



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Facultad de Medicina – Universidad de la República Oriental del Uruguay

Dr. Pedro Grosso; Dra. Viviana Domínguez; Dra. Florencia Galarraga; Dra. Leticia Cuñetti

ÁCIDO VALPROICO: ALERTA y RESTRICCIONES DE USO EN NIÑAS Y MUJERES EN EDAD GESTACIONAL.

Enero de 2015.

Además del riesgo conocido de malformaciones congénitas con el uso de ácido valproico durante el embarazo, recientemente se ha encontrado una asociación entre la exposición intraútero de este fármaco con alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo.¹

El ácido valproico ó valproato sódico (DPA) es un anticonvulsivante con un amplio espectro de actividad antiepiléptica, y vasta experiencia de uso en el mundo. Su mecanismo de acción principal está vinculado a un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.²

Existen presentaciones de valproato para uso vía oral e intravenosa. La biodisponibilidad del valproato sódico es cercana al 100% tras la administración oral, con amplia variabilidad intra e inter-individual. 95% sufre metabolismo hepático, siendo sustrato de la CYP2C9 y CYP2C19, por lo que presenta múltiples interacciones con otros fármacos antiepilépticos y de otros grupos. La concentración de ácido valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. Es importante destacar que el ácido valproico atraviesa la barrera placentaria, siendo la concentración plasmática fetal mayor que la materna.³ El valproato sódico se excreta en la leche materna a concentraciones muy bajas (entre el 1 y el 10% de la concentración sérica total).^{2,3}

En la FDA se registra su aprobación desde 1978, siendo conocida su indicación en Epilepsias Generalizadas o Parciales, en el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no se tolera, así como en la prevención de cefalea migrañosa.⁴

En cuanto a la seguridad de este fármaco en el embarazo, se ha demostrado que en hijos de madres epilépticas tratadas con ácido valproico la tasa global de malformaciones es 2 a 3 veces superior (10% aprox) a la tasa descrita en la población general (aproximadamente 3%). La exposición a ácido valproico durante el primer trimestre y primera parte del segundo trimestre induce preferentemente anomalías del tubo neural, como mielomeningocele, espina bífida, etc (frecuencia estimada del 1 al 2%) y otros “defectos de la línea media“ (por ejemplo, hipospadia, en niños varones), así como malformaciones cardíacas y esqueléticas.^{3,5}

Sobre las alteraciones en el neurodesarrollo, en los últimos 5 años se han publicado estudios clínicos, tomando como punto de partida datos que mostraron que la exposición fetal animal a fármacos antiepilépticos a dosis menores que las demostradas que producen malformaciones congénitas puede producir anormalidades cognitivas y del comportamiento.

En un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico llevado a cabo entre 1999 and 2004 en Estados Unidos y el Reino Unido, se incluyeron mujeres embarazadas con epilepsia que estuvieran recibiendo monoterapia con algún fármaco antiepiléptico (carbamacepina, lamotrigina, fenitoína o valproato). Con un seguimiento de los niños a 3 años, se vió que aquellos expuestos a valproato tenían índices de inteligencia significativamente más bajos, comparado con la exposición a otros fármacos antiepilépticos. Esta asociación para valproato fue dosis dependiente. La media del coeficiente intelectual fue 101 para los niños expuestos a lamotrigina, 99 para aquellos expuestos a fenitoína, 98 para aquellos expuestos a carbamacepina, y 92 para los expuestos a valproato.⁶

En otro estudio de 210 children underwent assessment by a single researcher blinded to antiepileptic drug exposure. 23 (39.6%) children exposed in utero to NaV, 10 (20.4%) exposed to CBZ and one (2.9%) exposed to LTG had evidence of mild or significant developmental delay, compared to two (4.5%) children in the control group. Multivariable analysis demonstrated that in utero exposure to NaV (OR 26.1, 95% CI 4.9 to 139; $p < 0.001$) and to CBZ (OR 7.7, 95% CI 1.4 to 43.1; $p < 0.01$) but not to LTG had a significant detrimental effect on neurodevelopment.⁷

En un importante metaanálisis publicado en octubre de 2014 por Cochrane, se evidenciaron diferentes grados de déficit en coeficientes de desarrollo y coeficientes de inteligencia en niños que fueron expuestos a distintos fármacos antiepilépticos. De éstos, el que obtuvo peores resultados fue el valproato. Un dato fuerte surge al observar que el coeficiente de inteligencia de niños expuestos a valproato ($n = 112$) fue significativamente menor que aquellos expuestos a carbamacepina ($n = 191$) (MD 8.69, 95% CI 5.51 to 11.87, $P < 0.00001$).⁸

También se ha descrito un riesgo aumentado de desarrollo de trastornos del espectro autista con la exposición prenatal al valproato. Un estudio danés de análisis de una base de datos de todos los niños nacidos en Dinamarca entre 1996 y 2006, evidenció este importante dato. De 655.615 niños nacidos, 5.437 fueron diagnosticados con trastorno del espectro autista, con un riesgo absoluto estimado luego de 14 años de seguimiento de 1.53% (95% CI, 1.47%-1.58%). El riesgo absoluto estimado global para los 508 niños expuestos a valproato fue de 4.42% (95% CI, 2.59%-7.46%) para trastorno del espectro autista (HR, 2.9 [95% CI, 1.7-4.9]).⁹

En función de la evaluación de los diferentes estudios epidemiológicos anteriormente citados, las agencias reguladoras del medicamento internacionales (FDA y EMA), tomaron medidas de farmacovigilancia activa en los últimos años, actualizando las fichas técnicas agregando como advertencias de seguridad, el aumento del riesgo de trastornos cognitivos y del neurodesarrollo tras la exposición intraútero de valproato.^{10, 11} En este sentido la AEMPS realiza una serie de recomendaciones prácticas (alerta AEMPS), subrayando que valproato no debe ser el fármaco epiléptico de primera línea en mujeres epilépticas en edad fértil.^{1, 10, 11}

En Uruguay se encuentran disponibles en el mercado varios medicamentos con este principio activo. En nuestro medio se desconoce la frecuencia de uso en mujeres en edad fértil ni la frecuencia de alteraciones del desarrollo en los hijos nacidos de madres que recibieron valproato. Sería importante trabajar en conjunto con los neurólogos para conocer el alcance de este problema en nuestro medio.

Referencias bibliográficas.

- 1) Ácido Valproico: nuevas restricciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Octubre de 2014. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm
- 2) McNamara, James O. Farmacoterapia de las epilepsias, Cap 21, 583:607, en: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw Hill. 12ª edición en español. 2012.
- 3) Valproato sódico crono zentiva. Ficha técnica, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Marzo 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68814/FT_68814.pdf
- 4) DEPAKENE (valproic acid), capsules, USP, for oral use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Actualizada en Enero de 2015. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/018081s056lbl.pdf
- 5) Meador, Kimford J. y Loring, David W. Risks of In Utero Exposure to Valproate. JAMA. 2013 April 24; 309(16): 1730–1731.

- 6) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-605.
- 7) Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.
- 8) 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;10:CD010236. doi: 10.1002/14651858.CD010236.pub2.
- 9) Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.)
- 10) FDA Drug Safety Communication: Children born to mothers who took Valproate products while pregnant may have impaired cognitive development. Safety announcement. 30/6/2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm>
- 11) CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls. European Medicines Agency. 21 November 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC500177638.pdf