporcionadamente menor respecto al pulpejo correspondiente en al menos 3 de 20 dedos.

Inferiores

Sindactilia 2° y 3er orjejos .- Presencia de un pliegue cutáneo más alto que en el resto de los dedos entre el dedo índice y medio del pie. Se excluye si hay sindactilia ósea.

Talón prominente.- El borde posterior del talón sobresale de la vertical que pasa por el punto más posterior de la pierna.

Tercer dedo mayor que el segundo.- El 3er artejo tiene una longitud mayor que el 2° artejo.

PIEL

Manchas café con leche.- Presencia de lesiones pigmentadas, mayores de 1cm² sin relieve y con bordes bien definidos.

Hemangioma.- Presencia de lesión cutánea roja o violácea de distribución vascular. Se excluyen aquellas extensas en cara que constituyen un conflicto estético o que, por su relieve, son deformantes.

Nevos anormales.- Lesión hiperpigmentada con folículos pilosos o coloración irregular o con relieve mayor de 1cm².

Variantes fenotípicas

CABEZA

Cráneo

Micrognatia.- El mentón está por detrás de la vertical que pasa por el nasion.

Sinofridia.- Hay continuidad en la presencia de folículos pilosos entre una y otra ceja.

Implantación baja de pelo.- Presencia de folículos pilosos en la nuca por debajo de la horizontal que pasa por el mentón.

Pico de viuda.- La línea de nacimiento de cabello en región frontal toma la forma de "V" en la línea media.

Ojos

Ptois palpebral.- Se observa una caída palpebral que alcanza a cubrir un tercio del iris.

Pliegue palpebral descendente (fisura mongoloide).- Pliegue cutáneo en cantos externos que se dirige hacia abajo.

Pliegue palpebral ascendente (fisura antimongoloide).- Pliegue cutáneo en cantos externos que se dirige hacia arriba.

Telecanto.-La distancia entre los cantos internos es mayor del 110% del promedio del ancho de los ojos.

Pliegues epicánticos.- Presencia de un reborde de tegumento que cubre los lacrimales en los cantos internos.

Nariz

Philtrum prominente.- Los pliegues nasolabiales se extienden más allá del punto medio entre la punta de la nariz y su base.

Puente plano.- No existe una diferenciación visible entre el relieve formado entre el puente nasal y los cantos nasales.

Puente prominente.- El puente nasal se proyecta hacia adelante de una manera desproporcionada con respecto a la frente.

Puente largo.- El puente nasal se prolonga de manera desproporcionada desde el nasion hasta la punta de la nariz.

Narinas evertidas.- Las fosetas nasales presentan el borde externo elevado de manera que es visible la mucosa.

Boca

Paladar alto.- El techo del paladar duro se ubica al menos 1 cm más arriba del plano horizontal que pasa por la unión gingivodental interna de los incisivos superiores. *Macroglosia.*- La punta de la nariz puede tocar la punta de la lengua.

Apertura bucal grande/pequeña.- La boca libremente abierta se estima desproporcionadamente mayor o menor respecto a las proporciones de la cara.

Encías hendidas.- Se observa una solución de continuidad en alguna porción interdental del tejido gingival.

Labio superior delgado.- La mucosa labial mide menos de 4 mm.

Orejas

Asimetría en tamaño/forma.- Los pabellones auriculares presentan una diferencia en su sitio de implantación mayor de 1cm, o en su longitud medida de su borde más inferior al más superior. Hay diferencia en la disposición espacial del hélix respecto al pabellón contralateral.

Protruyentes.- El plano del pabellón auricular forma un ángulo mayor de 45° respecto al plano sagital de la cabeza.

Suaves y plegables.-La orejas pueden enrollarse sobre el hélix sin dolor y con facilidad.

Pico de Darwin.- Se observa un reborde cartilaginoso que remarca la irregularidad entre la unión de la curva superior y la curva posterior del hélix.

Cuello

Cuello corto.- Se observa la longitud del cuello menor a la mitad de la distancia cefalocaudal del ápex del cráneo a su base.

EXTREMIDADES

Extremidades superiores

Hoyuelos acromiales.- Presencia de hundimientos cutáneos en región deltoidea.

Hoyuelos en codo.- Presencia de hundimientos cutáneos en región posterior de la articulación húmero-radio-cubital.

Clinodactilia del 5° dedo.- El dedo meñique forma un ángulo menor de 180° tomando como vértice cualquiera de las articulaciones interfalángicas.

Braquidactilia.- La longitud del tercer dedo, de la base a la punta es menor del 75% que la longitud de la base del carpo a la base del 3er dedo.

Manos asimétricas.- Una mano presenta diferencia notable en el tamaño del carpo o de los dedos respecto a la otra.

Dedos regordetes.- La forma de los dedos está disminuida en su eje longitudinal y aumentado su diámetro, dándole un aspecto de salchicha.

Largo de dedos inusual.- La longitud del 3er dedo es notablemente mayor que la longitud medida de la base del carpo a la base del 3er dedo.

Inferiores

Amplitud de distancia 1er y 2° artejos.- Se observa una notable separación entre ambos dedos, los que en reposo no se tocan.

Hoyuelos tuberosidad tibial.- Presencia de hundimientos cutáneos en región antero-superior de la pierna.

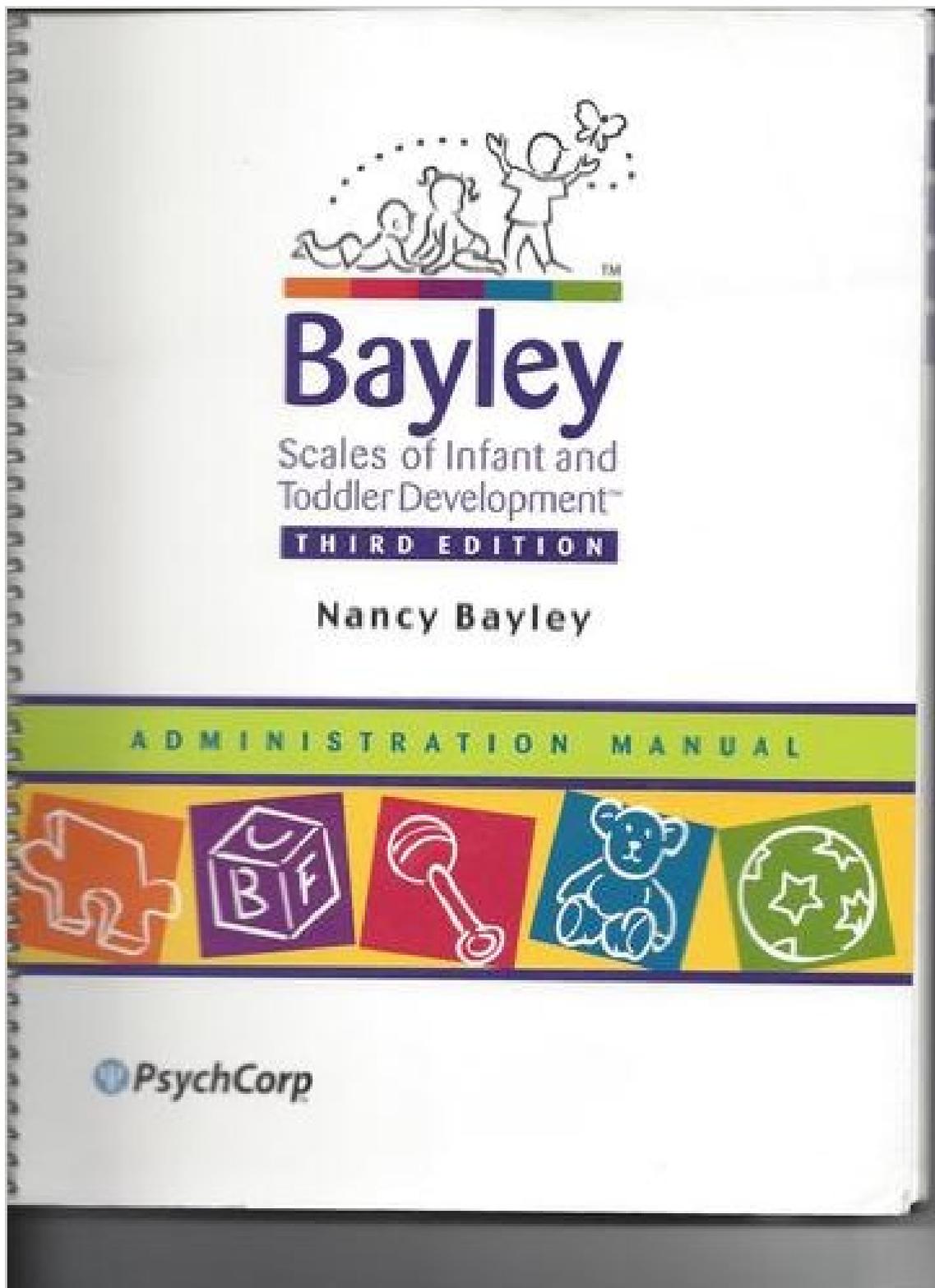
Pies asimétricos.- Un pie presenta diferencia notable en el tamaño del tarso, del talón o de los dedos respecto a la otra.

Pieque plantar longitudinal.- Presencia de una línea cutánea que tiene continuidad a lo largo de la región metatarsiana.

Dedos cabalgados.- Al menos uno de los dedos, en reposo, se encuentra descendido respecto a los otros observados en un eje coronal.

Uñas hiperconvexas.- La cara superficial de las uñas en los pies se encuentra notablemente curvada, formando un arco de 180° en un corte transversal.

ANEXO 3 PORTADA ESCALA BAYLEY



ANEXO.4 CASO DE EXPOSICIÓN A VALPROATO DE MAGNESIO

Nombre del producto: xx

Sexo: masculino

NOMBRE DE LA MADRE:XX

Edad: 25 años

OCUPACION; Instructora de zumba

AHF: Madre con Trastorno Límite de Personalidad de 25 años originaria del DF, estudios en secundaria inconclusa. Padre de 27 años originario de Veracruz, escolaridad preparatoria. Niegan datos de consanguinidad, niegan dialectos indígenas. Primo materno con padecimiento mental no especificado, donde se incluyen síntomas de auto agresividad e Incontinencia. Primo rama materna con enuresis. Abuelo Materno con diagnóstico de Diabetes Mellitus probablemente tipo dos y Trastorno Depresivo Mayor, tratamiento con Fluoxetina y Valproato de Magnesio.

Antecedentes prenatales: Embarazo no planeado, sin dosis previas a la concepción de Ácido Fólico. En algún momento durante el primer trimestre la madre fue tratada en urgencias psiquiátricas con Olanzapina a dosis no especificada.

Al momento que la madre se enteró que estaba embarazada tenía aproximadamente 16 SDG y se encontraba en tratamiento con Clonazepam 1.5 mg día, Valproato de magnesio 1000 mg, Quetiapina 200 mg/ día, Fluoxetina 20 mg/ día, 1-0-0. Al notificar sobre el embarazo a médico psiquiatra se realizó cambio al siguiente esquema terapéutico; continúa Quetiapina 200 mg, Sertralina 50 mg/ día. Durante la gestación se presentó amenaza de aborto, USG reportó desprendimiento de placenta parcial, a las 17 sdg. La madre relato haber sido testigo de asesinato con arma de fuego durante el segundo trimestre de gestación, desarrollando síntomas de trastorno por estrés agudo.

Antecedentes perinatales: Producto obtenido a las 38 semanas de gestación vía Cesárea, por pérdida de Líquido Amniótico, en medio particular. Peso al nacer de 3300g y talla de 55 cm, Apgar a los 5 minutos; 9. Egresado con su madre. Tamiz metabólico neonatal y tamiz auditivo sin alteración.

INTERACCION MADRE HIJO:

La paciente comento sentirse rebasada por la responsabilidad que implica la maternidad, refiriendo sentirse culpable por las reacciones que presenta ante las conductas de su hijo, ya que llega a agredirlo emocional y físicamente, “en ese momento siento que llora para molestarme y me da mucho coraje” sic pac, la paciente se encuentra separada del padre de su hijo, siendo el cuidador primario del menor la madre y su abuela.

Al momento de la evaluación el hijo de esta paciente tenía 21 meses 19 días de edad, se refirió antecedente de caídas recurrentes la primera al mes y medio, de vida sin aparentes secuelas, Se tomó Placa de Rx sin evidencia de Fractura., la segunda de considerada por la madre y abuela como de importancia ocurrió 4 meses previo a la valoración, al caer de la escalera del domicilio, niegan convulsiones o alteraciones de la alerta neurológica posterior a cualquiera de las caídas. El Hijo de esta paciente exhibió en el área cognitiva un desempeño por abajo del promedio, en área motora y lenguaje sus resultados se encontraron el área limítrofe.

Se brindaron ejercicios y actividades de estimulación acordes a la edad, a la madre y abuela del menor, se retroalimentó vía telefónica sobre el resultado de la prueba y se orientó para acudir en busca de terapia de estimulación apropiada.