



Unidad de Farmacovigilancia
Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Julio 2024

Alerta Farmacovigilancia

Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna

Asist. Dr. Stefano Fabbiani, Asist. Dra. Maite Inthamoussu Fernández

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) alerta sobre un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato, en comparación con otras alternativas, en los tres meses previos a la concepción.

Ácido valproico es un fármaco antiepiléptico y timoléptico, con varios mecanismos de acción conocidos, múltiples interacciones farmacológicas documentadas y con características farmacocinéticas complejas que determinan un rango terapéutico estrecho.

Valproato atraviesa la placenta y datos en mujeres embarazadas muestran un incremento del riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico tanto en la monoterapia como en combinación con otros antiepilépticos.

Alertas previas

En 2018 la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) había emitido una nota informativa de farmacovigilancia estableciendo medidas para evitar la exposición gestacional a valproato: contraindicaba su uso en el embarazo para el trastorno bipolar y la epilepsia (en este caso sólo usarlo si no existe otra alternativa posible), y evitar su prescripción en mujeres en edad fértil.

Por su parte en el mismo año, la Agencia Regulatoria de Medicamentos de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés) emitió una alerta para mujeres en edad reproductiva bajo tratamiento con ácido valproico dado su riesgo teratogénico y de trastornos del desarrollo neurológico.

Alerta actual

La nueva alerta emitida surge a partir de los resultados del estudio observacional retrospectivo EUPAS34201 realizado utilizando varios registros de países escandinavos (Dinamarca, Noruega y Suecia), que sugieren un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato, en comparación con otros antiepilépticos (lamotrigina o levetiracetam), en los tres meses previos a la concepción. Los resultados finales mostraron que la proporción de trastornos del neurodesarrollo era en torno a 5% en el grupo de valproato respecto a 3% en el grupo compuesto por lamotrigina o levetiracetam en monoterapia. En el metaanálisis de los datos procedentes de los 3 países se obtuvo un HR (hazard ratio) ajustado de 1,50 (IC:95%; 1,09-2,07). El estudio presenta ciertas limitaciones y la validez externa de los resultados aún se desconoce, por lo que han sido solicitados más datos a los laboratorios pertinentes.

Este riesgo potencial es menor que el riesgo previamente confirmado en niños y niñas nacidas de mujeres tratadas con valproato durante el embarazo. Se estima que entre 30% y 40% de niños cuyas madres tomaron valproato en monoterapia durante el embarazo pueden presentar retrasos en el desarrollo temprano.

A raíz de estos hallazgos, la **AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:**

-
- El tratamiento con valproato en varones lo inicie y supervise un especialista en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.
 - Informar a los pacientes varones en tratamiento con valproato de que existe un estudio en marcha que sugiere que el uso de estos medicamentos en los 3 meses previos a la concepción (un riesgo ya conocido), y que podría exponer a su descendencia a un posible riesgo de trastornos en el neurodesarrollo.
 - Valorar la necesidad de implementar medidas anticonceptivas adecuadas, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
 - Informar a los pacientes varones sobre la necesidad de revisiones periódicas por parte de su médico para evaluar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado y discutir alternativas de tratamiento.
-

-
- Aconsejar a los pacientes varones que no donen espermatozoides durante el tratamiento con valproato ni durante al menos 3 meses después de la interrupción del mismo.
-

Situación del medicamento en Uruguay

En Uruguay, los medicamentos que contienen ácido valproico (valproato de sodio, valproato de magnesio, divalproato de sodio) están incluidos en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para uso ambulatorio con prescripción por especialista, por tanto forma parte de las prestaciones obligatorias para prestadores del Sistema Nacional Integrado de Salud. La Ordenanza del MSP N°497/002 indica que los medicamentos con este principio activo están exceptuados del cumplimiento del Decreto N°318/002, lo que determina que no son intercambiables entre sí en caso de prescribirse por marca comercial.

Actualmente, valproato no está incluido en ningún protocolo de uso seguro en mujeres o programa de farmacovigilancia activa.

Conclusiones

Valproato es un antiepiléptico y timoléptico con riesgo teratogénico y de alteraciones del neurodesarrollo conocido. A partir del estudio en curso surge nueva evidencia que apoya esta asociación, ahora en varones.

Se debe valorar el beneficio riesgo del uso de valproato en varones y caso de indicarlo es necesario informar al paciente de los riesgos.

Es recomendable realizar una planificación del embarazo y evaluar la pertinencia del uso de valproato en varones al menos 3 meses previos a la búsqueda del mismo.

¿Qué hacer con esta información?

Se alienta a los y las médicos/as prescriptores/as a seguir las recomendaciones de la AEMPS e informar a los pacientes varones en tratamiento con valproato sobre el estudio y el posible riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en hijos e hijas. Asimismo, se recomienda valorar el uso de medidas anticonceptivas efectivas.

Recordamos a los profesionales sanitarios y al público en general la importancia de realizar la notificación al [Ministerio de Salud Pública \(MSP\)](#) de cualquier evento adverso con el uso de estos fármacos.

Cómo citar este artículo

Fabbiani S, Inthamoussu M. Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna. Alerta Farmacovigilancia. [Internet]. 2024. [Citado: año, mes]. Disponible en: <https://www.farmacologia.hc.edu.uy/index.php/alertas-farmacovigilancia>

Bibliografía

Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna. Nota de seguridad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agosto de 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/recomendaciones-sobre-el-uso-de-valproato-en-varones-para-evitar-el-posible-riesgo-de-trastornos-del-neurodesarrollo-en-sus-hijos-tras-la-exposicion-paterna/>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ácido valproico. Consultada julio 2024.

Goyret Alejandro. Teratogenicidad por ácido valproico: Europa implementó programa preventivo para disminuir la exposición durante el embarazo. Boletín Farmacológico. Vol 10, N°1. Agosto 2019.