

Congenital anomalies related to the use of valproic acid in pregnancy: clinical case

Anomalías congénitas relacionado con el uso de ácido valproico en el embarazo: caso clínico

Autores:

Delgado-Vera, Sandra Patricia
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Cuenca– Ecuador



spdelgadov07@est.ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0000-5689-040X>

Merchán-Coronel, María Graciela
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Cuenca– Ecuador



maria.merchan@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-3884-2022>

Yambay-Bautista, Xavier Rodrigo
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Cuenca– Ecuador



xyambayb@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0003-3246-6676>

Fechas de recepción: 15-AGO-2024 aceptación: 15-SEP-2024 publicación: 15-SEP-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



RESUMEN

Introducción. La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica siendo el ácido valproico un fármaco adecuado cabe indicar que es un teratógeno humano conocido asociado principalmente con defectos del desarrollo del tubo neural. **Objetivo:** determinar las anomalías congénitas relacionado con el uso de ácido valproico en el embarazo en un caso clínico con el fin de establecer elementos novedosos. **Metodología:** Análisis de caso clínico retrospectivo descriptivo. Se recopiló información de la historia clínica del paciente, así como datos de revisión bibliográfica en bases de datos como PubMed, Scopus, y Web of Science. **Resultados:** Se expone el caso de una paciente de sexo femenino de 3 horas de vida con 30 minutos, nacida por cesárea que es hija única de madre con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil y embarazo no planificado con consumo de ácido valproico 2000 mg vía oral cada día y lamotrigina 600 mg vía oral cada día durante el embarazo madre no refiere problemas prenatales a las 32 semanas de gestación se reporta ecografía feto tiene anencefalia por lo que se planifica cesárea a la semana 38, Recién nacida es intervenida por mielomeningocele. El informe de cardiología refiere ductus sin repercusión hemodinámica. **Genética:** indica que malformación se debe a consumo materno de ácido valproico durante la gestación. **Conclusión:** no se recomienda utilizar el ácido valproico en mujeres en edad fértil y en mujeres en periodo de gestación debido al riesgo de anomalías congénitas que causa mortalidad y morbilidad infantil. El embarazo debe ser planificado y supervisado como alto riesgo.

Palabras claves: anomalías congénitas; ácido valproico; embarazo



ABSTRACT

Introduction. Epilepsy is a chronic neurological disease and valproic acid is a suitable drug, it should be noted that it is a known human teratogen mainly associated with defects in the development of the neural tube. **Objective:** determine congenital anomalies related to the use of valproic acid in pregnancy in a clinical case in order to establish novel elements. **Methodology:** Descriptive retrospective clinical case analysis. Information was collected from the patient's medical history, as well as bibliographic review data in databases such as PubMed, Scopus and Web of Science **Results:** The case of a female patient, 3 hours and 30 minutes old, born by cesarean section, is the only child of a mother with a diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy and an unplanned pregnancy with consumption of valproic acid 2000 mg orally every day and lamotrigine 600 mg orally every day during pregnancy, mother does not report prenatal problems at 32 weeks of gestation, ultrasound report fetus has anencephaly, therefore cesarean section is planned at week 38. Newborn undergoes surgery for myelomeningocele. The cardiology report refers to ductus without hemodynamic repercussions. **Genetics:** indicates that the malformation is due to maternal consumption of valproic acid during pregnancy. **Conclusion:** it is not recommended to use valproic acid in women of childbearing age and in women during pregnancy due to the risk of congenital anomalies that cause infant mortality and morbidity. Pregnancy must be planned and supervised as high risk.

Keyword: Congenital anomalies; valproic acid; pregnancy



Introducción

La epilepsia es una condición crónica del sistema nervioso en la que se presentan de manera involuntaria dos o más episodios epilépticos repetidos, con un lapso de tiempo de al menos 24 horas entre ellas y sin una razón específica, el retraso en el diagnóstico de la epilepsia se debe a factores como: manifestaciones epilépticas subdiagnosticadas por médicos sin experiencia y falta prudente en el servicio de urgencias. Una consecuencia en este tardío diagnóstico implica aumento de accidentes, una elevada tasa de mortalidad prematura y gastos económicos para el sistema de salud. Sin embargo, las personas con epilepsia tienen una mayor probabilidad de comorbilidades que la población general, como trastornos del estado de ánimo o problemas cognitivos junto con ello convulsiones recurrentes, sin embargo estas enfermedades promueven el aislamiento y la estigmatización de las personas con epilepsia (Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu, & Universitat de Barcelona., 2021; Falcicchio et al., 2022).

Aproximadamente 60 millones de personas alrededor del mundo sufren epilepsia, siendo la mitad mujeres. Alrededor de un treinta por ciento de las mujeres que padecen epilepsia se encuentran en la etapa de la vida en la que pueden concebir. Se estima que los partos en mujeres con epilepsia son aproximadamente entre un 20% y un 40% en una cantidad menor en contraste con el resto de la sociedad, lo que puede deberse en parte a que un menor número de estas mujeres sostienen relaciones. Además, la menor fertilidad en mujeres con epilepsia puede estar ocasionada con la enfermedad en sí, pero es principalmente resultado del tratamiento proporcionado. El ácido valproico es un fármaco antiepiléptico que inhibe las histonas desacetilasas, La influencia de esto puede afectar la actividad de los genes implicados en la regulación del ciclo celular y en el desarrollo celular. Evidentemente, este fármaco está registrado con el riesgo de malformaciones aunque otros medicamentos antiepilépticos pueden provocar defectos de nacimiento en menor porcentaje (Błaszczuk et al., 2022).

En los últimos 50 años, existen estudios publicados que han proporcionado datos cuantitativos en relación al manejo de las convulsiones a lo largo del proceso de embarazo. Según la mayoría de las investigaciones, es más factible que se incrementen las frecuencias de convulsiones estas empeoren en lugar de mejorar durante el embarazo. Los elementos que podrían estar colaborando al deterioro de las convulsiones son el



incumplimiento por parte del paciente, el aumento de la eliminación de la medicación anticonvulsivante durante el embarazo, lo que resulta en concentraciones más bajas del fármaco circulante en relación con la dosis, las consecuencias de los niveles superiores de hormonas sexuales femeninas durante el embarazo. Se puede fomentar el cumplimiento, pero en la actualidad sólo hay otro factor que se puede corregir fácilmente: el aumento de la eliminación del fármaco. Esto puede compensarse aumentando la dosis de medicación anticonvulsivante durante el embarazo, guiándose por la medición de las concentraciones plasmáticas (Eadie, 2021).

El control apropiado de las convulsiones durante el periodo de gestación y en post parto es fundamental. Un estudio valoro a 125 mujeres embarazadas que tomaban medicamentos anticonvulsivantes entre sus edades de 17 a 41 años los resultados mencionan la mayoría de las pacientes 73 (58,4%) completaron su embarazo sin convulsiones, mientras que 52 (41,6%) presentaron convulsiones. Con una frecuencia de las convulsiones se mantuvieron sin cambios en 97 de los casos (77.6%), siendo 73 (75.2%) se mantuvieron libres de convulsiones durante el periodo de gestación. De los 28 embarazos que restan 6 pacientes (4.8%) disminuyo las crisis en el segundo y tercer trimestre y las 22 pacientes (17.6%) se habían empeorado. Los fármacos más utilizados fueron ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, gabapentina, oxcarbazepina (Hosny et al., 2023).

Durante el embarazo, es común que la mayoría de las pacientes experimenten crisis con regularidad, incluso durante el proceso de parto. Por consiguiente, se recomienda llevar a cabo una preparación antes de quedar embarazada, durante la cual se le brinde a la paciente información acerca de las potenciales consecuencias de los episodios y los fármacos anticonvulsivos en la condición. Se destaca el riesgo más alto para el feto, que puede resultar en abortos, malformaciones, parto prematuro, retraso en el crecimiento intrauterino, así como en la muerte fetal o neonatal. La planificación cuidadosa del embarazo es crucial cuando se logra mantener bajo control las crisis, se recomienda ajustar el tratamiento antes de concebir, y es importante evitar situaciones que puedan aumentar la probabilidad de convulsiones, como la falta de sueño, consumo de alcohol o drogas. Es fundamental iniciar la ingesta de ácido fólico como suplemento al menos tres

meses antes de concebir, con una dosis mínima diaria de 0,4mg (Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu, & Universitat de Barcelona., 2021).

Problemas de epilepsia relacionados con el embarazo (PREI) son decisivos en el tratamiento de las mujeres con epilepsia (WWE). Los principales PREI son la disminución del cumplimiento y la auto interrupción de los medicamentos anticonvulsivos (ASM), las alteraciones farmacocinéticas durante el embarazo y el potencial teratogénico de determinados. Se encuestó a 200 WWE sobre sus conocimientos, fuentes y necesidades de información sobre los PREI y su uso actual de los ASM. La consulta previa con un neurólogo y el mayor uso de libros/folleto fueron los principales predictores del conocimiento. En febrero de 2021, se realizó una encuesta entre casi 900 mujeres de toda Europa como primera etapa se incluyó 94 encuestadas de Croacia. El 42 % de las mujeres croatas no recibieron información sobre los riesgos relacionados con el embarazo. A diferencia del estudio mencionado anteriormente, los neurólogos proporcionaron el 82 % de la información sobre los riesgos de los ASM (Sruk et al., 2023).

No obstante, los elementos que causan malformaciones representan un desafío para la sociedad, ya que no todos los individuos que nacen con una anomalía genética alcanzan un estado de plenitud, sino que sufren consecuencias que impactan en su calidad de vida. Un gran número de drogas, medicamentos y compuestos químicos logran atravesar la barrera placentaria, provocando consecuencias negativas en el desarrollo del embrión o feto. En la actualidad, en condiciones normales, numerosos individuos de diversas especies, incluida la humana, se encuentran en peligro de experimentar cambios en su capacidad reproductiva o en su desarrollo. Estos cambios pueden presentarse de diversas formas, como infertilidad, interrupción del embarazo, anomalías físicas o limitaciones en el funcionamiento de sistemas como el endocrino, el neurológico o el inmunológico. En determinadas situaciones particulares, los problemas de nacimiento se presentan en un 47% de los casos por razones misteriosas; un 25% son de origen genético; otro 25% son multifactoriales y solo un 3% se deben a efectos de agentes físicos, químicos o biológicos (Valdés et al., 2018).

El ácido valproico (VPA) es un ácido carboxílico de cadena ramificada con amplia actividad anticonvulsivante. Se cree que su espectro de actividad está mediado por efectos



moleculares combinados sobre las corrientes intercelulares de Na⁺, los canales neuronales de K⁺ y la inhibición de la transaminasa del ácido gamma-aminobutírico (GABA). El VPA experimenta un proceso de metabolización en el hígado a través de la acción del citocromo P-450. oxidasa. Se ha informado hepatotoxicidad relacionada con la terapia con valproato en ciertos individuos y parece ser causada por la acumulación de metabolitos tóxicos. Durante el embarazo, el VPA cruza fácilmente la placenta y se acumula en concentraciones en sangre fetal mayores que las de la madre. Se trata de un agente teratogénico humano reconocido por estar principalmente relacionado con anomalías durante el desarrollo del tubo neural, como en el caso de la espina bífida (Chang et al., 2020).

El mecanismo de acción del ácido valproico consiste en incrementar los niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el cerebro, disminuyendo los niveles de aminoácidos estimulantes y modificando la conductividad del potasio. Las instrucciones a seguir incluyen diferentes tipos de epilepsia generalizada primaria, como convulsiva, no convulsiva, ausencias y mioclónicas. Los exámenes parciales, ya sean simples o complejos, pueden ser realizados mediante la introducción de líquidos a través de una vena o por la boca. La forma de liberación prolongada se recomienda para tratar episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar que no pueden tomar litio o no lo toleran. Entre las contraindicaciones del ácido valproico se incluyen la hipersensibilidad al medicamento, hepatitis aguda y crónica, hepatopatía previa o actual, trastornos del metabolismo y mujeres en edad reproductiva y capaces de concebir. Durante el periodo de gestación, además del riesgo previamente identificado de anomalías congénitas, se ha observado que la exposición intrauterina al ácido valproico está vinculado con problemas en el crecimiento físico y cerebral de los niños. (Vademecum, 2019).

Durante el periodo de gestación, muchos pacientes consumen medicamentos o están expuestos a agentes teratogénos químicos y ambientales, desconociendo que esto puede provocar cambios estructurales, fisiológicos y bioquímicos en el feto en desarrollo. Cada embarazo implica un riesgo, ya que los teratogénos son agentes que pueden provocar cambios permanentes en el crecimiento, la forma o el funcionamiento del embrión en desarrollo o del feto. La gestación se divide en diferentes períodos desde la perspectiva de la teratogénesis. Estos períodos son: preimplantación, que abarca desde la fertilización

hasta la implantación; embrionario, que va desde la segunda semana hasta la novena semana de desarrollo; y fetal, Desde la novena semana hasta el término del embarazo, se extiende este período. Durante el periodo de preimplantación, el embrión muestra una mayor sensibilidad a los efectos nocivos de sustancias químicas y medicamentos. En el desarrollo embrionario, la compensación es un fenómeno que puede proteger al embrión y favorecer su supervivencia sin malformaciones, especialmente durante etapas críticas como la gastrulación o la formación del botón cardiaco, cuando solo un reducido grupo de células resulta dañado (Morgan-Ortiz et al., 2016; Wilson et al., 2022).

Durante las primeras etapas del desarrollo embrionario, entre la segunda semana y los 56 días, la exposición a un teratógeno puede provocar deformidades en la formación de los órganos, ya que cada sistema atraviesa su fase más vulnerable en ese momento. Si un teratógeno interviene entre las 6,5 y 8 semanas de gestación, el corazón sufre más daño, pero también puede afectar al feto provocando cambios en la estructura y funcionamiento de órganos que se han desarrollado correctamente durante la embriogénesis. Como muestra, la espina bífida y la anencefalia se producen por la incapacidad de cerrar adecuadamente el tubo neural durante el proceso de neurulación. Aun así, los defectos como el encefalocele pueden surgir después de este proceso, durante la etapa fetal. De igual manera, las estructuras orales y los labios se forman a los 36 días de desarrollo. Por lo tanto, al evaluar un embarazo con un feto afectado por labio leporino, es crucial determinar si la exposición ocurrió antes de este periodo crítico (Morgan-Ortiz et al., 2016).

De acuerdo con Vilches et al., (2022), las anomalías congénitas son cambios en la estructura o funcionamiento que se producen mientras el feto se está formando en el útero y se detectan durante el embarazo, el parto o a lo largo de la vida, también conocidas como malformaciones congénitas, defectos de nacimiento o trastornos congénitos. De acuerdo con la investigación descriptiva de casos y controles sobre todas las mujeres embarazadas con epilepsia que tuvieron bebés o recién nacidos entre 2008 y 2018 en la región de Cienfuegos. Según la investigación, se descubrió que aquellos individuos que superaban los 35 años presentaban una probabilidad cuatro veces mayor (OR=4,3) de sufrir anomalías congénitas. Asimismo, se encontró que la interrupción genética del embarazo tuvo un impacto significativo desde una perspectiva basada en datos ($p=0.006$),



umentando en 16 veces la probabilidad de que se presente una malformación. Las irregularidades en el sistema cardiovascular destacaron como las más comunes, seguidas de cerca por las relacionadas con los riñones y el sistema nervioso.

Para Larrandaburu et al., (2022) al igual que para muchos, las malformaciones congénitas representan un desafío de salud pública que afecta la niñez, la tasa de fallecimiento de niños y la presencia de discapacidades. En Uruguay, al igual que en otras naciones avanzadas, las malformaciones congénitas y el nacimiento prematuro son las causas principales de fallecimiento en bebés. Mediante el estudio realizado, se encontró que la mitad de los casos estaban relacionados con enfermedades cardíacas desde el nacimiento, síndrome de Down y malformaciones en el sistema nervioso (como anencefalia, encefalocele y mielomeningocele), lo cual equivalía al 0,42% y al 2,85% de los bebés nacidos sanos y los fetos que no sobrevivieron, respectivamente. Las tasas de incidencia por cada 10.000 nacimientos y muertes fetales fueron de 38,52 y 149,93 respectivamente para malformaciones cardíacas congénitas; 3,6 y 7,5 para trisomía 21; y 2,1 y 127,4 para anomalías en el tubo neural. Se encontraron elementos de peligro como la prematuridad, la tristeza neonatal y el escaso peso al nacer en las tres anomalías identificadas.

Los defectos de nacimiento son una variedad de anomalías con diferentes características clínicas y causas. En países en desarrollo, como Colombia, la prevalencia de estos defectos es de aproximadamente el 7%. Se calcula que un 17% de los bebés que tienen menos de un año mueren debido a malformaciones congénitas. En una investigación realizada en el Hospital Universitario San José de Popayán, Colombia, se documentó la llegada de 174 bebés recién nacidos. Las anomalías congénitas más comunes fueron las relacionadas con el sistema cardiovascular (40,23%), seguidas por las anomalías renales (24,14%) y del sistema nervioso central (13,79%). En las conclusiones de la investigación se resalta la importancia de atender elementos de riesgo que se pueden cambiar, como la instrucción de los progenitores, el tratamiento oportuno de patologías maternas relacionadas con el sangrado en el primer trimestre y la provisión de asesoramiento genético a padres con antecedentes de anomalías congénitas en embarazos previos. Implementar estas acciones podría favorecer la excelencia en la atención durante el embarazo y promover el seguimiento adecuado (torres-Hernandez et al., 2021).



En 2017, se realizó una investigación de tipo transversal que se fundamentó en un cuestionario semiestructurado que los participantes completaron por sí mismos en línea. Este formulario fue distribuido a las sedes regionales de la Organización Panamericana de la Salud y a los responsables de los departamentos de salud de los países de América Latina y el Caribe. La meta de esta investigación consistió en evaluar la accesibilidad de datos en los sistemas de monitoreo nacionales acerca de las malformaciones congénitas. Se identificó que once países cuentan con registros, siendo estos los resultados obtenidos. En Argentina, Colombia y Guatemala, los sistemas de vigilancia de malformaciones congénitas solo registran casos graves, a diferencia de otros países donde se incluyen tanto malformaciones severas como leves. En Argentina, Costa Rica y Uruguay, se redactan informes regulares que recopilan y exponen los datos obtenidos durante la vigilancia. En contraste, en Ecuador no se dispone de información sobre registros de anomalías congénitas (Durán et al., 2019).

En Brasil, se realizó un estudio con la finalidad de identificar las malformaciones congénitas más importantes para optimizar el registro en el sistema de información de nacimientos vivos (Sinasc). La elaboración de este procedimiento se fundamentó en la categorización global de patologías, además de en pautas y conversaciones con especialistas. La lista resultante de malformaciones prioritarias se definió considerando dos criterios fundamentales: que puedan ser diagnosticadas al momento del nacimiento y que existan tratamientos disponibles en distintos niveles de atención médica. Los resultados que obtuvieron son: siete grupos de anomalías congénitas, en la misma distribución que la de CIE-10, comenzando con la parte del cuerpo afectada defectos del tubo neural (Q00.0), microcefalia (Q02), defectos cardíacos congénitos (Q20-Q28), labio hendido y paladar hendido (Q35-Q37); anomalías de los órganos genitales (Q54 y Q56), defectos de las extremidades (Q71, Q72, Q73), defectos de la pared abdominal (Q79.2 y Q79.3), etc. (Cardoso et al., 2021)

En el Ecuador el Instituto de estadísticas y censos (INEC) es el encargado del procesamiento de información se evidencia en el año 2021 registraron 251.106 nacidos vivos, siendo 122.958 mujeres y 128.148 hombres; nacidos vivos por el tipo de parto 129.879 parto normal mientras 121.227 por cesárea y 1.394 defunciones fetales; además se observa dentro de la edad están madres 10 a 14 años 1.843, madres de 15 a 19 años



39.486; nacidos con bajo peso 21.552. En el año 2022 registraron 250.277 nacidos vivos, siendo 122.693 mujeres y 127.584 hombres; nacidos vivos por el tipo de parto 128.888 parto normal mientras 121.389 por cesárea y 1.438 defunciones fetales; además se observa dentro de la edad están madres 10 a 14 años 1.921, madres de 15 a 19 años 38.087; nacidos con bajo peso 23.216 sin embargo no registran recién nacidos con anomalías congénitas (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2019).

Una anomalía congénita es la anencefalia se trata de una ausencia congénita del cráneo, el cuero cabelludo y el prosencéfalo (hemisferios cerebrales). Fueron catalogados como anomalías en el desarrollo del tubo neural (DTN). En conjunto, los DTN son la segunda anomalía fatal más común después de los defectos cardíacos. Las anomalías del tubo neural son una serie de enfermedades que afectan al sistema nervioso central y se producen cuando la neurulación primaria no se desarrolla correctamente, un proceso embriológico que se completa en los humanos casi entre el día 26 y 28 después de la concepción. En este caso, falla el cierre normal del neuróporo anterior, lo que provoca anencefalia. El informe del caso demuestra la experiencia clínica que ampliaría nuestro conocimiento sobre este evento poco común pero angustiante y dilemático. Destacamos las características de la ecografía para reconocer la afección mediante exploraciones del primer y segundo trimestre y el papel del ácido fólico en la prevención de una mayor aparición (Soe et al., 2022).

La anencefalia es un defecto grave del tubo neural (DTN) producido por la falta de cierre del neuróporo craneal en la cuarta semana de embarazo. Como consecuencia, la mayor parte del cerebro, el cráneo y el cuero cabelludo están ausentes. La anencefalia puede estar coligada con raquisquisis, donde el cierre defectuoso del tubo neural es extenso y la médula espinal queda expuesta. El suceso global de anencefalia es de uno de cada 1.000 nacimientos. Se puede determinar fácilmente mediante ecografía. Los recién nacidos con anencefalia no son viables ni tratables y se clasifican como enfermedades del tubo neural letales. Los factores nutricionales y ambientales rescatan un papel en la producción de enfermedades del tubo neural. Se reporto un caso raro de feto anencefálico con raquisquisis craneoespinal de 25 semanas de gestación y su origen embriológico (Kotrannavar y Kotrannavar, 2019).



En este estudio, se investigó desde enero de 2013 hasta diciembre de 2016. Con el objetivo del estudio conocer la incidencia de anomalías sistémicas asociadas a la anencefalia y su correlación con la edad materna y el sexo del feto. Se han conseguido 32 fetos con anencefalia del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Navodaya. El resultado de los 32 casos, 25 (78,12%) presentaron presencia de anomalías sistémicas asociadas a anencefalia el 53,12% de los casos se observaron en primigestas. La anomalía asociada más común fue la espina bífida con un 28,12% seguida de las anomalías gastrointestinales con un 6,25%, la conclusión resultó la incidencia de anomalías asociadas a anencefalia no es infrecuente; por lo tanto, se requiere un examen sistémico macroscópico del aborto anencefálico para determinar la incidencia de anomalías asociadas a la anencefalia (Waghmode et al., 2018).

El mielomeningocele (MMC) es una anomalía en el desarrollo del sistema nervioso central que se presenta durante las primeras cuatro semanas de embarazo. La causa de esto radica en una imperfección en el cierre del conducto nervioso, lo que resulta en la apertura de las vértebras, músculos faciales, piel y duramadre, con la protrusión y exposición de la médula espinal. Produce cambios funcionales en la médula espinal, en diversos grados, dependiendo del nivel espinal en el que ocurre, con lesiones ubicadas en segmentos espinales las lesiones craneales determinan un mayor daño neurológico. El mielomeningocele es la segunda causa de discapacidad del aparato locomotor en niños. Investigaciones recientes han descubierto cómo factores genéticos, ambientales y nutricionales de gran magnitud, como la falta de ácido fólico en las primeras etapas del embarazo, pueden tener un impacto significativo. Adicionalmente, su solución es precisa como la intervención quirúrgica (Da silva et al., 2023).

La MMC acarrea diversas repercusiones después del nacimiento, como hidrocefalia y paraplejia, impactando directamente en la incidencia de enfermedades y la tasa de mortalidad. Es vista como una enfermedad compleja, que cuenta con diversos elementos de riesgo vinculados a su aparición, tales como alteraciones genéticas y carencia de ácido fólico. La mielomeningocele puede presentarse en todos los sistemas corporales y la gravedad de la afección depende de dónde se encuentre la lesión. Para determinar la enfermedad, se llevan a cabo análisis en el laboratorio y se utilizan imágenes diagnósticas. Tres alternativas de tratamiento están disponibles para el mielomeningocele: la

interrupción del embarazo, la reparación dentro del útero y la reparación después del nacimiento. La intervención quirúrgica en el feto puede llevarse a cabo a través de una técnica de incisión o mediante el uso de un endoscopio. En resumen, cada tratamiento presenta sus propias ventajas y desventajas, por lo tanto, es responsabilidad del equipo médico, en colaboración con los familiares, elegir la opción más adecuada (Almeida et al., 2022).

En consecuencia, se desaconseja la utilización de ácido valproico en niñas, jóvenes, mujeres en etapa reproductiva y gestantes. Es importante que estas personas utilicen un método anticonceptivo efectivo. Aquellas mujeres que planeen quedar embarazadas deben cambiar su medicamento por una opción alternativa antes de concebir. Tanto la terapia única con valproato como la combinación de varios fármacos con valproato se relacionan con resultados anómalos durante el embarazo. Dentro de los efectos secundarios se incluyen: disminución de glóbulos rojos, reducción de plaquetas, incremento de peso, temblores, problemas de movimiento, somnolencia extrema, dolor de cabeza, movimientos oculares involuntarios, vértigo, malestar estomacal, problemas intestinales, daño en el hígado, bajos niveles de sodio, sangrado, dolor menstrual, confusión mental y otros indicadores y manifestaciones (Vademecum, 2019).

En España se han implementado acciones para disminuir los peligros relacionados con la utilización de valproato como la opción terapéutica principal. Se está evaluando la prescripción de valproato en mujeres, incluyendo aquellas en edad fértil, tanto antes como después de la implementación de estas medidas de reducción de riesgos. Empleando la base de datos de pacientes a lo largo del tiempo que incluye detalles de individuos de dos conjuntos: profesionales de la medicina general y especialistas en neurología/psiquiatría. En los periodos clave antes y después de la introducción en el grupo de médicos de atención primaria, el porcentaje de prescripciones de valproato que implicaban la utilización previa de fármacos vinculados a las indicaciones del valproato fue del 78,0% y del 78,2%, respectivamente. La frecuencia de embarazos expuestos al medicamento valproato en mujeres en edad reproductiva ha disminuido del 17.4% durante el período anterior a la implementación (Enlken et al., 2021).

METODOLOGIA



El artículo fue diseñado a partir de un informe de caso clínico descriptivo y retrospectivo, que incluyó una revisión bibliográfica de las anomalías congénitas asociadas con la exposición al ácido valproico durante el embarazo. Con el fin de recabar los datos del caso, se procedió a realizar la verificación y estudio detallado de la historia clínica. En lo que respecta a la escritura, se aplicaron las directrices de Vancouver, siguiendo el esquema que abarca la descripción de la enfermedad, su funcionamiento fisiológico, los elementos que la predisponen, el proceso de diagnóstico, la predicción de su evolución, las manifestaciones físicas y síntomas, las repercusiones y el abordaje terapéutico. Con el fin de detallar la enfermedad, se realizó un minucioso análisis de la literatura científica, recopilando información de diversos artículos encontrados en bases de datos como Scopus, ProQuest, PubMed, Web of Science, LILACS, y otras más.

Se llevó a cabo una organización meticulosa de los datos del caso médico. La información se obtuvo de los registros médicos del paciente, los cuales se consideran una fuente secundaria. Se describieron con minuciosidad la razón de la visita, el estado actual del paciente al momento de su llegada, la impresión diagnóstica (IDX), la historia médica personal y familiar, los fármacos que el paciente toma habitualmente, la evaluación física, los análisis clínicos iniciales efectuados, el plan terapéutico, las pruebas adicionales y el desenlace (mejora, falta de respuesta o deceso).

En la última sección se llevó a cabo un análisis y resumen detallado de los factores que influyen de manera integral en la evolución del paciente. Posteriormente, se contrastaron los resultados obtenidos con los de otras investigaciones con el fin de elaborar el artículo del caso clínico.

Resultados

Presentación de caso clínico

El presente caso clínico se trata de una paciente de sexo femenino de 3 horas de vida con 30 minutos. Nacida por cesárea a término, al examen físico TA: 55/42mmhg, FC: 135 por minuto, FR: 55 por minuto, temperatura axilar: 36°, llenado capilar: 2 seg, Sat o2: 96%, Glasgow (ocular: 4 verbal: 5 motora: 6 total: 15/15 - normal), reacción pupila der: si, reacción pupila izq: Apgar 8-9 peso 2990 gramos, talla 45 cm , pc 35 cm , ballard 38 sg,



se evidencia en región lumbosacra defecto de 3 cm aproximadamente con exposición de medula y disminución del líquido cefalorraquídeo,

Hija única de madre de 18 años, durante el embarazo reporta 6 ecografías con reporte de hidrocefalia y espina bífida, madre con antecedente de epilepsia mioclónica juvenil desde los 14 años con tratamiento con ácido valproico 2000 mg vía oral cada día y lamotrigina 600 mg vía oral cada día el cual mantiene durante los 3 primeros meses del embarazo, posterior se realiza ajustes terapéuticos y se suspende Acido valproico y se mantiene lamotrigina 250 mg día. Paciente al nacer es referida por diagnóstico de meningocele e hidrocefalia. Se realiza ecocardiograma: Ducturs de 3mm sin repercusiones hemodinámica Entre sus exámenes de laboratorio se evidencia hemocultivo negativo, Screnning normal función hepática y renal normal, Tac simple de cráneo y columna: colpocefalia, ausencia de setu pellicidum +disrafismo espinal abierto Durante su ingreso en neonatología se registra: leucocitos 10 neutro 74 linfocitos 19 plaquetas 130 mil hto 45 % pcr 0.0. Durante la estancia hospitalaria leucocitos 11.7 neutro55 linfo 31.5 plaquetas 257 mil hto 33% bilirrubina total 10,2 urea 22 ,8 creat 0.59 pcr 0.0 n 140 potasio 4.9 Resultado de Tac de cráneo: disgenesia del cuerpo calloso, colpocefalia, ausencia del septum pellucidum. Tac columna: disrafismo abierto de espinal eco transfontanelar: hidrocefalia índice de Evans 0.45

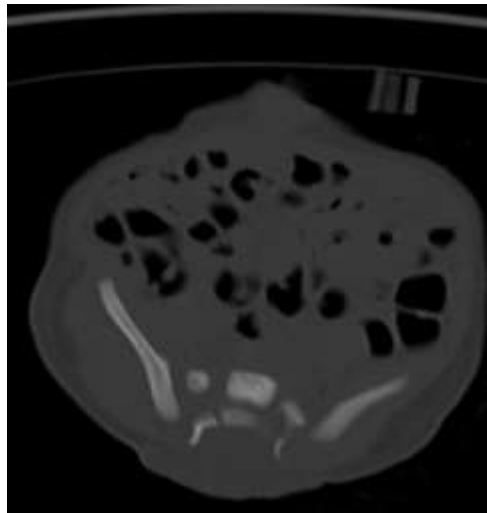
Figura 1: Hidrocefalia



Figura 2. Mielomeningocele_ Corte sagital y axial



Figura 3. Mielomeningocele_ Corte sagital y axial



Con estos hallazgos se planifica plastia de defecto misma que se realiza sin complicaciones, a los 4 días de vida se inicia fototerapia simple por clínica icterica plano de Kramer III, a los 6 días de vida tolerando de manera adecuada vía oral por succión, continua con apoyo de oxígeno intermitente satura más de 90% cumpliendo antibioticoterapia. a los 7 días se logra destete completo de oxígeno, madre realiza adecuado manejo materno a los 8 días se planifica alta médica previas indicaciones a la madre de signos de alarma peso ingreso: 2840 g peso egreso; 2830 g. Posterior a los 4

meses de vida paciente con buena evolución neurología presenta signos de hipertensión endocraneana, tac de encéfalo muestra los ventrículos laterales dilatados, tanto en sus astas anteriores como en las posteriores, diámetro máximo de las astas anteriores de 5.9 cm, con un índice de Evans de 0.6 plexos coroideos simétricos cuerpo calloso adelgazado estructuras de la fosa posterior de tamaño y situación normal. por lo que se coloca de válvula de derivación ventrículo peritoneal sin complicaciones. Al alta paciente es enviada con terapia neuro rehabilitadora, genética concluye que las múltiples malformaciones congénitas se debían a la exposición intrauterina a acido valproico, no se descarta que las dosis elevadas de lamotrigina hayan influido también.

Al momento paciente con 2 años de vida, paciente deambula sin dificultad, retraso en el desarrollo del lenguaje (pronuncia menos de 20 palabras) no tiene control esfinteriano, se encuentra insertada en un programa de neuro rehabilitación.

En conclusión, paciente presenta encefalopatía estática del sistema nervioso central que se expresa con múltiples malformaciones congénitas por exposición a fármacos.

Discusión

Shang, et al. 2023 manifestaron mediante un estudio las mujeres que están en edad fértil con epilepsia (WWE) son un grupo vulnerable durante el embarazo teniendo mayores riesgos materno fetal, incluyendo riesgos teratogénicos especialmente por el valproato. Un estudio de cohorte prospectivo del mundo real de 5 años de duración de 2158 WWE que acceden a EpSMon siendo una aplicación gratuita para teléfonos móviles que buscan generar información sobre diversos riesgos relacionados con las convulsiones y sus tratamientos en WWE en edad fértil (16 a 60 años). El grupo de usuarias de mujeres de entre 21 y 40 años reportan las crisis tónico-clónicas bilaterales generalizadas son el tipo de crisis más reportadas, representando el 37.04% del total, seguidas de las crisis de ausencias (21.45%) y las crisis focales (15.72%) (Zhou et al., 2023). Como se evidencia en el caso madre con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil expuesta al acido valproico además sin planificación del embarazo pertenece a un grupo vulnerable.

Los riesgos de sufrir anomalías congénitas importantes no sólo están influenciados por un determinado tipo de fármaco antiepiléptico sino también por su dosis. Como es el caso de una recién nacida de 10 días, tenía rasgos faciales dismórficos su madre había estado



en tratamiento con ácido valproico durante casi 11 años con una dosis de 1200 mg durante todo el embarazo, él bebe nació a término; en similar condición una bebé de 3 meses llegó al hospital terciario con miotomía, retraso psicomotor y desnutrición, madre había estado tomando valproato durante los últimos 15 años con unas dosis diaria de 800 mg al día, se detectó polihidramnios a las 31 semanas de gestación, él bebe nacido a término (Rybalko et al., 2019; Clayton-Smith et al., 2019). En el caso expuesto madre con tratamiento de ácido valproico 2000 mg vía oral cada día y lamotrigina 600 mg vía oral cada día, él bebe nació a término por cesárea planificada debido a que en la semana 32 ecografía reporta que feto tiene anencefalia.

Según el Centro Regional de Diagnóstico Clínico de Vítebsk, 32 de 58 (55,2%) pacientes tomaron ácido valproico (VA) y todos presentaron crisis tónico clónicas generalizadas con estructura de crisis epilépticas. 32 pacientes recibieron VA en dosis <700 mg/día; 10 (31,3%) – 700-1000 mg/día, 15 (46,9%) – 1000-1500 mg/día. (21.8%) En dos casos se canceló VA, en uno de ellos se desarrolló una convulsión tónico-clónica. Se continuó la terapia con VA y en un caso, se cambió el medicamento. Según el Russian Register of Pregnancy and Epilepsy (RRPE), la mayoría de los pacientes continuó la terapia VA durante la gestación. Aproximadamente la mitad de las pacientes tomaron VA en una dosis de >700 mg/día en el primer trimestre y durante toda la gestación. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de convulsiones tónico-clónicas y otros tipos de ataques epilépticos durante el embarazo en pacientes que cancelaron AV y continuaron terapia, según RRPE (Vlasov et al., 2023). En el reporte del caso clínico paciente no reportó crisis convulsivas en todo el embarazo.

Los posibles peligros asociados con la utilización de medicamentos antiepilépticos durante la gestación representan una preocupación significativa para todas las mujeres que padecen epilepsia y se encuentran en edad reproductiva. El informe elaborado por el grupo de trabajo sobre mujeres y embarazo de la Liga Internacional contra la Epilepsia analiza los riesgos maternos y fetales relacionados con las convulsiones no controladas, así como los riesgos teratogénicos asociados con la exposición a fármacos antiepilépticos. Estos riesgos deben ser considerados cuidadosamente en el contexto de la salud de la madre y del feto, incluyendo los efectos sobre el crecimiento intrauterino, anomalías congénitas importantes y resultados de desarrollo y comportamiento, siendo esta

información importante para mejorar el tratamiento (Tomson et al., 2019). En el presente caso se evidencia el tratamiento oportuno para disminuir inquietudes en la paciente.

En 1980 se publicó el primer informe que indicaba que el ácido valproico tenía efectos teratogénicos. En una encuesta regional de vigilancia de defectos al nacimiento en Francia, se identificó un riesgo significativamente mayor (20 veces) de presentar espina bífida después de la exposición al ácido valproico durante el embarazo, tan solo en dos casos adicionales. Estudio de epidemiología. La relación entre el ácido valproico y los defectos del tubo neural (DTN) ha sido respaldada por cuatro estudios epidemiológicos de alta calidad, además de otras publicaciones adicionales. El riesgo de disfunción del neurodesarrollo (DTN) tras la administración de este medicamento puede alcanzar hasta un 2% en la descendencia. Este medicamento constituye un ejemplo evidente de un teratígeno humano ampliamente reconocido, dado que satisface todos los criterios de teratogenicidad respaldados por evidencia científica de alta calidad (Morgan-Ortiz et al., 2016).

Recientemente, demostramos que el valproato altera la función de barrera de las placentas humanas a término profundadas. Aquí, realizamos un estudio piloto para evaluar los efectos de la exposición subcrónica al valproato en la expresión del portador en explantes de vellosidades placentarias cultivadas de embarazos humanos tempranos. Se recogió tejido placentario de edad gestacional de 6 a 13 semanas de interrupciones electivas de embarazos en mujeres sin epilepsia conocida. Los efectos del valproato (42, 83 o 166 µg/ml) sobre la expresión de ARNm de 37 portadores placentarios principales y genes relacionados se evaluaron mediante una matriz de expresión génica personalizada (n = 5, 5 días), la exposición de cinco días al valproato se asoció con una alta variabilidad en la expresión genética (Treto et al., 2019).

Se presenta el estudio de caso clínico de un recién nacido con síndrome de valproato fetal (nacido de madre que tomó ácido valproico en dosis de 14 mg/kg por día o 750 mg por día durante el embarazo, debido al síndrome de Janz), confirmado por la presencia de ácido valproico en la sangre de un recién nacido (47,36 µmol/l), con la principal manifestación clínica de paladar hendido incompleto (duro y blando) sin otras alteraciones típicas, la mayoría de los anticonvulsivantes tiene efecto teratígeno y pueden provocar anomalías y encefalopatías tóxicas en el feto y en el recién nacido, la similitud



de las manifestaciones clínicas de la exposición intrauterina a varios anticonvulsivantes se asocia con la presencia de enlaces metabólicos comunes (Melashenko y Palchik, 2023). Siendo el caso en estudio genética indica que malformaciones fetales (anencefalia y mielomeningocele) se debe al consumo de ácido valproico en el embarazo.

Se relata la situación de una mujer de 35 años que se encuentra en su sexto mes de embarazo, cuyo análisis de alfa feto proteínas dio un resultado positivo y surgieron dudas en el diagnóstico por ultrasonido, indicando la posibilidad de una malformación congénita en el tubo neural. Ante tal escenario, se sugirió llevar a cabo una resonancia magnética de alta potencia. Ante la escasez de esta resonancia en particular, se modificaron los ajustes para emplear un equipo de baja potencia (0,35 Tesla), lo que finalmente corroboró el diagnóstico. Las anomalías en el desarrollo del canal neural son sucesos raros que necesitan ser analizados por sus efectos en la esfera familiar, individual, comunitaria y financiera. Es importante diagnosticarlos a tiempo para poder administrar el tratamiento específico (Félix et al., 2018). Sin embargo en el presente estudio se diagnosticó mediante Tac simple de cráneo con resultado de disgenesia del cuerpo caloso, colpocefalia, ausencia del septum pellucidum tac columna disrafismo abierto de espinal

Se reporta el caso paciente es el primer hijo de una mujer afroamericana de 30 años con epilepsia mioclónica juvenil. Las convulsiones de la madre habían sido controladas durante los dos años anteriores al embarazo y durante los primeros seis meses del embarazo con 250 mg de ácido valproico (VPA) tres veces al día. A los seis meses de gestación, la madre había experimentado una convulsión, su régimen de VPA se aumentó a 250 mg cuatro veces al día, a las 39 semanas de gestación, las pruebas fetales en reposo no habían dado resultados reactivos y se había observado un episodio de bradicardia fetal de tres minutos de duración, al nacer, se observó que el bebé era pequeño, somnoliento y nervioso, con un llanto agudo. El puntaje de Apgar fue 8 – 5, el peso al nacer (2145 g), la longitud (44,5 cm) y la circunferencia de la cabeza (28,5 cm) estaban todos por debajo del tercer percentil para la edad gestacional (8). En comparación del caso expuesto recién nacido tuvo un puntaje del Apgar 8-9 peso 2990 gramos, talla 45 cm , pc 35 cm siendo normal para su edad gestacional.

La exposición a pesticidas durante el embarazo se ha asociado con varias malformaciones congénitas graves, como defectos del tubo neural, esta revisión tiene como objetivo



recopilar información relacionada con la exposición materna durante el embarazo y el riesgo de desencadenar defectos del tubo neural en la descendencia. De los 229 artículos, los pesticidas estudiados incluyeron insecticidas, herbicidas, fungicidas y nematocidas. Los insecticidas fueron los más estudiados, con variaciones en las concentraciones entre tejidos y estudios, se han detectado distintos niveles de pesticidas en el suero materno, la placenta y el cordón umbilical, se midieron las concentraciones en diferentes ventanas de exposición (peri concepción y prenatal), relacionadas con enfermedades del tubo neural como la anencefalia y la espina bífida (Felisbino et al., 2023). Además, cabe mencionar que las mujeres en estado de gestación se exponen a ciertos agentes teratógenos químicos y/o ambientales que causan anomalías congénitas graves.

El mielomeningocele (MMC) afecta a 0.2 a 0.4 por cada 1.000 nacidos vivos en los Estados Unidos, el riesgo más común es el nivel bajo de folato durante el embarazo, se recomienda una suplementación de 0.4 mg a 1.0 mg de ácido fólico durante toda la gestación, La ecografía y la resonancia magnética fetal se utilizan para confirmar la presencia de MMC, así como la ubicación y el tamaño del defecto. Según los resultados del Estudio de Manejo del Mielomeningocele, la reparación fetal se realiza entre las semanas 23 y 25 y 6 días de edad gestacional para los candidatos apropiados. La reparación posnatal es más común y se realiza entre 24 y 72 horas después del nacimiento. En general, los pacientes con lesiones en niveles anatómicos inferiores tienen mejor pronóstico (Echeberría et al., 2022). En el caso manifestado se realizó una plastia del defecto a los 4 días de vida, sin complicaciones.

El meningocele tiene una alta tasa de morbilidad y discapacidad en los niños supervivientes. Esta es la segunda causa más común, se ha informado que la prevalencia mundial del meningocele es de 0,8 a 1 por 1.000 nacidos vivos. La hidrocefalia puede afectar hasta el 80% de los niños con meningocele. El uso de suplementos de ácido fólico preconcepcional previene entre el 50% y el 75% de los casos de defectos del tubo neural, la hidrocefalia fue la anomalía asociada más común. La escisión y reparación del meningocele es la cirugía realizada con mayor frecuencia, La intervención oportuna con escisión y reparación da buenos resultados. El uso del parche Dural para cerrar el defecto dural del tubo neural fue una buena alternativa; la plastia en Z modificada se puede utilizar para cubrir defectos grandes (Sharma et al., 2019; Marinho et al., 2023).



En cotejo con el caso clínico en mención la paciente tiene 2 años de vida deambula sin dificultad, retraso en el desarrollo del lenguaje no tiene control esfinteriano y se encuentra insertada en un programa neuro rehabilitadora.

Según un estudio, se ha comprobado que la inclusión obligatoria de ácido fólico en alimentos básicos es una medida eficaz para prevenir la espina bífida y la anencefalia, dos anomalías del sistema nervioso que son graves y discapacitantes. Estimamos la proporción global de espina bífida y anencefalia prevenibles con ácido fólico (FAP SBA, por sus siglas en inglés) que se evitaron mediante la fortificación obligatoria de harina de trigo y/o maíz con ácido fólico. En el transcurso del año 2019, se determinó que un total de 56 países cumplían con los requisitos para enriquecer de manera obligatoria la harina de trigo con ácido fólico, y 15 países para el maíz, de acuerdo con nuestros criterios. Estos países también facilitaron información completa para nuestro análisis. En líneas generales, nuestros cálculos preventivos indican que se logró evitar la aparición de 65,380 casos de defectos del tubo neural en 2019 gracias a la adición de ácido fólico a la harina de trigo y/o maíz. Estimamos que la proporción actual de prevención global de todos los casos prevenibles de FAP SBA en todo el mundo es del 23 % de la prevención total posible (Kancherla et al., 2020).

Conclusiones

Es de suma importancia disminuir los riesgos asociados con los fármacos para tratar la epilepsia durante el embarazo, ya que la presencia de medicamentos antiepilépticos en el vientre materno puede ocasionar alteraciones en el desarrollo cognitivo y en la conducta. La planificación anticipada antes de quedar embarazada y el cuidadoso manejo durante la gestación pueden disminuir los peligros relacionados con la combinación de embarazo y epilepsia. La epilepsia está vinculada a un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo en comparación con la población en general. Estas complicaciones incluyen preeclampsia, nacimientos prematuros, hemorragias, retraso en el crecimiento del feto, muerte fetal, desprendimiento de placenta, mortalidad materna, anomalías congénitas y cambios en el desarrollo neurológico. Por lo general, se ha pensado que la combinación de múltiples tratamientos es más peligrosa en términos de causar anomalías en el feto. No obstante, investigaciones recientes indican que la calidad de los medicamentos utilizados



en la politerapia tiene mayor relevancia que la cantidad de fármacos en la generación de anomalías en el feto, siendo especialmente peligrosos aquellos que contienen ácido valproico o topiramato.

Según los datos científicos existentes, se aconseja que las mujeres con epilepsia sigan tomando su medicación antiepiléptica durante el embarazo, optando por un solo medicamento a la dosis más baja posible que sea efectiva para controlar las convulsiones. Es fundamental que la paciente reciba una explicación detallada acerca de los posibles impactos que las convulsiones o los medicamentos antiepilépticos podrían tener en el bebé: efectos teratogénicos, retraso en el desarrollo cognitivo, mayor riesgo de autismo (especialmente con el uso de valproato), incremento en la frecuencia de las convulsiones, así como complicaciones durante el embarazo como aborto, parto prematuro, muerte fetal y retraso en el crecimiento del feto.

Es conveniente evitar el uso del ácido valproico (Valproato) en todo momento. En caso de no contar con alternativas para manejar las crisis, es necesario emplear la cantidad justa y efectiva de medicamento. La presencia de malformaciones y retraso cognitivo en los hijos ha sido vinculada con dosis más altas de valproato. Es recomendable evitar el uso combinado de valproato o topiramato en el tratamiento. Para aquellos pacientes que hayan estado sin experimentar crisis durante un período de 2 a 3 años y tengan un riesgo bajo de que vuelvan a ocurrir, se podría contemplar la disminución gradual de la dosis de medicación hasta interrumpirla por completo. Es importante dejar un lapso de al menos 6 meses sin tratamiento antes de planificar un embarazo para evaluar la respuesta del paciente. Si se logra manejar adecuadamente las crisis con un solo tratamiento, es recomendable seguir con esa misma terapia y procurar emplear la menor dosis efectiva posible. De ser factible, repartir la cantidad completa en múltiples ingestas con el fin de prevenir los picos de concentración en la sangre. Suministrar ácido fólico a todas las mujeres que padecen epilepsia en edad reproductiva, debido a la elevada incidencia de embarazos no previstos. Es aconsejable iniciar la ingesta de ácido fólico al menos tres meses antes de concebir, con una dosis mínima diaria de 0.4 mg. Es fundamental tener presente la relevancia de cumplir adecuadamente con el tratamiento.

Es necesario coordinar la atención de las mujeres embarazadas que padecen epilepsia a través de la colaboración de neurólogos, obstetras y pediatras. Es necesario programar



consultas con el neurólogo de cabecera cada 4 a 8 semanas. En situaciones de crisis mal gestionadas o medicamentos que requieran ajustes de dosis debido a cambios en los niveles en la sangre, puede ser preciso aumentar la frecuencia de supervisión. No se ha encontrado prueba concluyente de que los suplementos de ácido fólico sean realmente efectivos en prevenir estas anomalías, sin embargo, ciertas investigaciones sugieren que podrían tener un efecto beneficioso en la prevención de los efectos negativos en el sistema nervioso causados por los medicamentos antiepilépticos.

Referencias

1. Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu, & Universitat de Barcelona. (2021). *Protocolo: epilepsia y gestación* [Archivo PDF]. <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/epilepsia-y-gestacion.pdf>
2. Falcicchio, G., Negri, F., Trojano, M., & La Neve, A. (2022). On epilepsy perception: Unravelling gaps and issues. *Epilepsy & Behavior*, 137. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525505022004012#previe-w-section-cited-by>
3. Błaszczyk, B., Miziak, B., Pluta, R., & Czuczwar, S. J. (2022). Epilepsy in pregnancy-management principles and focus on valproate. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1369. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163292/>
4. Eadie, M. J. (2021). Pregnancy and the control of epileptic seizures: A review. *Neurology and Therapy*, 10(2), 455-468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8571455/#:~:text=The%20studies%20have%20varied%20in,the%20rates%20have%20been%20unaltered>
5. Hosny, H., Al Kattan, M. M., Zaki, M. A., Ramzy, G. M., Abo Al-Azayem, S., & Rehab, M. (2023). Seizure control during pregnancy and postpartum period in women with epilepsy: An Egyptian prospective study. *BMC Neurology*, 23(54). <https://link.springer.com/article/10.1186/s12883-023-03086-w>
6. Sruk, A., Raifi, Z., Đumbir, F., & Friedrich, L. A. (2023). A review of awareness of pregnancy-related issues among reproductive-aged Croatian women with epilepsy. *Archives of Psychiatry Research*, 59(1), 101-106. <https://hrcak.srce.hr/index.php/en/clanak/425466>
7. Valdés Silva, Y., Sánchez Ramírez, E., & Fuentes Arencibia, S. (2018). Malformaciones congénitas relacionadas con los agentes teratógenos. *CCM*, 22(4), 652-666. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812018000400011&lng=es
8. Chang, D. G., Stein, M., Sine, D., Yeung, D., & Mannino, F. (2020, diciembre 1). Colestasis neonatal reversible después de la exposición en el útero al ácido valproico. *McGill Journal of Medicine*, 2(2). <https://mjmmcgill.ca/article/view/563/577>
9. VADEMECUM. (2019). [Información en línea]. <https://www.vademecum.es/principios-activos-valproico+acido-n03ag01>

10. Morgan-Ortiz, F., Quevedo-Castro, E., Báez-Barraza, J., López-Manjarrez, G., Gutiérrez-Jimenez, G., & Morgan-Ruiz, F. V. (2016). Teratología y farmacoterapia durante el embarazo y lactancia. *Revista Médica UAS*, 6(1), 22-43. <https://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/pdf/v6/n1/teratologia.pdf>
11. Wilson, J. H., Schnettler, W. T., Lubert, A. M., & Girnius, A. (Eds.). (2022). *Maternal cardiac care*. Elsevier. https://books.google.com.ec/books?hl=es&lr=&id=6qp4EAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA95&dq=An+Overview:+Pharmacology+During+Pregnancy&ots=JXoXR7_v1K&sig=ouqSRu8zpT-XFmDEtqRL9mNFYns#v=onepage&q&f=false
12. Vilches León, M. S., Piña Loyola, C. N., Santos Solís, M., Vázquez Martínez, V. R., Torres González, C. J., & Gonzales Cano, N. (2022). Malformaciones congénitas en hijos de gestantes epilépticas en la provincia de Cienfuegos (2008-2018). *Medisur*, 20(6), 1113-1123. <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5559>
13. Larrandaburu, M., Vieira, M. T., Luiz, F., Nacul, L., & Schuler, L. (2022). Anomalías congénitas frecuentes en Uruguay entre 2011 y 2014: Importancia de un registro para la evaluación de necesidades en salud. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 93(1). http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492022000101202&script=sci_arttext
14. Torres-Hernández, D., Fletcher-Toledo, T., Ortiz-Martínez, R. A., Acosta-Aragón, M. A., Moreno-Montenegro, L. L., & Otaño-Perdomó, M. F. (2021). Factores asociados al desarrollo de anomalías congénitas en la población neonatal atendida en un hospital de alta complejidad en Colombia: Estudio de casos y controles. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 301-308. https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262021000300301&script=sci_arttext
15. Durán, P., Liascovich, R., Barbero, P., Bidondo, M. P., Groisman, B., Serruya, S., et al. (2019). Systems for surveillance of birth defects in Latin America and the Caribbean: Present and future. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 43. <https://europepmc.org/article/pmc/6526783>
16. Cardoso-Dos-Santos, A. C., Medeiros-De-Souza, A. C., Bremm, J. M., Santos Alves, R. F., de Araújo, V. E. M., Leite, J. C. L., et al. (2021). List of priority congenital anomalies for surveillance under the Brazilian Live Birth Information System. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30(1). <https://www.scielo.br/j/ress/a/7XZrFncXf964hFGMk6Ftzv/?format=html&lang=en>
17. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). (2019). [Datos en línea]. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacidos-vivos-y-defunciones-fetales/>
18. Soe, L., Myat San, Y., Anayath, I., Farah, N., Khin Than, Y., & Tin Moe, N. (2022). Anencephaly is a complicated and perplexing situation. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 15(5), 2097-2099. <https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:rjpt&volume=15&issue=5&article=001>
19. Kotrannavar, S. S., & Kotrannavar, V. S. (2019). Anencephalic fetus with craniospinal rachischisis - Case report. *International Journal of Anatomy and Surface Histology*, 5(4), 124-126. <https://www.ijashnb.org/article-details/10630>
20. Waghmode, G. T., Salve, V. M., & Gosavi, A. G. (2018). Prevalencia de anomalías asociadas a la anencefalia. *Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology*, 5(1), 25-28. <https://www.ijcap.org/article->



- [details/5885?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology TrendMD 0](https://doi.org/10.56048/MQR20225.8.3.2024.5038-5065)
21. da Silva, T. S., Simões dos Santos, E., & Karla, E. (2023). Proceso en salud voltado para asistencia en neonatos y niños con enfermedad mielomeningocele: Una revisión integrativa. *Research, Society and Development*, 12(5), e23312541713. <https://www.researchgate.net/publication/370995509> Processo em saude voltado para assistencia em neonatos e criancas com doenca Mielolomeningocele um a revisao integrativa
 22. Almeida, M. C., de Veloso, M. L., Camilo, J. C. M., Spósito, T. S. L., Pacheco, L. G., Pacheco, G. G., & Moura, F. V. L. E. (2022). Conductas terapéuticas para el mielomeningocele. *RSD*, 11(6), e34711628983. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28983>
 23. Ehlken, B., Stevanovic, I., Kaplan, S., Dresco, I., Granados, D., & Toussi, M. (2021). Eficacia de las medidas de minimización de riesgos del ácido valproico: estudio de utilización del fármaco en Europa, análisis de datos de España. *Revista De Neurología/Revista De Neurología Electrónica*, 73(11), 373. <https://doi.org/10.33588/rn.7311.2021247>
 24. Zhou, S.-M., McLean, B., Roberts, E., et al. (2023). Análisis de los datos generados por los pacientes para comprender los comportamientos y características de las mujeres con epilepsia en edad fértil: un estudio prospectivo de cohortes. *Seizure*, 108, 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.04.008>
 25. Rybalko, O. N., Kaladze, N. N., Sukhareva, I. A., & Khoo, C. S. (2019). A case series of fetal valproate syndrome in the Republic of Crimea. *Revista de neurociencias en la práctica rural*, 10(4), 700-702. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6906093/>
 26. Clayton-Smith, J., Bromley, R., Dean, J., Journal, H., Odent, S., Wood, A., Williams, J., Cuthbert, V., Hackett, L., Aslam, N., Malm, H., James, G., Westbom, L., Day, R., Ladusans, E., Jackson, A., Bruce, I., Walker, R., Sidhu, S., Dyer, C., Ashworth, J., Hindley, D., Diaz, G. A., Rawson, M., & Turnpenny, P. (2019). Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324220/>
 27. P., N., Vlasov., A. A., Usoltseva., N. A., Shnayder., & D., Dmitrenko. (2023). Withdrawal of valproic acid during pregnancy in women with epilepsy. *Nevrologiá, nejtropsihiatriá, psihosomatika*, 27-33. <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/1991>
 28. Tomson, T., Battino, D., Bromley, R., Kochen, S., Meador, K. J., Pennell, P. B., Thomas, S. V., & Page, B. (2019). Manejo de la epilepsia en el embarazo: informe del Grupo de Trabajo de la Liga Internacional contra la Epilepsia sobre las mujeres y el embarazo. *Epileptic Disorders*, 21(6), 497-517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31782407/>
 29. Tetro, N., Imbar, T., Wohl, D., Eisenberg, I., Yagel, S., Shmuel, M., & Eyal, S. (2019). The effects of valproic acid on early pregnancy human placentas: Pilot ex vivo analysis in cultured placental villi. *Epilepsia*, 60(5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980676/>

30. Melashenko, T. V., & Palchik, A. B. (2023). Síndrome de valproato fetal (revisión y reporte de caso). *Pediatra (San Petersburgo)*, 14(2), 117-125. <https://journals.eco-vector.com/pediatr/article/view/530231>
31. Félix, G. P., Yarely, Á. H., & Víctor, I. P. (2018). Diagnóstico de mielomeningocele en un feto mediante resonancia magnética de bajo campo. Presentación de un caso. *Revista de Internet*, 16(1), 85-89. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-894808>
32. Felisbino, K., Da Silva Milhorini, S., Kirsten, N., Bernert, K., Schiessl, R., & Guiloski, I. C. (2023). Exposición a pesticidas durante el embarazo y el riesgo de defectos del tubo neural: una revisión sistemática. *Science of The Total Environment*, 169317. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.169317>
33. Echeverría, N., Bryant, J.-P., & Toba, N. N. (2022). Myelomeningocele including fetal prescription. *Pediatrics in Review*, 43(7), 384-393. [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/35773538/Myelomeningocele Including Fetal Prescription](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/35773538/Myelomeningocele_Including_Fetal_Prescription)
34. Sharma, S., Sharma, N., & Bharti, P. (2019). Folic acid deficiency in conceptual period is still major cause of Meningomyelocele in rural area of western UP. *IP Indian Journal of Neurosciences*, 5(1), 28-31. https://www.ijnonline.org/article-details/8711?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=IP_Indian_Journal_of_Neurosciences_TrendMD_0
35. Marinho, C., Urach, E. V., Monte, M. E. A. F., Santos, R. S. T., Muniz, V. C., Amaral, D. H. V. S., Pereira, A. K., & Arruda, I. T. S. (2023). Análise bibliométrica da cirurgia fetal para correção de mielomeningocele. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(1), 4248-4256. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/57548>
36. Kancherla, V., Wagh, K., Pachón, H., & Oakley, G. P. (2020). Una actualización global de 2019 sobre la espina bífida prevenible con ácido fólico y la anencefalia. *Birth Defects Research*, 113(1), 77-89. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1835>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior

