



## VALPROICO Y EMBARAZO: UN PROBLEMA PARA LA REFLEXIÓN

Este boletín se ha elaborado de forma conjunta con el Boletín de Información Terapéutica de Navarra (BITn) utilizando como base el Butlletí Groc 2018;31(1). Queremos agradecer a la Fundació Institut Català de Farmacologia y especialmente a su director, Joan-Ramon Laporte, su generosidad al compartir con nosotros la búsqueda bibliográfica realizada para publicar este boletín, así como su propio contenido, que nos ha ofrecido desinteresadamente y hemos utilizado como guión para este número.

### SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ ¿DESDE CUÁNDO SE CONOCEN LOS EFECTOS DEL VALPROICO EN EL EMBARAZO Y CUÁL ES SU MAGNITUD?
- ▶ ¿CUÁNTOS NIÑOS PUEDEN ESTAR AFECTADOS POR ESTOS PROBLEMAS?
- ▶ ¿QUÉ INICIATIVAS SE HAN PUESTO EN MARCHA PARA MINIMIZAR LA EXPOSICIÓN A VALPROICO EN MUJERES EMBARAZADAS?
- ▶ ¿CÓMO HA PODIDO OCURRIR ESTO CUANDO LA INFORMACIÓN ESTABA DISPONIBLE DESDE HACÍA AÑOS?
- ▶ ¿QUÉ PODEMOS HACER PARA QUE EL VALPROICO NO AFECTE A MÁS NIÑOS?
- ▶ LAS REDES DE SALUD MENTAL DE OSAKIDETZA, INCIDIENDO EN LO IMPORTANTE

## INTRODUCCIÓN

El ácido valproico (Depakine®) fue comercializado en España en 1970 para el tratamiento de la epilepsia. En 1987 Depakine Crono® recibió además la autorización para el tratamiento del trastorno bipolar<sup>1</sup>.

En octubre de 2014 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una [nota de seguridad](#), siguiendo las directrices del Comité de Farmacovigilancia Europeo (PRAC), en la que se restringía el uso de valproico en niñas, adolescentes y mujeres con capacidad de gestación. Esta nota fue motivada por los resultados de estudios publicados que mostraban un aumento del riesgo de trastornos en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo en niños nacidos de mujeres tratadas con valproico (hasta en el 40% de los casos), así como por su conocido riesgo de malformaciones congénitas (aproximadamente el 10% de los casos)<sup>2</sup>.

En 2017 el PRAC, tras la presión de la Asociación Francesa de Afectados por los Efectos del Valproico APESAC ([www.apesac.org/](http://www.apesac.org/)), realizó una nueva revisión del tema<sup>3</sup>. Tras constatar que las medidas adoptadas en el 2014 no habían sido suficientemente efectivas, el PRAC recomendó modificar las condiciones de autorización con nuevas contraindicaciones de uso, así como la puesta en marcha de un plan de prevención de embarazos, que se detallan en la [nueva nota de seguridad](#) que la AEMPS ha emitido en febrero de 2018<sup>4</sup>.

A día de hoy se estima que el número de afectados en Europa por los efectos teratogénicos del valproico asciende a decenas de miles de niños y sus familias, y se considera que esta situación **podría haberse evitado**, ya que existían estudios al respecto y los riesgos eran conocidos. Una vez más la información no se ha transformado en conocimiento y se ha vuelto a producir una tragedia que nos recuerda a la de la talidomida, afectando durante años a miles de personas (debido a la manifestación tardía de algunos de los efectos adversos), a pesar de disponer de sistemas de farmacovigilancia.

En nuestro entorno, la Red de Salud Mental de Bizkaia, a través de su [Boletín de Psicofarmacología](#)<sup>5</sup>, ha alertado insistentemente sobre las repercusiones del uso del valproico en el embarazo. El Butlletí Groc<sup>1</sup> también ha dedicado recientemente un número a este problema.

Con este boletín queremos reflexionar sobre los factores que han propiciado esta situación y sobre lo que podemos y debemos hacer para reconducirla.

## ¿DESDE CUÁNDO SE CONOCEN LOS EFECTOS DEL VALPROICO EN EL EMBARAZO Y CUÁL ES SU MAGNITUD?

Durante más de tres décadas se ha ido acumulando evidencia de que el valproico es el fármaco antiepiléptico más teratogénico y posee un riesgo importante de producir malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo cognitivo y motor<sup>1,5</sup>.

Los estudios sobre valproico y embarazo son numerosos y se han publicado de forma continuada desde la década de los 80 hasta la actualidad. Un informe oficial de la Agencia Francesa de Medicamentos reconoce que en 2015 había 934 publicaciones sobre este tema en Medline<sup>1</sup>.

En 1979 ya se habían publicado 10 estudios que mostraban un riesgo más elevado de malformaciones congénitas con valproico que con otros fármacos antiepilépticos en niños expuestos intraútero. Dos revisiones sistemáticas posteriores<sup>6,7</sup> concluyeron que el ácido valproico es el fármaco antiepiléptico que presenta mayor riesgo de malformaciones congénitas:

- En la revisión de 59 estudios<sup>6</sup> publicados desde el año 1970 a 2006 con registro de malformaciones congénitas en nacidos de mujeres epilépticas (65.533 embarazos), la incidencia de malformaciones con valproico en monoterapia fue de 10,73% (IC95%: 8,16-13,29), la más alta de entre todos los antiepilépticos incluidos en la revisión; siendo en la población general de mujeres de 2-3% y de aproximadamente 4-5% con carbamazepina.
- La revisión sistemática Cochrane<sup>7</sup> que comparó la prevalencia de malformaciones congénitas en exposición prenatal a varios antiepilépticos en monoterapia aportó datos similares al concluir que valproico en monoterapia es el de mayor riesgo, 10,93% (IC95%: 8,91-13,13).

Recientemente se han publicado los datos provenientes del registro internacional EURAP<sup>8</sup>, que compara el riesgo de malformaciones congénitas en niños expuestos intraútero a 8 antiepilépticos desde 1999 a 2016. Se analizaron un total de 7.355 embarazos, realizándose un seguimiento de los niños en el momento del

nacimiento y al año. La prevalencia de malformaciones congénitas mayores con valproico fue de 10,3%, (IC 95%: 8,8-12,0), la más alta de todos los antiepilépticos incluidos.

Las malformaciones asociadas a valproico incluyen espina bífida, dismorfia facial, hendidura palatina y labio leporino, craneosinostosis, defectos cardíacos, atresia anorrectal, defectos en las extremidades (incluidas la polidactilia y la aplasia bilateral del radio), y otras anomalías urogenitales (como hipospadias)<sup>1,2,6</sup>.

A finales de los años 80 se comenzaron a publicar casos de retraso del desarrollo y autismo en niños expuestos a valproico en el útero. Los estudios publicados a partir de 2001 mostraron una incidencia elevada (30-40%) de retraso del desarrollo cognitivo y motor<sup>1,2,9,10</sup>.

El uso de ácido valproico durante la gestación aumenta el riesgo en el niño de:

- menor coeficiente intelectual
- habilidades de lenguaje limitadas (para hablar y comprender)
- problemas de memoria
- autismo infantil y otros trastornos del espectro autista
- retraso en el habla y la marcha
- mayor necesidad de ayudas educativas especiales
- mayor probabilidad de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

No se puede determinar con exactitud cuál es el periodo gestacional de riesgo y no puede descartarse que dicho riesgo exista durante todo el embarazo<sup>2,11</sup>.

Tanto el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas como el de presentar trastornos del desarrollo son dependientes de la dosis, si bien no ha podido llegar a establecerse un umbral de dosis por debajo del cual dichos riesgos sean inexistentes<sup>2,11</sup>.

## ¿CUÁNTOS NIÑOS PUEDEN ESTAR AFECTADOS POR ESTOS PROBLEMAS?

Teniendo en cuenta la incidencia de malformaciones congénitas somáticas (10%) y la de problemas del desarrollo cognitivo y motor (30-40%), se estima que el número de afectados en Europa es del orden de decenas de miles<sup>1</sup>.

“ Se estiman decenas de miles de afectados en Europa ”

La Asociación Francesa de Afectados (APESAC) estima que en Francia, entre 1967 y 2014, unas 41.000 mujeres gestantes tomaron valproico. Entre los 28.800 nacidos vivos, 11.500 resultaron afectados por malformación y/o por retraso del desarrollo neurológico-cognitivo. La Asociación Británica de Afectados (OACS [www.oacscharity.org/](http://www.oacscharity.org/)) calcula que en Reino Unido hubo 77.000 niños afectados por malformaciones o por retraso del desarrollo atribuidos a valproico<sup>1</sup>.

En España no existe un registro de afectados, si bien la recién constituida Asociación de Víctimas por el Síndrome del Ácido Valproico ([www.avisav.es](http://www.avisav.es)) estima que puede haber hasta 10.000 afectados. Los primeros casos para diagnóstico se están derivando a la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia, que es de referencia nacional.

En la CAPV el número de mujeres en edad fértil (14-50 años) en tratamiento con valproico ha crecido un 10% en el periodo 2014-2017, al pasar de 1.083 a 1.200.

## ¿QUÉ INICIATIVAS SE HAN PUESTO EN MARCHA DESDE QUE SE CONOCIÓ ESTA INFORMACIÓN PARA MINIMIZAR LA EXPOSICIÓN A VALPROICO EN MUJERES EMBARAZADAS?

A pesar de que los riesgos aumentados de la exposición prenatal a valproico respecto a otros antiepilépticos son conocidos desde, por lo menos, la década de los 80, la ficha técnica de Depakine® de septiembre de 2000 todavía afirmaba: «el riesgo global de malformación, tras la administración de valproato en el primer trimestre, no es superior al de los otros antiepilépticos» y también «valproato parece inducir preferentemente anomalías de cierre del tubo neural: mielomenin-

“ Las medidas adoptadas hasta el momento no han sido eficaces ”

gocele, espina bífida, malformaciones en las que es posible el diagnóstico prenatal. La frecuencia de este efecto es del orden del 1%»<sup>12</sup>.

Es importante destacar que, en el año 2001, el laboratorio Sanofi y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) conocían estos riesgos y la EMA incluyó esta información en sus informes<sup>1</sup>. Sin embargo, no fue hasta el 2014 cuando, presionados por las asociaciones de afectados, emitieron las primeras restricciones de uso en mujeres en edad fértil.

En el año 2011 la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) emitió la primera alerta de seguridad sobre los posibles efectos de retraso en el desarrollo cognitivo producidos por el valproico en niños expuestos intraútero. En el estudio observacional NEAD llevado a cabo en EEUU y Reino Unido se observaron valores más bajos en los resultados de los test cognitivos (utilizando la escala DAS de aptitudes intelectuales) realizados a niños de 3 años de edad expuestos a valproico intraútero, frente a los obtenidos en niños expuestos a otros antiepilépticos o no expuestos. La escala DAS tiene una puntuación media de 100 (DE=15) y los niños con exposición prenatal a valproico obtuvieron una puntuación de 92 (IC95%: 88-97). Se incluyeron advertencias sobre estos efectos e información para pacientes y profesionales en la ficha técnica de los productos que contenían valproico<sup>13</sup>.

Los niños incluidos en el estudio NEAD expuestos a valproico intraútero presentaban a los 6 años de edad un cociente intelectual inferior a los expuestos a otros antiepilépticos, puntuación media en la escala DAS de 97 con valproico frente a 105-108 con otros. A raíz de estos resultados, en el año 2013 la FDA estableció la contraindicación de uso de valproico en prevención de migraña en mujeres embarazadas. Esto hizo modificar la categoría teratogénica del valproico, pasando de D a X en la indicación de migraña en EEUU<sup>14</sup>.

En España, la AEMPS emitió una nota de seguridad en octubre de 2014<sup>2</sup> y en diciembre del mismo año Sanofi envió una carta informativa, por encargo de la AEMPS<sup>15</sup>, advirtiendo de estos riesgos a profesionales sanitarios, servicios de farmacia, oficinas de farmacia y algunas sociedades médicas. En mayo de 2015 la AEMPS modificó las fichas técnicas y los prospectos, para incluir información sobre «el riesgo de trastornos evolutivos» y anomalías congénitas, sin hacer referencia a su frecuencia. En junio de 2015 Sanofi distribuyó «materiales de minimización de riesgos» a profesionales y sociedades científicas<sup>11</sup>, y en julio de 2016 una tarjeta de información para las pacientes<sup>16</sup>. No se ha informado sobre el impacto de estas medidas, pero en 2018 la AEMPS ha reconocido que no han sido efectivas<sup>1</sup>. Esto ha podido suceder porque las notas informativas no llegan a todos los profesionales, no están escritas con un lenguaje claro y tienen siempre el mismo formato, tanto si informan de un riesgo de retraso cognitivo grave que afecta a un 30-40% de los hijos de mujeres que han tomado valproico durante la gestación, como si informan del riesgo de un efecto indeseado raro de un fármaco de uso restringido<sup>1</sup>.

En nuestro entorno, únicamente conocemos la iniciativa sistematizada de las Redes de Salud Mental de Osakidetza<sup>5</sup>, que alertaron a sus profesionales insistentemente sobre este tema e incorporaron las recomendaciones de la AEMPS a sus procedimientos de trabajo (ver cuadro 1).

En Francia, la presión de la Asociación APESAC consiguió que desde marzo de 2017 todos los envases de Depakote® (indicado en el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no se tolera) y Depakine® (indicado en el tratamiento de epilepsias generalizadas o parciales) lleven un **pictograma de advertencia** sobre los riesgos del fármaco si lo consumen mujeres embarazadas<sup>17</sup>:

	
<p>Trastorno bipolar</p>	<p>Epilepsia</p>

En el Reino Unido, la Agencia Reguladora de Medicamentos Británica (MHRA) promovió en 2015 programas para garantizar que todas las mujeres en tratamiento con valproato conociesen sus riesgos en el embarazo. No obstante, la propia MHRA reconocía en abril de 2017 que la situación no había cambiado demasiado: en una encuesta realizada en el año 2016 una de cada cinco mujeres en tratamiento con valproico no conocía sus riesgos<sup>18</sup>. Posteriormente en otra encuesta realizada en el año 2017 un 28% de las encuestadas respondió que no había sido informada de estos riesgos<sup>19</sup>. Por otra parte, aunque las tasas de prescripción de valproico han disminuido gradualmente en los últimos años, consideran que las medidas implementadas no tuvieron un efecto significativo<sup>18</sup>.

Tras la escasa efectividad de las medidas adoptadas en 2014, la presión de la Asociación de Afectados Francesa consiguió que el PRAC celebrase en 2017, por primera vez en su historia, una audiencia pública sobre los problemas de seguridad de un medicamento. Tras analizar la situación, el PRAC consideró necesario intensificar las restricciones de uso e introducir un plan de prevención de embarazos para mujeres en edad fértil. La nota de seguridad de febrero de 2018 de la AEMPS recoge las medidas adoptadas<sup>4</sup>:

- En niñas y en mujeres con capacidad de gestación, **NO** se debe utilizar valproico, excepto que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y se cumplan las condiciones del **plan de prevención de embarazos**, que incluye:

- Realización de la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo.
- Uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento.
- Revisión del tratamiento, al menos anualmente. En dicha visita la paciente firmará el formulario anual de conocimiento del riesgo con el fin de asegurar que está correctamente informada sobre los riesgos del tratamiento.
- Consulta con el médico y valoración de otras posibles alternativas terapéuticas en el caso de que se planifique un embarazo.
- Consulta inmediata con el médico en el caso de embarazo.

- En mujeres embarazadas con trastorno bipolar: **NO** se debe utilizar valproico.
- En mujeres embarazadas con epilepsia: **SOLAMENTE** se podrá utilizar si no es posible otra alternativa terapéutica.

Por otra parte, la EMA ha solicitado al laboratorio la realización de un estudio observacional retrospectivo para observar cualquier asociación entre la exposición a valproico en hombres y el riesgo de malformaciones y trastornos del desarrollo, incluido el autismo, en su descendencia<sup>20</sup>.

## ¿CÓMO HA PODIDO OCURRIR ESTO CUANDO LA INFORMACIÓN ESTABA DISPONIBLE DESDE HACÍA AÑOS?

Las razones son numerosas y apuntan en muchas direcciones:

- El laboratorio y las agencias evaluadoras, concedores de estos efectos desde hace décadas, no informaron suficientemente de los mismos, no modificaron las fichas técnicas y prospectos hasta muchos años después de tener pruebas más que suficientes y no desaconsejaron el uso de valproico en embarazadas hasta 2014. Habría que reflexionar sobre el hecho de que, disponiendo de datos que son de dominio público en 2018, la EMA siga dejando en manos de los laboratorios la realización de estudios observacionales retrospectivos sobre valproico. Esta decisión se alinea con el modelo de gestión de riesgos adoptado por esta misma agencia en 2009, por el que se externalizan labores de control a los propios laboratorios, que suelen estar más interesados en defender su cuota de mercado que en dar a conocer los riesgos de los medicamentos que comercializan<sup>21</sup>. Por otra parte, las notas informativas trasladan la responsabilidad de los reguladores y las compañías a los profesionales, pero no tienen un efecto preventivo. La información relativa a la seguridad no puede reducirse a notas informativas, ya que éstas por sí solas no garantizan que se cumplan las recomendaciones. Se hace necesaria la evaluación del grado de cumplimiento de las recomendaciones emitidas.
- Los sistemas de farmacovigilancia no han integrado la información que ofrecen los registros de exposición prenatal y las numerosas publicaciones, y no han alertado sobre la magnitud del problema, actuando más proactivamente<sup>22</sup>.

- Los sistemas sanitarios no han implementado medidas efectivas para que los profesionales conozcan los efectos del valproico y restrinjan su utilización en mujeres en edad fértil a casos muy justificados y con una contracepción efectiva. De la misma forma, esta información tampoco ha llegado a muchas mujeres en tratamiento con valproico, impidiendo así que tomen decisiones informadas.
- La falta de coordinación entre profesionales ha conducido a una falta de seguimiento de los tratamientos prescritos y a la dilución de responsabilidades.
- Los informadores sobre medicamentos, como este Comité de Redacción del INFAC, no hemos sabido apreciar la relevancia de estos efectos y no hemos advertido a nuestros lectores a su debido tiempo.

“ La información por sí sola no genera conocimiento ”

Por tanto, todos nosotros hemos defraudado a los profesionales y las mujeres en tratamiento con valproico que confían en que el resto de eslabones del sistema haga bien su trabajo.

En la era del *Big data* no hemos tenido la habilidad suficiente para gestionar un problema de gran magnitud (por la gravedad de las consecuencias y el número de personas afectadas) que los estudios farmacoepidemiológicos clásicos habían detectado. Parece claro que el sistema tiene sus fallos y se deberían haber implantado medidas realmente efectivas (como la calificación de especial control médico, por ejemplo) que hubieran conseguido minimizar la exposición a valproico en las mujeres embarazadas.

## ¿QUÉ PODEMOS HACER PARA QUE EL VALPROICO NO AFECTE A MÁS NIÑOS?

Una vez identificados los problemas de seguridad de los medicamentos, resulta fundamental hacer llegar esa información a los profesionales sanitarios, para que la incorporen a sus hábitos diarios al prescribir, dispensar o administrar un medicamento<sup>23</sup>.

“ La responsabilidad es de todos los agentes implicados ”

A nivel nacional, sería recomendable solicitar a la AEMPS la adición de un pictograma de advertencia en el cartón de medicamento y la inclusión del mismo en el listado de medicamentos de especial control médico.

En lo que a nuestra Comunidad Autónoma se refiere, hay varias medidas que podemos tomar:

### DEPARTAMENTO DE SALUD-OSAKIDETZA

- Informar a los profesionales sobre las mujeres en edad fértil en tratamiento con valproico actualmente a su cargo, para que reevalúen la necesidad de tratamiento, **especialmente en trastorno bipolar** y, en su caso, **garanticen** la utilización de medidas anticonceptivas.
- Incluir avisos en los inicios, modificaciones y renovaciones de las prescripciones de valproico en Presbide que informen sobre las restricciones de uso en mujeres embarazadas y en edad fértil, y ayudas a la prescripción que faciliten que se cumpla el plan de prevención de embarazos.
- Fomentar la coordinación interniveles que incluya a neurólogos, psiquiatras, médicos de familia y enfermeras, ginecólogos, matronas y pediatras, así como a las oficinas de farmacia para el seguimiento de estas pacientes.
- Evaluar la implementación de las medidas adoptadas mediante su inclusión en el Contrato-Programa, como ya hacen las Redes de Salud Mental de Osakidetza.

### PROFESIONALES

- Seguir las recomendaciones de la AEMPS, siendo escrupulosos a la hora de iniciar o prorrogar un tratamiento con valproico en una mujer en edad fértil.
- Informar adecuadamente a la mujer y asegurarnos de que es consciente de los riesgos de la toma de valproico durante el embarazo.
- Garantizar que las mujeres en tratamiento con valproico utilizan un método anticonceptivo eficaz.
- Reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente en pacientes con trastorno bipolar.

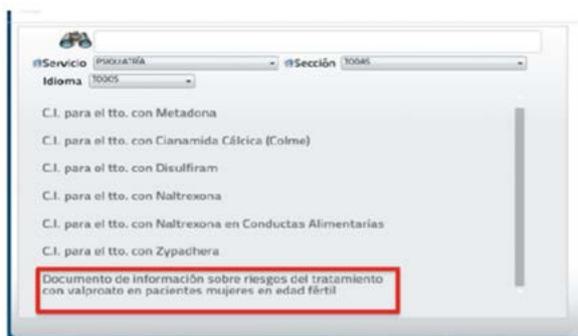
## Cuadro 1. Las Redes de Salud Mental de Osakidetza, incidiendo en lo importante

La iniciativa sistematizada de las Redes de Salud Mental de Osakidetza constituye una notable excepción en un panorama en el que las implicaciones de la alerta de la AEMPS pasaron prácticamente inadvertidas para muchos.

Desde la publicación de la nota de seguridad de la AEMPS en 2014, las Redes de Salud Mental de Osakidetza llevan más de 3 años alertando insistentemente a los profesionales sobre este problema, tanto con información personalizada a los profesionales, como a través del [Boletín de Psicofarmacología](#) editado por la Red de Salud Mental de Bizkaia (n.º 0, 7, 13, 14, 23, 26).

En el año 2014 pusieron en marcha un procedimiento que facilita ofrecer la información adecuada a las mujeres en tratamiento con valproico e incluye el documento de consentimiento informado diseñado por Sanofi con la autorización de la AEMPS. En el Contrato-Programa de las Redes de Salud Mental se incluye, entre otros indicadores de seguridad en la prescripción, un indicador sobre el uso de valproico en mujeres en edad fértil y las recomendaciones asociadas.

Osabide Global > Consentimientos informados Psiquiatría:



Esta iniciativa es similar a la instaurada por el Servicio Británico de Salud en 2015, pese a la cual, lamentablemente, el valproico continuó prescribiéndose a mujeres gestantes o en edad fértil y el 20% de las mujeres británicas en edad fértil en tratamiento con valproico desconocían sus efectos sobre el feto. Sigue siendo preciso, por tanto, que todos los agentes implicados establezcamos medidas de mayor calado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Depakine, el escándalo. No podía callarme. *Butlletí Groc*. 2018;31(1):1-8. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg311.18e.pdf>
2. Nota Informativa MUH (FV), 16/2014. Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. AEMPS. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_16-valproato.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm)
3. EMA/144306/2017. New review of valproate use in pregnancy and women of childbearing age. EMA to consider if risks of these medicines require further restrictions of use. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_2017\\_31/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500246350.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_2017_31/Position_provided_by_CMDh/WC500246350.pdf)
4. Nota Informativa MUH (FV), 3/2018. Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. AEMPS. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_3-acido-valproico.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.htm)
5. Boletín de Psicofarmacología. RSMB. 2017, n.º26. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: <https://rsmb.osakidetza.eus/es/Comunicacion/publi/psicofarma/Paginas/default.aspx>
6. 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. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121108001241?via%3Dihub>
7. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010224.pub2/epdf>
8. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E et al, for the 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; 17(6): 530-8. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30107-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(18)30107-8/fulltext)
9. Meador K, Baker G, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell D, Cohen M et al, for the NEAD Study Group. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*. 2009;360:1597-1605. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0803531>

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

10. Meador K, Baker G, Browning N, Cohen M, Bromley R, Clayton-Smith J et al, for the NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12:244-52. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(12\)70323-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(12)70323-X/fulltext)
11. Uso de valproato (Depakine®)/valpromida (Depamide®) en mujeres. Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios para profesionales (AEMPS). Febrero 2015. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en [http://productos.sanofi.es/Depakine\\_Guide\\_HP.pdf](http://productos.sanofi.es/Depakine_Guide_HP.pdf)
12. Ficha técnica de Depakine de septiembre de 2000. (Accedido el 20/4/2018). Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2002/12/5/15175.pdf>
13. US FDA Drug Safety Communication: Children born to mothers who took Valproate products while pregnant may have impaired cognitive development. Posted 6/30/2011 [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm>
14. US FDA Drug Safety Communication: Valproate anti-seizure products contraindicated for migraine prevention in pregnant women due to decreased IQ scores in exposed children. Posted 5/6/2013. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350684.htm>
15. Medicamentos relacionados con valproato (Depakine®, Depakine Crono®, Depamide® y Ácido Valproico GES y Ácido Valproico Genfarma EFG): riesgo de desenlace anormal del embarazo. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Diciembre 2014. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/DHPC\\_Depakine-17-Dic-2014.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/DHPC_Depakine-17-Dic-2014.pdf)
16. Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tarjeta de información al paciente. Mayo 2016. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en [http://productos.sanofi.es/Depakine\\_Card.pdf](http://productos.sanofi.es/Depakine_Card.pdf)
17. ANSM. Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0)
18. Valproate and developmental disorders: new alert asking for patient review and further consideration of risk minimisation measures. Drug Safety Update. MHRA 2017;10(9). [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/610268/April\\_-\\_Drug\\_Safety\\_Update.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/610268/April_-_Drug_Safety_Update.pdf)
19. Valproate and fetal anti-convulsant syndrome. House of Commons Library 2017. CDP 2017/0186. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: <http://researchbriefings.parliament.uk/ResearchBriefing/Summary/CDP-2017-0186>
20. EMA/145600/2018. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2018/03/WC500246391.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/03/WC500246391.pdf)
21. Spelsberg A, Prugger C, Doshi P, Ostrowski K, Witte T, Hüsgen D, Keil U. Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies. *BMJ.* 2017;356:j337. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/356/bmj.j337>
22. Laporte JR. Fifty years of pharmacovigilance. Medicines safety and public health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25:725-732. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pds.3967>
23. Farmacovigilancia, ¿Quo vadis? Boletín de Farmacovigilancia del País Vasco. 2018;45. [Accedido el 22/5/2018]. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletines\\_farmaco/es\\_1237/adjuntos/Boletin\\_castellano%20Farmacovigilancia\\_n\\_45.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/adjuntos/Boletin_castellano%20Farmacovigilancia_n_45.pdf)

**Dirección útil:** Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia <https://www.murciasalud.es/pagina.php?id=218559&idsec=88>

**Fecha de revisión bibliográfica: mayo 2018**

**Agradecemos** a José J. Uriarte, jefe de la Unidad de Gestión Clínica de la Red de Salud Mental de Bizkaia, y a Montserrat García y Carmelo Aguirre, responsables de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>  
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales