

COMUNICADO DE SEGURIDAD N° 003-2018

ACIDO VALPROICO: RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN NACIDOS DE MUJERES EXPUESTAS DURANTE LA GESTACIÓN

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) a través del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud), comunica a los profesionales de salud y comités de Farmacovigilancia (CFV) de nuestra institución sobre el **RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN NACIDOS DE MUJERES EXPUESTAS AL ACIDO VALPROICO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE GESTACIONAL.**

Esta comunicación se basa en lo siguiente:

- Los resultados de dos revisiones sistemáticas, que tuvieron como objetivo evaluar la asociación entre malformaciones congénitas mayores y uso de valproato durante la gestación, explican que existe un riesgo doble de malformaciones congénitas en los nacidos de mujeres¹ que consumieron valproato durante el embarazo con respecto a aquellas que usaron otros antiepilépticos y hasta cuatro veces más en relación a las mujeres que no consumieron antiepilépticos². No obstante, ambas revisiones no discriminaron por trimestre gestacional.
- El informe de seguridad N°002-EFV-CRIFYT-2018 sobre el uso de ácido valproico durante el primer trimestre gestacional, describe el riesgo de desarrollo de alguna malformación congénita mayor (malformaciones del sistema nervioso central, cardíacas, gastrointestinales y genitourinarios) a partir de cinco estudios de cohorte revisados^{3, 4, 5, 6, 7}. Los nacidos de gestantes expuestas al ácido valproico para el tratamiento de epilepsia, tienen riesgo incrementado de desarrollar alguna malformación congénita mayor en relación a los nacidos de mujeres que hicieron uso de algún otro antiepiléptico durante el embarazo (RR 2.23; IC 95%: 1.85– 2.69; p <0,0001). Esta asociación es aún mayor con respecto a gestantes que no tomaron antiepiléptico alguno (RR 4.38; IC95%: 3.28-5.85; p < 0,001).

Por lo tanto, la actual evidencia supone un riesgo identificado de **malformación congénita mayor en nacidos de gestantes expuestas a ácido valproico**. En este sentido, considerando las medidas de seguridad para evitar la exposición de ácido valproico en mujeres en edad fértil, publicadas por el

¹ Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. Clin Pharmacol Ther. octubre de 2015;98(4):417-41.

² Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 07 de 2016;11:CD010224.

³ Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. Epilepsia. septiembre de 1999;40(9):1231-6.

⁴ Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology. 22 de mayo de 2012;78(21):1692-9.

⁵ Raguideau F, Zureik M, Dray-Spira R. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France. :116.

⁶ Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. Epilepsia. febrero de 2017;58(2):274-81.

⁷ Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol. julio de 2011;10(7):609-17.

Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la EMA (PRAC, por sus siglas en inglés) en el mes de febrero de este año, se recomienda a los profesionales de salud lo siguiente:

Epilepsia: El uso de ácido valproico está **contraindicado** durante la gestación y en mujeres en edad fértil. Para este último caso, el médico deberá valorar el uso de otra alternativa terapéutica y garantizar la efectividad del **programa de anticoncepción durante el tratamiento:**

- Pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento de manera regular
- Educación a la paciente sobre la necesidad de anticoncepción durante el tratamiento con ácido valproico

Migraña o trastorno bipolar: No se debe utilizar el ácido valproico en mujeres en edad fértil. En caso de embarazo o si la mujer planea gestar, suspender inmediatamente el tratamiento.

Finalmente, se recuerda a los profesionales de la salud, que es **necesario y obligatorio** reportar al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud); las sospechas de reacciones adversas que se observen por el uso de los productos farmacéuticos que se utilizan en nuestra institución.

Lima, 24 de mayo del 2018.

EsSalud