

Valproato:

riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres recibían tratamiento

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de los resultados de un estudio que sugieren un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato, en comparación con otras alternativas, en los 3 meses previos a la concepción. El estudio presenta

ciertas limitaciones y su impacto en la validez de los resultados aún se desconoce, por lo que el PRAC ha solicitado información adicional a las compañías farmacéuticas para evaluar la robustez de los datos y subsanar los errores detectados con el fin de emitir las conclusiones y recomendaciones pertinentes.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado a los profesionales de la salud y a la ciudadanía de que los resultados preliminares del estudio EUPAS34201 sugieren un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato, en comparación con los padres tratados con otros antiepilépticos (lamotrigina o levetiracetam) en los 3 meses previos a la concepción (AEMPS, 2023).

El Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está evaluando los resultados de este estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos (Dinamarca, Noruega y Suecia). El estudio ha sido requerido en la Unión Europea como parte del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) de los medicamentos con valproato (ENCEPP, 2023); ha sido exigido de manera condicional junto con la autorización europea desde la EMA (código EMEA/H/A-31/1454).

Dicho estudio de cohortes retrospectivo basado en la población que

utiliza datos secundarios de registros nacionales de Noruega, Dinamarca y Suecia tiene como objetivo examinar la asociación entre la exposición paterna al valproato en el momento de la concepción y el riesgo de trastornos del neurodesarrollo (NDD, por sus siglas en inglés), incluido el trastorno del espectro autista (TEA), así como malformaciones congénitas (MC) en la descendencia. El objetivo principal es investigar el riesgo de NDD, incluido TEA, en descendientes expuestos por vía paterna a valproato (monoterapia), en comparación con el tratamiento con lamotrigina o levetiracetam (monoterapia compuesta) en el momento de la concepción.

Los objetivos secundarios son: 1) investigar el riesgo de MC en descendientes vivos y no vivos expuestos paternalmente a valproato (monoterapia), en comparación con el tratamiento con lamotrigina o levetiracetam (monoterapia compuesta) en el momento de la concepción, en Noruega y Dinamarca; 2) poder describir los datos de exposición (posología y duración) a los fármacos antiepilépticos y las características de salud de los pacientes masculinos a los que

se les recetaron (incluidos valproato y lamotrigina/levetiracetam) para el tratamiento de la epilepsia y otras indicaciones en el momento de la concepción de su descendencia, tanto para la cohorte NDD como MC; y 3) identificar factores de riesgo potencialmente importantes para resultados de interés, en hijos expuestos paternalmente a valproato (monoterapia) o lamotrigina o levetiracetam (monoterapia compuesta) en el momento de la concepción, examinando la exposición a los fármacos y las características de salud de los hijos y sus madres.

Se aplicarán análisis exploratorios y de sensibilidad adicionales (como una definición de caso restringida para el resultado primario con un enfoque en el TEA). Se crearán cohortes separadas para el análisis cuando esté disponible el vínculo de registros médicos entre los hijos (< 12 años), la madre y el padre; la cohorte NDD estará formada por nacidos vivos y la cohorte MC estará formada por nacidos vivos, mortinatos y abortos espontáneos durante la gestación (segundo o tercer trimestre) para Noruega y Dinamarca, y nacidos vivos solo para Suecia.

El PRAC, en estos momentos, ha solicitado información adicional a los laboratorios farmacéuticos para evaluar la robustez de los datos, tras detectar ciertas limitaciones cuyo impacto en los resultados aún se desconoce.

Conviene recordar que los medicamentos que contienen valproato oral y sus derivados (en España son: Depakine®, Depakine Crono® y Ácido Valproico Aurovitas®) están indicados en el tratamiento de epilepsia y como segunda opción en episodios maníacos del trastorno bipolar.

Sus efectos teratogénicos en caso de exposición materna son ampliamente conocidos y existen medidas preventivas para evitar la exposición materna durante el embarazo (ver Notas informativas de seguridad publicadas por la AEMPS: MUH (FV), 3/2018 y MUH (FV), 10/2018; disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/comunicacion/notas-informativas-medicamentos-de-uso-humano/?cat=266&tag=seguridad-8>).

En el año 2018, tras una reevaluación a nivel europeo del balance beneficio-riesgo de estos medicamentos, se

solicitó a las compañías farmacéuticas que realizaran diversos estudios para caracterizar mejor los riesgos asociados al uso de estos medicamentos. Toda nueva información relevante sobre este asunto se comunicará por parte de la AEMPS.

RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Durante el tiempo de espera de las conclusiones, como medida de precaución, la AEMPS recomienda a los profesionales de la salud tener en cuenta las consideraciones que se indican a continuación, por acuerdo con el resto de las agencias nacionales europeas en el seno de las sesiones del PRAC:

- 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 podría exponer al niño a un posible riesgo de trastornos en el neurodesarrollo.

- Valorar la necesidad de implementar medidas anticonceptivas adecuadas.

RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

A la espera de las decisiones finales, como medida de precaución, la AEMPS recomienda a los pacientes varones en tratamiento con medicamentos que contienen valproato y sus derivados, tener en cuenta las recomendaciones que se indican a continuación:

- No interrumpa el tratamiento sin hablar previamente con su médico, ya que los síntomas de su enfermedad podrían reaparecer.
- Valore con su médico la necesidad de implementar medidas anticonceptivas eficaces.
- Comuníquelo a su médico si está pensando en tener un hijo.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Valproato: evaluación de la exposición paterna y riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños. Nota MUH (FV), 05/2023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informacion/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2023/NI-MUH-FV-08-2023-Valproato.pdf> (consultado a 4 de septiembre de 2023).

European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and

Pharmacovigilance (ENCEPP). A post-authorization safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders as well as congenital abnormalities in offspring - a population-based retrospective study. Study No. EUPAS34201. 2023. Disponible en: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=105970> (consultado a 4 de septiembre de 2023).