

PARA PROFESIONALES SANITARIOS
que atiendan a niñas
y mujeres con capacidad
para concebir y a pacientes
varones tratados con
▼ valproato

**Guía sobre el uso de
valproato de acuerdo con
el programa de prevención
del embarazo**

**Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de
Medicamentos y Productos Sanitarios. Julio-2024**

Disponible en la web de la AEMPS <https://www.aemps.gob.es/>

**DEBE LEER ESTA GUÍA DETENIDAMENTE ANTES DE
PRESCRIBIR VALPROATO A NIÑAS (DE CUALQUIER EDAD) Y
MUJERES CON CAPACIDAD PARA CONCEBIR (MCC) Y A
PACIENTES VARONES.**

Lea esta guía junto con la Ficha técnica del medicamento disponible en el centro de
Información online de medicamentos (CIMA) <https://cima.aemps.es>.

Se recomienda a los neurólogos y a los psiquiatras su participación en el registro europeo
EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy,
<https://eurapinternational.org/eurap-registry-organisation/>). Ello permitirá obtener un mejor
conocimiento de los riesgos asociados con antiepilépticos cuando se utilizan durante el embarazo.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones
adversas asociadas a este medicamento.

ÍNDICE

NIÑAS Y MUJERES CON CAPACIDAD PARA CONCEBIR

- ▶ **1** ¿Qué debe saber/hacer en relación con la prescripción de valproato en pacientes mujeres, niñas y adolescentes? 4-6
- ▶ **2** ¿Cuál es su función al atender? 7-19
- Niñas/MCC con epilepsia, si usted es:
 - Especialista 8-9
 - Médico de atención primaria 10-11
 - MCC con trastorno bipolar, si usted es:
 - Especialista 12-13
 - Médico de atención primaria 14-15
 - Niñas/MCC, si usted es:
 - Ginecólogo/obstetra 16-17
 - Farmacéutico 18-19
- ▶ **3** ¿Cuáles son los riesgos del valproato si se toma durante el embarazo? 20-23
- Malformaciones congénitas
 - Trastornos del neurodesarrollo

PACIENTES VARONES

- ▶ **1** ¿Qué debe saber sobre el riesgo para los hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses anteriores a la concepción? 24
- ▶ **2** ¿Cuál es su papel al atender?
- Pacientes varones con epilepsia o trastorno bipolar, si usted es:
 - Especialista 25
 - Médico de atención primaria 25
 - Farmacéutico 25

MCC: mujeres con capacidad para concebir; **PS:** profesional sanitarios;
TB: trastorno bipolar

Objetivo de esta guía para profesionales sanitarios

El uso de valproato durante el embarazo es perjudicial para el feto. Los niños expuestos en el útero al valproato tienen un mayor riesgo de:

- Malformaciones congénitas.
- Trastornos del neurodesarrollo.

Existe un riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de varones tratados con valproato en los 3 meses anteriores a la concepción.

Se han desarrollado herramientas educativas del valproato específicamente para profesionales sanitarios y para pacientes de sexo femenino y masculino.

Estas herramientas incluyen:

- Esta guía para PS
- Un Formulario anual de conocimiento del riesgo (niñas/MCC)
- Dos guías diferentes (niñas/MCC y pacientes varones)
- Una tarjeta para el paciente

El objetivo de esta guía para PS es proporcionar a todos los PS involucrados en el tratamiento de estos pacientes información sobre:

- Las condiciones de prescripción en niñas y MCC
- Los riesgos teratogénicos y de trastornos del neurodesarrollo asociados al uso de valproato durante el embarazo
- Las medidas necesarias para minimizar los riesgos
- El riesgo potencial del neurodesarrollo, asociado al uso de valproato en los 3 meses previos a la concepción en pacientes varones

Los PS a los que se dirige esta guía incluyen:

- Especialistas
- Médicos de atención primaria
- Ginecólogos/obstetras
- Farmacéuticos

En el caso de las pacientes menores de edad o que no estén capacitadas para tomar una decisión informada, debe proporcionar la información a sus padres/representante legal/cuidador y asegurarse de que la entiendan claramente.

Lea la versión más actualizada de la ficha técnica antes de recetar valproato, disponible en el centro de Información online de medicamentos (CIMA) <https://cima.aemps.es>.





¿Qué debe saber/hacer en relación con la prescripción de valproato en pacientes mujeres, niñas y adolescentes?

- Valproato debe ser prescrito y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.
- No se debe utilizar en niñas/adolescentes ni MCC a menos que los otros tratamientos no sean eficaces o no se toleren.
- Valproato debe prescribirse y dispensarse de acuerdo con las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos de valproato.

	Patología de la paciente	
	Epilepsia	Trastorno bipolar (TB)
Es una mujer con capacidad para concebir Epilepsia: desde la menarquia hasta la menopausia TB: mujeres adultas	▶ NO debe prescribir valproato <u>a menos que</u> se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos	
Está embarazada	▶ NO debe prescribir valproato a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado	⚠ NO debe prescribir valproato

Resumen de las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (para obtener más información lea la ficha técnica)

- Evaluar la posibilidad de embarazo de las pacientes.
- Explicar los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.
- Realizar una prueba de embarazo antes del inicio y durante el tratamiento, según sea necesario.
- Asesorar sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento.
- Explicar la necesidad de planificar el embarazo.
- Explicar la necesidad de consultar al médico urgentemente en caso de embarazo.
- Revisar regularmente (al menos una vez al año) el tratamiento por parte del especialista.
- Proporcionar la Guía del paciente.
- Cumplimentar el Formulario anual de conocimiento del riesgo con la paciente al inicio y en cada revisión anual.

Estas condiciones también son aplicables a las mujeres que actualmente no son sexualmente activas a menos que el médico prescriptor considere que hay razones de peso para justificar que no hay riesgo de embarazo.



Qué debe hacer si está atendiendo a una niña/adolescente tratada con valproato

- Explicar a sus padres/cuidadores (dependiendo de la edad) los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.
- Explicar a sus padres/cuidadores la importancia de ponerse en contacto con el especialista una vez que experimente la menarquia.
- Evaluar la necesidad de seguir con el tratamiento con valproato como mínimo una vez al año y considerar otras opciones de tratamiento en cuanto experimente la menarquia.
- Hacer todo lo posible para cambiar de tratamiento antes de que llegue a la edad adulta.



¿Cuál es su función?

Especialista - Epilepsia

Médico de atención primaria - Epilepsia

Especialista - Trastorno bipolar

Médico de atención primaria - Trastorno bipolar

Ginecólogo/obstetra

Farmacéutico



ESPECIALISTAS que prescriban valproato a niñas y mujeres con capacidad para concebir que padecen EPILEPSIA

Prescripción INICIAL de valproato



Solo si:

- los otros tratamientos no son eficaces o no se toleran
- la prueba de embarazo es negativa (para MCC)

RENOVACIÓN de valproato



NO ESTÁ PLANEANDO un embarazo

Volver a evaluar el tratamiento al menos una vez al año



Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entienda

- I. Los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero
- II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrumpirlos durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
 - derivar a un especialista en anticoncepción según sea necesario
- III. La necesidad de:
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - planear el embarazo
 - volver a evaluar el tratamiento de la epilepsia con usted anualmente



Cumplimentar y firmar el Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos al inicio y en cada visita anual. Proporcionar la Guía de la paciente



Específicamente para niñas

- I. Explicar los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo a sus padres/cuidadores, y a las niñas en función de su edad.
- II. Explicar a sus padres/cuidadores (y a las niñas en función de su edad) la importancia de ponerse en contacto con un especialista tan pronto como la niña en tratamiento con valproato experimente la menarquía.
- III. Evaluar el momento más apropiado para asesorar a la paciente sobre métodos anticonceptivos.
- IV. Volver a evaluar la necesidad de tratamiento con valproato al menos una vez al año.
- V. Hacer todo lo posible para cambiar a las niñas a otro tratamiento antes de que lleguen a la madurez.



Explicar que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con usted de inmediato.

PARA TODAS LAS PACIENTES: cumplimentar y firmar el Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos (en 2 copias) al inicio y anualmente; proporcionar y comentar la Guía de la paciente

Prescripción en mujeres



PLANIFICACIÓN del embarazo

En la epilepsia, el valproato está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista otra alternativa adecuada.

Explicar que solo debe interrumpir método anticonceptivo tras haber finalizado el tratamiento con valproato.



EMBARAZO NO planificado

La paciente no deberá interrumpir el valproato y deberá hablar con usted urgentemente.



- I. Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos
 - para el niño expuesto al valproato en el útero
 - de convulsiones no tratadas durante el embarazo
- II. Explicar la necesidad de cambiar a un tratamiento alternativo si es adecuado, y que eso lleva tiempo:
 - el nuevo medicamento se introduce gradualmente como complemento al valproato; se puede tardar hasta 6 semanas en alcanzar la dosis eficaz
 - posteriormente retirar de forma gradual el valproato a lo largo de semanas y meses, normalmente 2-3 meses
- III. Si se produce una convulsión durante la retirada del valproato, mantener la dosis mínima necesaria



Cumplimentar y firmar el Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos al inicio y en cada visita anual. Proporcionar la Guía de la paciente



Si, en circunstancias excepcionales, una mujer embarazada debe recibir valproato para la epilepsia

Preferiblemente, se debe recetar valproato:

- en monoterapia
- a la dosis eficaz más baja, con la dosis diaria dividida en varias dosis pequeñas
- como formulación de liberación prolongada

Derivar a su paciente y a su pareja a:

- un ginecólogo
- un especialista con experiencia en teratología para iniciar una monitorización adecuada del embarazo (incluida la monitorización prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones)



MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA que traten a niñas y mujeres con capacidad para concebir que padezcan **EPILEPSIA** y estén tomando valproato

Si la paciente...

**NO ESTÁ PLANEANDO
un embarazo**

En cada visita...

▶ **Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entienda**

- I. Los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero
- II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
- III. La necesidad de:
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento;
 - planear el embarazo;
 - volver a evaluar el tratamiento para la epilepsia con su especialista anualmente.

▶ **Proporcionar la Guía de la paciente**

▶ **Específicamente para niñas**

- I. Explicar los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo a sus padres/cuidadores y a las niñas en función de su edad.
- II. Explicar a sus padres/cuidadores (y a las niñas en función de su edad) la importancia de ponerse en contacto con un especialista tan pronto como la niña en tratamiento con valproato experimente la menarquía para considerar un tratamiento alternativo.
- III. Evaluar el momento más apropiado para asesorar a la paciente sobre métodos anticonceptivos.

⚠ Explicar que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con su especialista de inmediato.**

PARA TODAS LAS PACIENTES: proporcionar y comentar
la **Guía de la paciente**

Si la paciente...

**ESTÁ PLANIFICANDO UN
embarazo**

En la epilepsia, el valproato está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista otra alternativa adecuada

Explicar que solo debe interrumpir el método anticonceptivo tras haber finalizado el tratamiento con valproato.

La paciente no deberá interrumpir valproato y deberá hablar con su especialista urgentemente.

- ▶
- I. Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos
 - para el niño expuesto al valproato en el útero
 - de convulsiones no tratadas durante el embarazo
 - II. Derivar inmediatamente a la paciente a su especialista para que la cambie a un tratamiento alternativo, si es adecuado
 - III. Decirle a la paciente que continúe tomando valproato hasta la fecha de la cita con su especialista

▶ **Proporcionar la Guía de la paciente**

Derivar a su paciente y a su pareja a:

- un ginecólogo
- especialista en teratología para su evaluación y asesoramiento adicional



ESPECIALISTAS que recetan valproato a mujeres con capacidad para concebir que padecen TRASTORNO BIPOLAR

Prescripción INICIAL de valproato

Solo si:

- los otros tratamientos no son eficaces o no se toleran
- la prueba de embarazo es negativa

RENOVACIÓN de valproato

NO ESTÁ PLANEANDO un embarazo

Volver a evaluar el tratamiento al menos una vez al año

▶ Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entiende:

- I. Los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero
- II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
 - derivar a un especialista en anticoncepción según sea necesario
- III. La necesidad de:
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - planear el embarazo
 - volver a evaluar el tratamiento del trastorno bipolar con usted anualmente

Cumplimentar y firmar el Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos al inicio y en cada visita anual. Proporcionar la Guía de la paciente

⚠ Explicar que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con usted de inmediato.

PARA TODAS LAS PACIENTES: cumplimentar y firmar el Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos (en 2 copias) al inicio y anualmente; proporcionar y comentar la Guía de la paciente

Prescripción en mujeres

PLANIFICACIÓN UN embarazo

EMBARAZO NO planificado

En el trastorno bipolar, el valproato está contraindicado durante el embarazo

Cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción.

La paciente no deberá interrumpir el valproato y deberá hablar con usted urgentemente.

▶ Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos

- para el niño expuesto al valproato en el útero
- del trastorno bipolar no tratado durante el embarazo

- Explicar que solo debe interrumpir el método anticonceptivo tras haber finalizado el tratamiento con valproato
- Se debe retirar el valproato de forma gradual durante unas semanas para disminuir el riesgo de una recaída temprana¹

- Suspender el valproato - Cambiar a un tratamiento alternativo: se recomienda una rápida disminución escalonada de la dosis al mismo tiempo que se inicia el tratamiento alternativo²

Derivar a su paciente y a su pareja a:

- un ginecólogo
- un especialista con experiencia en teratología para iniciar una monitorización adecuada del embarazo (incluida la monitorización prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones)

Cumplimentar y firmar el Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos al inicio y en cada visita anual. Proporcionar la Guía de la paciente



MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA que traten a mujeres con capacidad para concebir que padezcan TRASTORNO BIPOLAR y estén tomando valproato

Si la paciente...

NO ESTÁ PLANEANDO un embarazo

En cada visita...

▶ **Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entienda**

- I. Los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero
- II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
- III. La necesidad de:
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - planear el embarazo
 - volver a evaluar el tratamiento para el trastorno bipolar con su especialista anualmente

▶ **Proporcionar la Guía de la paciente**

⚠ Explicar que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con su especialista de inmediato.

PARA TODAS LAS PACIENTES: proporcionar y comentar la Guía de la paciente

Si la paciente...

ESTÁ PLANIFICANDO un embarazo

En el trastorno bipolar, el valproato está contraindicado durante el embarazo

Explicar que solo debe interrumpir el método anticonceptivo tras haber finalizado el tratamiento con valproato.

Si tiene...

EMBARAZO NO planificado

La paciente no deberá interrumpir valproato y deberá hablar con su especialista urgentemente.

- ▶ **I. Informar a la paciente y a su pareja sobre los riesgos**
- para el niño expuesto al valproato en el útero
 - del trastorno bipolar no tratado durante el embarazo

- ▶ **II. Derivar a la paciente a su especialista para que cambie a un tratamiento alternativo.**

▶ **Proporcionar la Guía de la paciente**

Derivar a su paciente y a su pareja a:

- un ginecólogo
- especialista en teratología para su evaluación y asesoramiento adicional



GINECÓLOGOS/OBSTETRAS que atiendan a niñas y mujeres con capacidad de concebir que tomen valproato

NIÑAS y MUJERES NO EMBARAZADAS que toman valproato

▶ Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entiende:

- I. Los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico para los niños expuestos en el útero
- II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
- III. La necesidad de:
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento;
 - planear el embarazo;
 - volver a evaluar el tratamiento con su especialista anualmente

▶ Proporcionar la Guía de la paciente

⚠ Explicar que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con su especialista de inmediato.**

PARA TODAS LAS PACIENTES: proporcionar y comentar la Guía de la paciente

En la epilepsia, el valproato está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista otra alternativa adecuada.

En el trastorno bipolar, el valproato está contraindicado durante el embarazo.

Cuando una mujer le consulte sobre un EMBARAZO EXPUESTO: DERIVARLA A 2 ESPECIALISTAS

▶ Especialista n.º 1

Médico especialista de la enfermedad para la que se recetó valproato para valoración y asesoramiento sobre el cambio a otro tratamiento y la suspensión, si es adecuada para la paciente.

▶ Especialista n.º 2

Un especialista en teratología para iniciar una monitorización adecuada del embarazo (incluida la monitorización prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones) para su evaluación y asesoramiento.

▶ Proporcionar la Guía de la paciente



FARMACÉUTICOS que asesoren a niñas y mujeres con capacidad para concebir que estén tomando valproato



Explicar/recordar y asegurarse de que la paciente entienda

- I. Los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo para los niños expuestos en el útero
- II. El uso obligatorio de métodos anticonceptivos eficaces (preferiblemente un dispositivo intrauterino, un implante o 2 métodos complementarios, incluido un método de barrera)
 - incluso si la paciente tiene amenorrea
 - sin interrupción durante todo el tratamiento con valproato
 - independientemente de la actividad sexual
- III. La necesidad de:
 - someterse a pruebas de embarazo cuando sea necesario durante el tratamiento
 - planear el embarazo
 - volver a evaluar el tratamiento con su especialista anualmente



Explicar que si cree que está embarazada o si se queda embarazada, **no debe dejar de tomar valproato y debe ponerse en contacto con su especialista de inmediato.**

PARA TODAS LAS PACIENTES: proporcionar y comentar la **Guía de la paciente**

En la epilepsia, el valproato está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista otra alternativa adecuada.

En el trastorno bipolar, el valproato está contraindicado durante el embarazo.



Acerca de los materiales educativos

TARJETA DEL PACIENTE

- Asegurarse de proporcionarla a las pacientes
- Hablar sobre ella cada vez que se dispense valproato
- Aconsejar a la paciente que la lleve siempre con ella

GUÍA DE LA PACIENTE

- Asegurarse de que la paciente la haya recibido

INFORMACIÓN ONLINE

- Recordar a la paciente que también puede encontrar información online escaneando el código QR que aparece en el envase



¿Cuáles son los riesgos del valproato si se toma durante el embarazo?

El uso de valproato durante el embarazo es perjudicial para el feto. Los niños expuestos en el útero al valproato tienen un alto riesgo de:

- Malformaciones congénitas
- Trastornos del neurodesarrollo

Los riesgos están relacionados con la dosis. No existe una dosis umbral por debajo de la cual no exista ningún riesgo. Cualquier dosis de valproato tomada durante el embarazo puede ser perjudicial para el niño. La naturaleza de los riesgos para los niños expuestos al valproato durante el embarazo es la misma con independencia de la indicación para la que se ha recetado el medicamento.

Tanto la monoterapia con valproato como la politerapia con valproato, incluidos otros antiepilépticos, se asocian con frecuencia a desenlaces anómalos del embarazo.

I. Malformaciones congénitas

Alrededor del 11%³ de los bebés de mujeres epilépticas expuestas a valproato en monoterapia durante el embarazo presentaron malformaciones congénitas importantes.

Este riesgo es mayor que en la población general (para la cual el riesgo es de un 2-3%, aproximadamente).

Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores o mayores. Los tipos más frecuentes de malformaciones incluyeron:

- Defectos del tubo neural
- Dismorfismo facial
- Labio leporino y paladar hendido
- Craneosinostosis
- Defectos cardíacos, renales y urogenitales
- Defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio)
- Múltiples anomalías que afectan a diversos sistemas corporales

La exposición en el útero al valproato también puede dar lugar a:

- discapacidad auditiva unilateral o bilateral o sordera, que pueden ser irreversibles⁴.
- malformaciones oculares (incluidos colobomas, microftalmos) que se han notificado junto con otras malformaciones congénitas. Estas malformaciones oculares pueden afectar a la visión.

Las evidencias disponibles no han demostrado que la suplementación con folato prevenga defectos de nacimiento debidos a la exposición al valproato⁵.

Riesgo de malformaciones congénitas

Población general

2-3%



aprox. 4-5 veces más frecuente

Expuestos a valproato en el útero

11%



¿Cuáles son los riesgos del valproato si se toma durante el embarazo?

2. Trastornos del neurodesarrollo

- ▶ La exposición a valproato en el útero puede conllevar efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos.
- ▶ El período gestacional exacto de riesgo es incierto **y no se puede excluir la posibilidad de riesgo a lo largo de todo el embarazo.**
- ▶ Hasta el 30 o el 40% de los niños en edad preescolar expuestos en el útero pueden experimentar retrasos en su desarrollo temprano, como: ⁶⁻⁹
 - Hablar y caminar más tarde
 - Capacidades intelectuales disminuidas
 - Aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión)
 - Problemas de memoria
- ▶ En niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición a valproato en el útero, el cociente intelectual medido fue en promedio de 7 a 10 puntos por debajo del de niños expuestos a otros antiepilépticos¹⁰.

Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo.

- ▶ En comparación con la población no expuesta, los niños con antecedentes de exposición a valproato en el útero tienen un mayor riesgo de:
 - Trastorno por déficit de atención con hiperactividad¹¹: aproximadamente 1,5 veces más.
 - Trastorno del espectro autista¹²: aproximadamente 3 veces más.
 - Autismo infantil¹²: aproximadamente 5 veces más.

Aumento de los riesgos en niños expuestos a valproato en el útero





¿Qué debe saber sobre el riesgo para los hijos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción?

Un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en 3 países nórdicos europeos sugiere un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo (TND) en niños (de 0 a 11 años) nacidos de varones tratados con valproato en monoterapia en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam en monoterapia.

Comparación del riesgo acumulado ajustado de TND en niños nacidos de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción frente a niños nacidos de varones tratados con lamotrigina o levetiracetam.



El cociente de riesgos instantáneos ajustado agrupado para los TND en general obtenido del metanálisis del conjunto de datos fue de 1,50 (intervalo de confianza del 95%: 1,09-2,07).

El ensayo no fue lo suficientemente amplio como para investigar las asociaciones con los subtipos específicos de TND estudiados (el criterio de valoración combinado incluyó trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno de comunicación, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos del movimiento). Debido a las limitaciones del estudio, incluyendo los posibles factores de confusión por indicación y las diferencias en el tiempo de seguimiento entre los grupos de exposición, el papel causal del valproato es posible, pero no se considera confirmado.

El estudio no evaluó el riesgo de TND en niños nacidos de varones que habían suspendido el tratamiento con valproato más de 3 meses antes de la concepción (es decir, que permitían una nueva espermatogénesis sin exposición a valproato).

El riesgo potencial observado de TND después de la exposición paterna en los 3 meses previos a la concepción es de menor magnitud que el riesgo conocido de TND después de la exposición materna durante el embarazo.



¿Cuál es su papel al atender pacientes varones con epilepsia o trastorno bipolar?

Se recomienda que un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar inicie y supervise el tratamiento con valproato.

ESPECIALISTA y MÉDICO GENERAL



Explicar/recordar y garantizar que el paciente conozca

- I. El riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo para niños nacidos de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción.
- II. El estudio no evaluó el riesgo de TND en niños nacidos de varones que habían suspendido el valproato más de 3 meses antes de la concepción.
- III. Como medida preventiva, comente con el paciente regularmente la necesidad de:
 - Utilizar métodos anticonceptivos eficaces, incluso para la pareja femenina, mientras se utiliza valproato y durante 3 meses después de interrumpir el tratamiento.
 - Consultar a un especialista para valorar las alternativas de tratamiento cuando tiene previsto concebir un hijo y antes de suspender los métodos anticonceptivos.
- IV. Los pacientes varones **no deben donar esperma** en el transcurso del tratamiento ni durante, al menos, 3 meses después de la suspensión del mismo.

Los pacientes varones tratados con valproato deben ser revisados regularmente por un médico prescriptor para valorar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado. En el caso de los pacientes varones que tengan previsto concebir un hijo, se deben considerar y comentar con estos las alternativas de tratamiento adecuadas. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso.

Se recomienda que se solicite asesoramiento a un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar según corresponda.



Entregar la Guía del paciente

FARMACÉUTICO

- Asegúrese de que el paciente haya recibido la Guía del paciente y la Tarjeta del paciente.
- Recuerde al paciente que también puede encontrar información en línea escaneando el código QR (en el prospecto/ en el envase).

Comunicación de efectos adversos

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Australian and New Zealand J. Psychiatry 2015, Vol. 49(12):1-185.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate-EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome 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.
4. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children. A case-control study using the EFEMERIS database. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Oct;113:192-7.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Aug;19(8):803-7.
6. 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 October; 51(10):2058-65.
7. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52.
11. 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.
12. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703.

MCC: mujeres con capacidad para concebir

PS: Profesional de la salud

TB: Trastorno bipolar

TND: Trastornos del neurodesarrollo

NOTAS

Ruled writing area on page 28 with horizontal orange dashed lines.

Ruled writing area on page 29 with horizontal orange dashed lines.



