



## Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

### ÁCIDO VALPROICO: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN NIÑAS Y MUJERES CON CAPACIDAD DE GESTACIÓN

#### *Información para profesionales sanitarios*

Fecha de publicación: 13 de octubre de 2014

Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO SEGURIDAD.  
Referencia: MUH (FV) 16/2014

Adicionalmente al riesgo ya conocido de malformaciones congénitas, estudios recientes indican que el uso de ácido valproico durante el embarazo puede asociarse a alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo de los niños expuestos intraútero.

Tras la revisión de los datos disponibles, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No administrar ácido valproico a niñas, mujeres con capacidad de gestación o embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maniacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.
- Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deberán utilizar algún método anticonceptivo eficaz y se les explicarán los riesgos en caso de embarazo.
- Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico, se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y riesgos, de la continuación del tratamiento, considerándose otras alternativas terapéuticas.
- Informar al pediatra y profesional de enfermería encargado de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS  
SOCIALES E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA

N. de Registro: 25777 / RG 66718  
Fecha: 13/10/2014 10:15:53

[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

CORREO ELECTRÓNICO

[fvigilancia@aemps.es](mailto:fvigilancia@aemps.es)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 53 30/31  
FAX: 91 822 53 36



El ácido valproico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica, cuyo mecanismo de acción principal se relaciona con el aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

En España se encuentran actualmente comercializados con dicho principio activo los siguientes medicamentos: Depakine y ácido valproico G.E.S. Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento de las epilepsias generalizadas o parciales y los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Es conocido el riesgo asociado a ácido valproico de desarrollar malformaciones congénitas. Sin embargo, nuevos trabajos publicados en los últimos años indicativos de la asociación de ácido valproico con alteraciones en el desarrollo en niños expuestos intraútero, han motivado que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) realice una nueva evaluación del balance beneficio-riesgo de este medicamento cuando se administra a niñas, a mujeres con capacidad de gestación y a mujeres embarazadas.

Durante la evaluación se ha consultado con un panel de expertos y se ha recabado información de profesionales sanitarios así como de padres y cuidadores de niños afectados.

Las conclusiones obtenidas han sido las siguientes:

- El riesgo ya conocido de que aparezcan malformaciones congénitas en niños nacidos de madres que tomaron ácido valproico en monoterapia durante el embarazo es del 10,73% (95% CI: 8,16-13,29) frente al 2-3% de la población general. Las malformaciones más comunes son: defectos del tubo neural, dismorfia facial, paladar hendido y labio leporino, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y anomalías múltiples con afectación de varios órganos y sistemas.
- Los datos indican que el ácido valproico puede provocar trastornos en el desarrollo físico o en el neurodesarrollo de los niños que han sido expuestos intraútero. No se puede determinar con exactitud cual es el periodo gestacional de riesgo y no puede descartarse que dicho riesgo exista durante todo el embarazo. Estudios realizados en preescolares con exposición intrauterina a este medicamento han mostrado que hasta un 30-40% de los niños presentaban algún trastorno en el desarrollo temprano como retraso al caminar y hablar, problemas de memoria, dificultad en el habla y el lenguaje y menor cociente intelectual<sup>i,ii,iii,iv</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.

- Los datos disponibles también han mostrado que puede existir un incremento del riesgo de presentar autismo infantil y otros trastornos del espectro autista en comparación con la población general.
- Datos limitados sugieren que estos niños podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad<sup>v,vi</sup>.

**En base a las citadas conclusiones y dados los riesgos que acaban de exponerse, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:**

- **No debe administrarse ácido valproico ni a niñas, ni a mujeres con capacidad de gestación ni a mujeres embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maniacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.**
- **Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que dure el tratamiento y se les explicará detalladamente los riesgos que correrá el feto en caso de embarazo.**
- **Se deberá informar a las mujeres en tratamiento que en caso de embarazo no deben suspender la medicación sin consultar previamente a su médico.**
- **Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y los riesgos, considerándose otras alternativas terapéuticas. Si finalmente se decidiese continuar con el tratamiento:**
  - **Se utilizará la menor dosis eficaz de ácido valproico, fraccionando la dosis diaria en varias tomas a lo largo del día. Preferiblemente se utilizarán formulaciones de liberación prolongada.**
  - **Se iniciará precozmente la monitorización prenatal para vigilar el desarrollo del feto.**
  - **Se informará al pediatra y profesional de enfermería encargados de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar**



## posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

La AEMPS está actualizando las fichas técnicas y los prospectos de medicamentos con ácido valproico, que estarán próximamente disponibles en su página web: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es), junto con material suplementario informativo tanto para los profesionales sanitarios como para las pacientes.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#) del SEFV-H, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

---

<sup>i</sup> Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

<sup>ii</sup> Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

<sup>iii</sup> Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec; 48(12):2234-40.

<sup>iv</sup> 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.

<sup>v</sup> Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

<sup>vi</sup> Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.