

Valproato en mujeres con capacidad de gestación

En mujeres con capacidad de gestación, no se recomienda la prescripción de valproato si no están adheridas al programa de prevención del embarazo.

Noviembre 2023

- El valproato tiene potencial teratógeno. En esta línea, se observa que el 11% de los bebés expuestos durante la vida intrauterina presentan malformaciones congénitas, y en el 30-40% de los casos sufren trastornos del neurodesarrollo. Además, también aumenta la probabilidad de que los niños y niñas tengan autismo, trastornos del espectro autista o hiperactividad y déficit de atención.
- No se debería utilizar valproato en mujeres con capacidad de gestación, salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica. En caso de que se les prescriba, es necesario que estas mujeres cumplan las condiciones de un programa de prevención del embarazo.

¿Cuál es la práctica de poco valor y por qué?

El tratamiento con valproato de las mujeres con capacidad de gestación que no están adheridas a un programa de prevención del embarazo, se considera una práctica clínica de poco valor.¹⁻⁷

El motivo es que el ácido valproico, autorizado para el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia y del trastorno bipolar,² es teratógeno. Los bebés nacidos de mujeres tratadas con el fármaco tienen un riesgo aumentado de sufrir trastornos en el neurodesarrollo o malformaciones congénitas.^{1-3,5-14}

En este sentido, se define a una persona con capacidad de gestar como aquella que es capaz de quedarse embarazada. A través del programa de prevención del embarazo es necesario valorar cada caso de prescripción del valproato, para conocer las circunstancias personales y la necesidad de implementar medidas anticonceptivas eficaces.⁷

¿Qué dice la evidencia sobre la práctica clínica de poco valor?

Las guías de práctica clínica, agencias del medicamento y documentos de consenso están alineadas en la recomendación de evitar la prescripción de valproato en las mujeres con capacidad para concebir,^{1-6,8-10} excepto si se cumplen las condiciones del programa de prevención de embarazos.¹⁻⁶ Algunos documentos son más taxativos, y recomiendan limitar su uso sólo a los casos en que otras alternativas terapéuticas no son posibles.^{1,3,4,6,7}

En concreto, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y otras agencias publicaron una nota de seguridad en 2018 en la que establecen esta recomendación, así como la descripción del programa de prevención de embarazos.^{1,2,4,15} Las condiciones incluidas en el programa son las siguientes: a) evaluar la capacidad de embarazo en todas las mujeres, b) asesorar a la mujer sobre los riesgos del ácido valproico durante el embarazo, de acuerdo con su edad y las circunstancias personales, c) entendimiento y aceptación por parte de la paciente de las condiciones del tratamiento, que incluyen: la

realización regular de pruebas de embarazo, el uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento, su revisión anual y la consulta con el o la profesional de la salud si la mujer planifica un embarazo, o se queda embarazada.^{1,3,4,7} A tal efecto, en el ámbito europeo se ha diseñado un formulario anual de conocimiento de los riesgos asociados al valproato, que la persona deberá firmar, con el fin de asegurar que está correctamente informada.^{1,3,4,7}

Además de lo anterior cabe mencionar que, en la actualidad, se está evaluando si la exposición de los hombres al valproato también tiene efectos sobre la descendencia. Recientemente, la AEMPS ha publicado una nota en la que explica que los resultados de un estudio sugieren que los bebés de padres tratados con valproato en los tres meses previos a la concepción tenían un riesgo aumentado de presentar alteraciones del neurodesarrollo. En este sentido, el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento (PRAC, por sus siglas en inglés) ha solicitado información adicional para evaluar la robustez de los datos, con el objetivo de emitir las recomendaciones pertinentes.¹⁶

¿Cuál es el alcance de la práctica clínica de poco valor en nuestro contexto?

En Cataluña en 2022, se dispensó valproato a 5.610 mujeres y chicas entre 12 y 55 años. Esta cifra se mantiene estable respecto a 2021, donde 5.672 mujeres recibieron valproato.¹⁷ Cabe destacar que no es posible saber si estas dispensaciones de valproato son inadecuadas o no. Algunos de los motivos son que no se puede calcular cuántas mujeres siguen un programa de prevención del embarazo, o si es improbable que la mujer conciba por otros motivos.

Un estudio europeo sobre el impacto de las medidas de 2018 de minimización del riesgo, a partir de los registros de 5 países, observó entre 2018 y 2020 una reducción del 11,3% en la prevalencia de uso de valproato en mujeres de 12-55 años en España. La prescripción mensual conjunta de anticonceptivos fue inferior al 25% en todos los países. En cuanto a la exposición durante el embarazo, la tasa de 2020 en España fue de 0,13 embarazos por 1.000 consumidoras de valproato, sensiblemente inferior a la de antes de 2018 (0,48).¹⁸

Por otra parte, se dispone de un estudio de cohortes del EURAP, que es un registro internacional en el que se recogen datos sobre la exposición a medicamentos anticrisis. Entre 1999 y 2016, se registraron 1.381 embarazos donde las mujeres recibieron valproato y de éstos, 142 bebés (10,3%) tuvieron malformaciones congénitas. La prevalencia de malformaciones congénitas mayores aumentaba cuanto más alta era la dosis de valproato en el momento de la concepción.¹⁹

¿Qué eventos adversos se asocian a la práctica clínica de poco valor?

La toma de medicamentos que contienen valproato durante el embarazo puede causar malformaciones en el 11% de los bebés y trastornos del neurodesarrollo en el 30-40%.^{2,3,7,11,13,14}

Las malformaciones congénitas pueden ser: espina bífida, malformaciones faciales y del cráneo (hendiduras faciales o del paladar), malformaciones de las extremidades, corazón (defecto septal), riñones, trato urinario (hipospadias) y órganos sexuales, o anomalías oftalmológicas.^{2,5,7,12,13}

En cuanto a los trastornos del neurodesarrollo, éstos pueden incluir el retraso en el aprendizaje del habla o andar, una inteligencia menor respecto a otros niños y niñas de la misma edad, problemas de memoria o habilidades de habla y lenguaje más pobres.^{2,7} La evidencia muestra que los niños y niñas en edad escolar expuestos al valproato durante el embarazo pueden tener un coeficiente intelectual hasta 8-10 puntos más bajo.^{5,7,11,12}

También es más probable que los niños y niñas expuestos a valproato en el útero tengan otras condiciones como trastornos del espectro autista o trastorno por déficit de atención e hiperactividad.^{2,5,7,12}

¿Existe alguna circunstancia en la que esta práctica esté indicada?

En mujeres con capacidad de gestación no se describe ningún escenario en el que sería adecuado que recibieran valproato, sin estar adheridas a un programa de prevención del embarazo.

Sin embargo, cuando la mujer está embarazada y el ácido valproico está indicado para la epilepsia, se reconoce que en algunas pacientes no es posible detener el tratamiento,^{1,4} dado que existe un riesgo elevado de recurrencia de crisis de difícil control, que por sí mismo puede suponer un riesgo durante el embarazo.⁸ En estos casos, deberían seguir tomándolos, con un seguimiento adecuado por parte de los profesionales especialistas.^{1,4}

Por el contrario, si está indicado para el tratamiento del trastorno bipolar y la mujer queda embarazada de forma inadvertida tomando el fármaco, la recomendación general es considerar su suspensión,^{1,4} salvo circunstancias excepcionales .

En conclusión

Es importante evitar el uso de valproato en mujeres con capacidad de gestación que no siguen un programa de prevención del embarazo. Esto se debe al potencial teratógeno del medicamento.

Con la colaboración de

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

Con el apoyo 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

Fuentes

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/pr-ess-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, Spöndlin 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/medicamentosusohumano-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 es una iniciativa que identifica prácticas clínicas de poco valor y promueve recomendaciones para evitar su realización. Esta ficha es una recomendación para la ayuda de la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento, ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Si queréis recibir más información sobre el proyecto, podéis contactar con: essencial.aquas@gencat.cat

Visítanos en la web essencialsalut.gencat.cat