

Valproat en dones amb capacitat de gestació

En dones amb capacitat de gestació, no es recomana la prescripció de valproat si no estan adherides al programa de prevenció de l'embaràs.

Novembre 2023

- El valproat té potencial teratogènic. En aquesta línia, s'observa que l'11% dels nadons exposats durant la vida intrauterina presenten malformacions congènites, i en el 30-40% dels casos tenen trastorns del neurodesenvolupament. A més, també augmenta la probabilitat que els nens i les nenes tinguin autisme, trastorns de l'espectre autista o hiperactivitat i dèficit d'atenció.
- No s'ha d'utilitzar valproat en dones amb capacitat de gestació, excepte que no es pugui utilitzar una altra alternativa terapèutica. En cas que se'ls prescrigui, és necessari que aquestes dones compleixin les condicions d'un programa de prevenció de l'embaràs.

Quina és la pràctica clínica de poc valor i per què?

El tractament amb valproat de les dones amb capacitat de gestació que no estan adherides a un programa de prevenció de l'embaràs es considera una pràctica clínica de poc valor.¹⁻⁷

El motiu és que l'àcid valproic, autoritzat per al tractament de certs tipus d'epilèpsia i del trastorn bipolar,² és teratogènic. Els nadons nascuts de dones tractades amb el fàrmac tenen un risc augmentat de patir trastorns en el neurodesenvolupament o malformacions congènites.^{1-3,5-14}

En aquest sentit, es defineix una persona amb capacitat de gestar com aquella que és capaç de quedar-se embarassada. A través del programa de prevenció de l'embaràs cal valorar cada cas de prescripció del valproat, per conèixer les circumstàncies personals i la necessitat d'implementar mesures anticonceptives eficaces.⁷

Què diu l'evidència sobre la pràctica clínica de poc valor?

Les guies de pràctica clínica, agències del medicament i documents de consens estan alineades en la recomanació d'evitar la prescripció de valproat en les dones amb capacitat per concebre,^{1,6,8-10} excepte si es compleixen les condicions del programa de prevenció d'embarassos.¹⁻⁶ Alguns documents són més taxatius, i recomanen limitar el seu ús només als casos en què altres alternatives terapèutiques no són possibles.^{1,3,4,6,7}

En concret, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) i altres agències van publicar una nota de seguretat l'any 2018 en què estableixen aquesta recomanació, així com la descripció del programa de prevenció d'embarassos.^{1,2,4,15} Les condicions incloses al programa són les següents: a) avaluar la capacitat d'embaràs en totes les dones, b) assessorar la dona sobre els riscos de l'àcid valproic durant l'embaràs, d'acord amb la seva edat i les circumstàncies personals, c) enteniment i acceptació per part de la pacient de les condicions del tractament, que inclouen: la realització regular de proves d'embaràs,

l'ús de mètodes anticonceptius durant el tractament, la seva revisió anual i la consulta amb el o la professional de la salut si la dona planifica un embaràs, o es queda embarassada.^{1,3,4,7} A tal efecte, en l'àmbit europeu s'ha dissenyat un formulari anual de coneixement dels riscos associats al valproat, que la persona haurà de signar, amb la finalitat d'assegurar que està correctament informada.^{1,3,4,7}

A banda de l'anterior cal esmentar que, en l'actualitat, s'està avaluant si l'exposició dels homes al valproat també té efectes sobre la descendència. Recentment, l'AEMPS ha publicat una nota on explica que els resultats d'un estudi suggereixen que els nadons de pares tractats amb valproat els tres mesos previs a la concepció tenien un risc augmentat de presentar alteracions del neurodesenvolupament. En aquest sentit, el Comitè d'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància de l'Agència Europea del Medicament (PRAC, per les sigles en anglès) ha sol·licitat informació addicional per avaluar la robustesa de les dades, amb l'objectiu d'emetre les recomanacions pertinents.¹⁶

Quin és l'abast de la pràctica clínica de poc valor al nostre context?

A Catalunya l'any 2022, es va dispensar valproat a 5.610 dones i noies entre 12 i 55 anys. Aquesta xifra es manté estable respecte al 2021, on 5.672 dones van rebre valproat.¹⁷ Cal destacar que no és possible saber si aquestes dispensacions de valproat són inadequades o no. Alguns dels motius són que no es pot calcular quantes dones segueixen un programa de prevenció de l'embaràs, o si és improbable que la dona concebi per altres motius.

Un estudi europeu sobre l'impacte de les mesures de 2018 de minimització del risc, a partir dels registres de 5 països, va observar entre 2018 i 2020 una reducció de l'11,3% en la prevalença d'ús de valproat en dones de 12-55 anys a Espanya. La prescripció mensual conjunta d'anticonceptius va ser inferior al 25% en tots els països. Quant a l'exposició durant l'embaràs, la taxa de 2020 a Espanya va ser de 0,13 embarassos per 1.000 consumidores de valproat, sensiblement inferior a la d'abans de 2018 (0,48).¹⁸

D'altra banda, es disposa d'un estudi de cohorts de l'EURAP, que és un registre internacional on es recullen dades sobre l'exposició a medicaments anticrisis. Entre 1999 i 2016, es van enregistrar 1.381 embarassos on les dones van rebre valproat i d'aquests, 142 nadons (10,3%) van tenir malformacions congènites. La prevalença de malformacions congènites majors augmentava com més alta era la dosi de valproat en el moment de la concepció.¹⁹

Quins esdeveniments adversos s'associen a la pràctica clínica de poc valor?

La presa de medicaments que contenen valproat durant l'embaràs pot causar malformacions en l'11% dels nadons i trastorns del neurodesenvolupament en el 30-40%.^{2,3,7,11,13,14}

Les malformacions congènites poden ser: espina bífida, malformacions facials i del crani (fenedures facials o del paladar), malformacions de les extremitats, cor (defecte septal), ronyons, tracte urinari (hipospàdies) i òrgans sexuals, o anomalies oftalmològiques.^{2,5,7,12,13}

Pel que fa als trastorns del neurodesenvolupament, aquests poden incloure l'endarreriment en l'aprenentatge de la parla o caminar, una intel·ligència menor respecte a d'altres nens i nenes de la mateixa edat, problemes de memòria o habilitats de parla i llenguatge més pobres.^{2,7} L'evidència mostra que els nens i les nenes en edat escolar exposats al valproat durant l'embaràs poden tenir un coeficient intel·lectual fins a 8-10 punts més baix.^{5,7,11,12}

També és més probable que els nens i les nenes exposats a valproat a l'úter tinguin altres condicions com trastorns de l'espectre autista o trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat.^{2,5,7,12}

Hi ha alguna circumstància en què aquesta pràctica estigui indicada?

En dones amb capacitat de gestació no es descriu cap escenari on seria adequat que rebessin valproat, sense estar adherides a un programa de prevenció de l'embaràs.

Tanmateix, quan la dona està embarassada i l'àcid valproic està indicat per a l'epilèpsia, es reconeix que en algunes pacients no és possible aturar el tractament,^{1,4} donat que existeix un risc elevat de recurrència de crisis de difícil control, que per si mateix pot suposar un risc durant l'embaràs.⁸ En aquests casos, haurien de continuar prenent-ne, amb un seguiment adequat per part dels professionals especialistes.^{1,4}

Per contra, si està indicat pel tractament del trastorn bipolar i la dona queda embarassada de forma inadvertida prenent el fàrmac, la recomanació general és considerar-ne la suspensió,^{1,4} tret de circumstàncies excepcionals.

En conclusió

És important evitar l'ús de valproat en dones amb capacitat de gestació que no segueixin un programa de prevenció de l'embaràs. Això es deu al potencial teratogènic del medicament.

Amb la col·laboració de

- Societat Catalana de Neurologia
- Societat Catalana de Psiquiatria i Salut Mental

Amb el suport de

- Associació Catalana de Llevadores
- Societat Catalana de Farmàcia Clínica
- Societat Catalana de Farmacologia
- Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària
- Societat Catalana de Qualitat Assistencial
- Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia
- Programa d'harmonització farmacoterapèutica - Gerència del Medicament - Servei Català de la Salut

Fonts

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2017. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_3-acido-valproico/
2. UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Valproate use by women and girls. London (United Kingdom): MHRA; 2017. <https://www.gov.uk/guidance/valproate-use-by-women-and-girls>
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical guideline [CG192]. London (United Kingdom): NICE; 2014 (updated 2020). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>
4. European Medicines Agency (EMA). PRAC recommends new measures to avoid valproate exposure in pregnancy. Amsterdam (Netherlands): EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-recommends-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy_en.pdf
5. Sociedad Española de Neurología (SEN). Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia.

- Madrid: SEN; 2019.
<https://www.sen.es/pdf/guias/GuiaEpilepsiaSEN2019.pdf>
6. Yatham LN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20:97-170.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
 7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Guía para profesionales sanitarios. Riesgos del uso de valproato durante el embarazo y Programa de Prevención de Embarazos. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.
<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=60351>
 8. Vinayan KP, Smith ML, Carmant L, Kerr M, Hermann B, Dunn D, et al. Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. *Epilepsia.* 2018 Oct;59(10):1867-80.
<https://doi.org/10.1111/epi.16395>
 9. Centre of Perinatal Excellence (COPE). Mental Health Care in the Perinatal Period. Flemington Victoria (Australia): COPE; 2017.
<https://cope.org.au/wp-content/uploads/2017/10/Final-COPE-Perinatal-Mental-Health-Guideline.pdf>
 10. World Health Organization (WHO). Statement on the risks associated with use of valproic acid (sodium valproate) in women and girls of childbearing potential. Geneva (Switzerland); 2023. <https://www.who.int/news/item/02-05-2023-use-of-valproic-acid-in-women-and-girls-of-childbearing-potential>
 11. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;2014(10):CD010236.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010236.pub2>
 12. Clayton-Smith J, Bromley R, Dean J, Journal H, Odent S, Wood A, et al. 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 J Rare Dis.* 2019 Jul 19;14(1):180.
<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1064-y>
 13. Marxer CA, Rüegg S, Rauch MS, Panchaud A, Meier CR, Spoendlin J. A review of the evidence on the risk of congenital malformations and neurodevelopmental disorders in association with antiepileptic medications during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2021 Dec;20(12):1487-99.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1943355>
 14. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 7;11(11):CD010224.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010224.pub2>
 15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Valproato (Depakine/Depakine crono): Programa de Prevención de Embarazos. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2018.
https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-10_2018-valproato-depakine/?lang=va
 16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Valproato: evaluación de la exposición paterna y riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños. 2023. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/valproato-evaluacion-de-la-exposicion-paterna-y-riesgo-de-alteraciones-del-neurodesarrollo-en-ninos/?lang=ca>
 17. Programa d'anàlisi de dades per a la recerca i la innovació en salut (PADRIS) [Dades no publicades]. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. <https://aquas.gencat.cat/ca/fem/intelligencia-analitica/padris/>
 18. Abtahi S, Pajouheshnia R, Durán CE, Riera-Arnau J, Gamba M, Alsina E, et al. Impact of 2018 EU Risk Minimisation Measures and Revised Pregnancy Prevention Programme on Utilisation and Prescribing Trends of Medicinal Products Containing Valproate: An Interrupted Time Series Study. *Drug Saf.* 2023 Jul;46(7):689-702.
<https://doi.org/10.1007/s40264-023-01314-3>
 19. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17(6):530-8.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30107-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30107-8)

Essencial és una iniciativa que identifica pràctiques clíniques de poc valor i promou recomanacions per tal d'evitar-ne la realització.

Aquesta fitxa és una recomanació per a l'ajuda a la presa de decisions en l'atenció sanitària. No és de compliment obligat ni substitueix el judici clínic del personal sanitari.

Si voleu rebre més informació sobre el projecte, podeu contactar amb: essencial.aquas@gencat.cat

Visita'ns al web essencialsalut.gencat.cat