



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y
DISPOSITIVOS MÉDICOS (CECMED)

COMUNICACIÓN DE RIESGO No. 15/2023
ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE VALPROATO

El valproato es un fármaco antiepiléptico utilizado para el tratamiento de la epilepsia parcial (convulsiones simples o complejas) o la epilepsia generalizada primaria: convulsiva (clónica, tónica, tónico-clónica, mioclónica) y no convulsiva o crisis de ausencias; convulsiones generalizadas secundarias; tratamiento de convulsiones mixtas y generalizadas idiopáticas y/o epilepsia generalizada sintomática (West y Lennox-Gastaut) y para el tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar, cuando el litio está contraindicado o no se tolera. ¹

Desde hace 3 décadas se reconoce al ácido valproico como un antiepiléptico teratogénico, con un alto potencial de riesgo para la aparición de malformaciones congénitas anatómicas mayores, que afectan varios sistemas del organismo (defectos del tubo neural, dimorfismos faciales, defectos cardíacos, defectos musculoesquelético, genitourinarios). Se refiere que cerca del 11 % de los niños de madres expuestas a valproato, en monoterapia, durante el embarazo, presentaron alguna de estas malformaciones, en comparación con el 2-3 % de la población general. ² Sin embargo, en los últimos años se le ha dado relevancia a la capacidad de este medicamento para provocar trastornos en el neurodesarrollo por la exposición en el útero.

En junio de 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), alertaba sobre el riesgo que tenían los niños expuestos prenatalmente al ácido valproico de sufrir, además de las malformaciones congénitas anatómicas conocidas, bajos rendimientos en los test cognitivos comparados con niños expuestos a otros fármacos anticonvulsivantes. Indicaba además, realizar una evaluación de los beneficios y riesgos antes de

¹ CECMED. Valproato de Sodio. Resumen de características del Producto. Disponible en: <file:///C:/Users/giset/Downloads/M19049N03%20Valproato%20de%20sodio.pdf>

² Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81:1---13

usarlo en mujeres en edad fértil, recomendando utilizar otros fármacos, a no ser que fuera esencial para el paciente (riesgo de lesión o muerte). En el caso de utilizarlo, aconsejaba emplear medidas contraceptivas efectivas.³

El 5 de mayo de 2013, la FDA a través de un comunicado sobre la seguridad de los medicamentos informó a los profesionales de la salud y a las mujeres, que este medicamento anticonvulsivo y productos relacionados, (ácido valproico, divalproex sódico), estaban contraindicados para las mujeres embarazadas y estas no los deberían tomar para prevenir migrañas.⁴ La información estaba basada en un estudio realizado, donde se demostró que estos productos podían causar disminución del coeficiente intelectual (CI) en niños, cuyas madres lo tomaron durante el embarazo.⁵ También se añadieron advertencias más concretas contra su uso durante el embarazo en la información impresa del medicamento y se realizó un cambio en la categoría de uso de valproato para prevenir migrañas durante el embarazo, de la categoría "D" (el beneficio potencial del medicamento en embarazadas puede ser aceptable a pesar de riesgos potenciales) para "X" (el riesgo de uso en embarazadas claramente es mayor que cualquier posible beneficio del medicamento).³

En octubre de 2014, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA/612389/2014) recomendaba restringir el uso de ácido valproico para el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar en mujeres embarazadas o con capacidad de gestación, debido al riesgo de desarrollar malformaciones anatómicas congénitas y trastornos del neurodesarrollo, que pueden presentar los niños expuestos de forma continuada a este medicamento durante el embarazo.⁶

En ese año se llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen ácido valproico, motivada por los resultados de estudios publicados que mostraban el riesgo de trastornos en el neurodesarrollo a largo plazo en niños nacidos de mujeres tratadas con este producto, así como por su conocido riesgo de malformaciones congénitas.

³ U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Children born to mothers who took valproate products while pregnant may have impaired cognitive development [6-30-2011] [consultado 15 Jun 2017]. Disponible en: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm

⁴ U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Valproate anti-seizure products contraindicated for migraine prevention in pregnant women due to decreased IQ scores in exposed children [05-06-2013] [consultado 15 Jun 2017]. Disponible en: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm350684.htm#tabs-1

⁵ Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology* 2013; 12 (3): 244-252.

⁶ Medicines Agency. PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls. Women to be better informed of the risks of valproate use during pregnancy. EMA/612389/2014 [consultado 15 Jun 2017]. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500175214.pdf

Tras esta revisión, se restringió su uso y se establecieron recomendaciones para niñas, adolescentes y mujeres con capacidad de gestación⁷. Además se elaboraron materiales informativos para profesionales sanitarios y pacientes con objeto de difundir esta información de seguridad. Adicionalmente, se requirieron estudios en los que se analizaron la utilización de estos medicamentos en la práctica clínica con objeto de valorar si estas medidas eran efectivas para minimizar los riesgos. Los resultados de estos estudios indican que las medidas adoptadas no fueron suficientes, concluyéndose que es necesario intensificar las restricciones de uso establecidas e introducir nuevas medidas para mejorar la información y el asesoramiento de las mujeres.

En la actualidad son varios los estudios que han demostrado que entre el 30 y el 40 % de los niños con exposición prenatal, durante los trimestres segundo y tercero del embarazo, al ácido valproico en monoterapia ocasiona *teratogénesis cognitiva y comportamental*, así como un mayor riesgo de presentación de trastornos del neurodesarrollo, fundamentalmente *trastorno por déficit de atención e hiperactividad. (TDAH)* y *trastornos del espectro autista (TEA)*.^{8 9 10 11 12 13 14 15} Se reconoce que este riesgo es mayor que con la politerapia con otros antipsicóticos y estabilizadores distintos del ácido valproico.¹⁶

Los estudios realizados con niños en edad preescolar expuestos a valproato en monoterapia durante su gestación muestran que pueden experimentar retrasos en las etapas iniciales de desarrollo, puede presentar problemas con en el inicio de ciertas actividades psicomotoras como hablar y caminar.

⁷https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_16-valproato.pdf

⁸ Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, et al., Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Group (LMNDG). Early cognitive development in children born to women with epilepsy: A prospective report. *Epilepsia*. 2010; 51: 2058---65.

⁹ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22:240---6.

¹⁰ Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2011; 76:719---26.

¹¹ Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-age children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011; 17: 133---42.

¹² Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309:1696-703.

¹³ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, et al., NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013; 29:308---15.

¹⁴ Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study. *Lancet Neurology*. 2013; 12: 244-52.

¹⁵ Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García- Fiñana M, et al., Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Group. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: A controlled cohort study. *Neurology*. 2015; 84: 382---90.

¹⁶ Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al., EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: An análisis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011; 10:609---17.

Además de capacidades intelectuales disminuidas, problemas de memoria y aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión).^{17 18 19 20} El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con antecedentes de exposición en el útero fue un promedio de 7-10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos.¹³ No se puede descartar la influencia de otros factores, pero existe evidencia de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales en los niños expuestos es independiente del CI de la madre.

En cuanto al mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista y autismo infantil, los datos de un estudio poblacional, indican que es aproximadamente 3 veces y aproximadamente 5 veces más, (respectivamente), que la población no expuesta del estudio¹¹. EL mayor riesgo de desarrollar TDAH es de aproximadamente 1,5 veces más en comparación con la población no expuesta según otro estudio poblacional.^{11,21}

La Comisión de Seguridad de Medicamentos Humanos (CHM, por sus siglas en inglés), organismo asesor científico experto independiente del gobierno del Reino Unido, realizó una revisión de los datos de seguridad relacionados con este fármaco en el 2022. En esta se incluyó información relacionada con la prescripción, con sus efectos durante el embarazo, así como los riesgos potenciales de su uso en hombres en edad fértil (información en evaluación). Así mismo, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA por sus siglas en inglés), ha proporcionado información de los riesgos potenciales del uso del medicamento no solo en la población femenina sino también en el sexo masculino. La CHM recomienda una serie de acciones regulatorias para reforzar las medidas de seguridad sobre este medicamento, que incluyen programas preventivos para limitar su uso incluyendo pacientes del sexo masculino menores de 55 años.²²

El CECMED, ha revisado la información de seguridad de esta especialidad farmacéutica, en la base de datos nacional de farmacovigilancia de Cuba, en la cual no aparecen registros con trastornos del neurodesarrollo relacionados al uso de valproato. No se encontraron reportes para los términos: *déficit de atención, autismo, retardo psicomotor o del neurodesarrollo* u otros similares, con el uso de este medicamento.

¹⁷ Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*.2010; 51(10):2058-65.

¹⁸ Cummings, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011; 96:643-7.

¹⁹ Meador K, et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM*. 2009; 360(16):1597-605.

²⁰ Thomas S.V, et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour*. 2008(13):229-36.

²¹ Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open*. 2019; 2(1):e186606.

²² Drug Safety Update, MHRA, 29. WHO Pharmaceuticals NewsLetter No.1, 2023.17

Teniendo en cuenta toda la información disponible, se recomienda que en las embarazadas, adolescentes y mujeres con capacidad de gestación (con embarazo planificado o no), no se debe utilizar el valproato de sodio, excepto cuando no exista otra alternativa terapéutica, además que deben incluirse en un plan de prevención de embarazos. El CECMED, dará seguimiento a la información relacionada con el valproato en hombres en edad fértil y la obligación de reflejar el cambio de categoría de uso en el embarazo de categoría "D" a categoría "X", en la información de seguridad presentada por los titulares de autorizo de comercialización

EL CECMED SOLICITA QUE ANTE LA DETECCIÓN DE ESTE TIPO DE EVENTOS ADVERSOS SE NOTIFIQUE AL CORREO: vigilancia@cecmecmed.cu o puede hacerlo en el siguiente enlace <https://ram.cecmecmed.cu/>

La Habana, Cuba. 15 de junio de 2023

