



TERATOGENICIDAD POR ÁCIDO VALPROICO: EUROPA IMPLEMENTÓ PROGRAMA PREVENTIVO PARA DISMINUIR LA EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO.

Dr. Alejandro Goyret

El ácido valproico es un fármaco antiepiléptico y timoléptico, con varios mecanismos de acción conocidos, múltiples interacciones farmacológicas documentadas, de rango terapéutico estrecho por su farmacocinética compleja. Está incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos para uso ambulatorio con prescripción por especialista, por tanto forma parte de las prestaciones obligatorias para prestadores del Sistema Nacional Integrado de Salud. Por Ord. MSP 497/002 los medicamentos con este principio activo están exceptuados del cumplimiento del Decr. 318/002, o sea que no son intercambiables entre sí en caso de prescribirse por marca comercial.

Por recomendaciones del Comité para Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a fines de 2018 la agencia británica de medicamentos (MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) emitió un alerta a profesionales sanitarios recordando las acciones a tomar en caso de vincularse con pacientes mujeres en edad reproductiva bajo tratamiento con ácido valproico: "Es altamente teratogénico, la evidencia apoya que el uso en el embarazo conduce a defectos de nacimiento físicos en 10 de cada 100 bebés (en comparación con una tasa de referencia de 2 a 3 en 100) y trastornos del desarrollo neurológico en aproximadamente 30 a 40 de cada 100 niños nacidos de madres tomando valproato. Debido al riesgo teratogénico, los medicamentos con valproato no deben usarse en niñas y mujeres en edad fértil a menos que no haya una alternativa adecuada según lo juzgue un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar." Se aconseja NO prescribir valproato a mujeres en edad fértil, a menos que estén dadas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo, incluyendo a la paciente en el mismo, y recuerda las acciones a tomar por los profesionales:

- identificar y citar a todas las mujeres en edad fértil bajo tratamiento con valproato;
- entregar una Guía para la Paciente (material informativo);
- chequear si ha sido valorada por un especialista (ginecólogo, neurólogo, psiquiatra, neonatólogo, pediatra) en el último año
- chequear si la paciente está bajo anticoncepción de alta efectividad.

Los profesionales sanitarios disponen de un "paquete" de documentos para estos casos, que incluye: a) la Guía para la Paciente, b) instructivos de anticoncepción, c) cómo notificar eventos adversos, d) guía para dispensadores, etc. Puede consultarse la información en la web de esta agencia: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-pregnancy-prevention-programme-actions-required-now-from-gps-specialists-and-dispensers>

Por su parte, ya en febrero la agencia española AEMPS emitió la nota informativa NI MHU (FV) 3/2018, estableciendo nuevas medidas para evitar la exposición gestacional a valproato: contraindica su uso en el embarazo para el trastorno bipolar y la epilepsia (en este caso sólo usarlo si no existe otra alternativa posible), y aconseja evitar su prescripción en mujeres en edad fértil a menos que se hay implementado previamente un efectivo programa de prevención del embarazo. Esta agencia emitió en octubre pasado otra nota informativa, la NI MHU (FV) 10/2018,

que informa sobre la disponibilidad en su web del material escrito para la implementación del **"Programa de Prevención de Embarazos para valproato en mujeres bajo tratamiento"**. AEMPS también obligó a laboratorios a incluir información en este sentido en fichas técnicas y prospectos, y a facilitar a los profesionales el material informativo necesario.

En forma paralela e independiente de las autoridades, existe información web disponible para usuarios, por ejemplo la de FACSA, una asociación sin fines de lucro (FACSA: Fetal Anticonvulsivant Syndrome Association) fundada por dos mujeres británicas con hijos portadores de síndrome fetal por valproato. Sus objetivos son: representar a los afectados por este síndrome, promover cambios en la prescripción de valproato y buscar justicia para los afectados y sus familias. Su sitio web es <https://facsassociation.org>

En nuestro país los medicamentos que contienen ácido valproico (valproato de sodio, valproato de magnesio, divalproato de sodio) no están hoy incluidos en ningún protocolo de uso seguro en mujeres, o programa de farmacovigilancia dirigida o activa, lo cual debería ser revisado.

A continuación se presenta un resumen de las características clínicas de las alteraciones más frecuentemente observadas en niños expuestos al ácido valproico durante su gestación.

Síndrome fetal por valproato (SFV) o embriofetopatía por valproato:

Es una embriofetopatía asociada a fármacos anticonvulsivantes que puede producirse cuando un feto es expuesto al ácido valproico durante la gestación. Si bien todos los fármacos de este grupo se consideran potenciales teratógenos, el ácido valproico es considerado el más teratogénico dado su amplio uso tanto neurológico como psiquiátrico, y que por sus características farmacocinéticas atraviesa fácilmente la placenta y tiende a concentrarse más en los tejidos fetales que en los maternos.

El SFV se caracteriza por dismorfia facial, anomalías congénitas neurológicas y cardíacas y retraso del desarrollo, especialmente del lenguaje y la comunicación. Su prevalencia es desconocida. El uso del ácido valproico durante el embarazo ha sido asociado con una incidencia de los defectos del tubo neural (DTN) del 1-2% o sea 10-20 veces la tasa observada en la población general, mientras que la incidencia de la enfermedad cardíaca congénita y de trastornos del espectro autista (TEA) se estima que es casi 4-5 veces mayor que en la población en general, respectivamente. Poco tiempo después de su salida al mercado en la década de 1970 ya se conoció la asociación entre exposición materna al valproato y esta embriofetopatía característica, que ha dado lugar a advertencias y alertas desde varias agencias regulatorias como la EMA europea, la FDA americana, la AEMPS española, y ahora la MHRA británica, así como a algunos movimientos sociales destacados surgidos desde los usuarios y afectados. Aunque muchos niños expuestos al valproato in útero nacen sanos, en el 10% de los casos se presenta un retraso del crecimiento intrauterino, aunque el crecimiento postnatal es por lo general normal, y el estado general de salud es bueno. El riesgo de padecer SFV es mayor en niños expuestos durante el primer trimestre a dosis maternas mayores a 800 mg/día.

Los rasgos faciales característicos del SFV son: frente alta/amplia con estrechamiento bifrontal, craneosinostosis metópica, pliegues epicánticos (pliegue dérmico que cubre el canto interno de los ojos), cejas poco desarrolladas en la zona medial, surco infraorbitario, nariz pequeña/ancha y respingona, surco nasolabial largo y poco profundo, labio superior alargado con bordes del bermellón finos, labio inferior grueso y comisuras labiales inclinadas hacia abajo.

Las anomalías congénitas asociadas con el FVS incluyen dismorfias faciales, defectos del tubo neural (fundamentalmente espina bífida abierta, problemas visuales), defectos cardíacos congénitos (p.ej. defecto septal ventricular), fisuras orales, anomalías genitales (p.ej. hipospadias con testículos no descendidos), hiperlaxitud articular y defectos de las extremidades. Con menor frecuencia: hernia inguinal y umbilical, traqueomalacia, mamilas supernumerarias, costillas bífidas y defectos de los pies. Los niños con este síndrome presentan un riesgo más elevado de padecer trastornos del desarrollo tales como disminución de la función cognitiva (especialmente de la inteligencia verbal), trastorno de déficit de atención, dificultades del aprendizaje y con frecuencia problemas de comunicación asociados a trastorno del espectro autista.

El diagnóstico es clínico, en recién nacidos con las características morfológicas antedichas y noción de exposición fetal al ácido valproico. Puede hacerse diagnóstico prenatal con ecografía estructural y ecocardiograma fetal, y medición de alfa-fetoproteína materna elevada. El diagnóstico diferencial es con embriopatías relacionadas a otros anticonvulsivantes o al alcohol. El pronóstico de los recién nacidos con SFV es muy variable, depende del tiempo de exposición, del momento gestacional, y dosis de valproato ingerida por la madre. La sobrevida puede estar disminuida sólo en casos con malformaciones múltiples, graves.

Obviamente el pilar fundamental del manejo del SFV es su prevención: reducir al máximo posible la exposición materna al ácido valproico promoviendo medidas anticonceptivas de alta eficacia en mujeres en edad fértil que reciben valproato; estimular la programación de la gestación, suspensión del ácido valproico y administración de ácido fólico (4-5mg/día) desde las 6 semanas antes de la concepción durante todo el primer trimestre; buscar en lo posible otras alternativas farmacológicas y si no existe indicar el valproato en formas de liberación lenta y a las dosis efectivas más bajas posibles junto con ácido fólico a altas dosis.

En caso de recién nacidos expuestos es esencial incluirlos en protocolos diagnósticos y de manejo de malformaciones congénitas y posible síndrome de abstinencia neonatal al valproato (irritabilidad, temblores, convulsiones). En el largo plazo se requiere estrecho seguimiento neuropsiquiátrico, apoyo conductual, psicológico, educativo, etc.

Bibliografía:

- 1.- Valproate medicines: are you in acting in compliance with the pregnancy prevention measures? Drug Safety Update volume 12, issue 5: December 2018: 7. <https://www.gov.uk/government/publications/drug-safety-update-monthly-newsletter>
- 2.- Nota Informativa AEMPS MHU (FV) 10/2018. Valproato: Programa de Prevención de Embarazos. Disponible en pdf en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-10_2018-Valproato-Depakine.htm
- 3.- Nota Informativa AEMPS MHU (FV) 3/2018. Acido valproico: Nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. Disponible en pdf en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.htm
- 4.- Bases farmacológicas de la terapéutica.
- 5.- Orphanet: Síndrome fetal por ácido valproico. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=es&Expert=1906