

## Uso seguro del valproato en mujeres y niñas con capacidad de concebir, y en el embarazo: papel del farmacéutico

 Arantza Viamonte  
Centro de Información de Medicamentos

### INTRODUCCIÓN

El ácido valproico (Depakine®) se comercializa en España desde 1970 para el tratamiento de la epilepsia, y desde 1987 (Depakine Crono®) para tratar los episodios de manía en el trastorno bipolar.

La información disponible acerca de los efectos de la administración de valproico en el embarazo ha sido, y es, abundante:

- en lo que respecta a su potencial teratogénico, ya en 1979 se habían publicado una decena de estudios mostrando un mayor riesgo de malformación con valproato en comparación con otros antiepilépticos. Bajo el término 'malformación' se incluye un variado rango de anomalías como son la espina bífida, dismorfia facial, hendidura palatina y labio leporino, craneosinostosis, cardiopatías diversas, atresia anorrectal y otras urogenitales, y polidactilia.

- en cuanto a los efectos graves sobre el neurodesarrollo, ya a finales de los años 80 se habían descrito series de casos de retraso del desarrollo en niños nacidos de madres tratadas con valproico durante el embarazo. Casos que van desde una menor capacidad intelectual, habilidades del lenguaje limitadas (para hablar y para comprender), problemas de memoria o trastornos del espectro autista, hasta un retraso en caminar y en hablar.

Desde al año 2001 la Agencia Europea del Medicamento-EMA era consciente de estos riesgos, puesto que contaba con informes de seguridad en los que se recogían casos de retraso del desarrollo y autismo en niños expuestos a valproato en el útero materno.<sup>1,2</sup>

### SUMARIO

Situación actual

El papel del farmacéutico en la gestión de riesgos de farmacovigilancia

Dipensación del valproato

Referencias



## SITUACIÓN ACTUAL

A pesar de todo lo dicho, no es hasta octubre de 2014 cuando el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia-PRAC asume realmente el problema, y comienza su abordaje planteando la necesidad de una **nueva evaluación del balance beneficio-riesgo del fármaco**. En esta decisión influyó considerablemente la presión de las asociaciones de afectados en Francia y Reino Unido, que acusaban a las agencias reguladoras de pasividad y connivencia con el laboratorio fabricante.

La evaluación por parte del PRAC genera una serie de recomendaciones que deben ser asumidas por las agencias sanitarias europeas. En España la AEMPS emite en octubre de 2014 la correspondiente nota de seguridad<sup>3</sup>, en la que se reconocen abiertamente todos los efectos anteriormente descritos, y se establecen las *indicaciones a seguir por parte de los profesionales sanitarios en cuanto al uso de valproico en niñas y mujeres con capacidad de gestación, y en el embarazo*.



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

Nota de seguridad

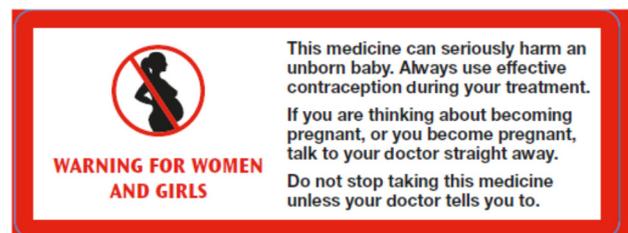
En esa misma nota se anuncian también *los cambios a realizar en las fichas técnicas y prospectos* de los medicamentos con valproico, y la obligación del laboratorio fabricante de *poner a disposición de los profesionales sanitarios y de las pacientes unos materiales informativos que permitan una mejor gestión de los riesgos del uso de valproato en el embarazo*.

Los cambios de la ficha y el prospecto se hacen efectivos en mayo de 2015, y los materiales de minimización del riesgo por valproato para profesionales se distribuyen en junio de 2015, junto con la primera versión de una tarjeta informativa para pacientes.

Sin embargo, pronto resulta evidente, a partir de los resultados de estas actuaciones, que **ni los materiales informativos evitan las embriopatías, ni las notas informativas llegan a todos los profesionales**.

Por poner un ejemplo concreto, la agencia de medicamentos británica –que en 2016 también había

elaborado materiales informativos para profesionales sanitarios, pacientes y prescriptores, e incluso fue más allá modificando los envases para hacer evidentes las señales de peligro-, reconoce en 2017 que la situación en el país no había cambiado mucho: *un 18% de pacientes desconocía los riesgos, y un 28% decía no*



*haber sido informada acerca de los mismos*. Aunque en España no se ha puesto en marcha una iniciativa similar con objeto de evaluar el grado de conocimiento sobre el uso de valproico en mujeres en edad fértil, podemos intuir que de haberlo hecho, los resultados no serían muy diferentes.

Todo ello hace pensar que **los objetivos de la Farmacovigilancia no se están cumpliendo** en realidad. Tanto si se analizan casos individuales, o se usan grandes bases de datos, estudios observacionales o cualquier medio que permita identificar problemas de seguridad de los medicamentos, **resulta fundamental hacer llegar esa información a los profesionales sanitarios**, pues sólo así podrán incorporarla a sus hábitos de prescripción, dispensación o administración de un medicamento.

Llegados a este punto, tras la escasa efectividad mostrada por las medidas de 2014, a la que se suma una presión creciente por parte de unas asociaciones de afectados cada vez más activas, el PRAC adopta en el año en curso la decisión de **intensificar las restricciones de uso de valproato**, al tiempo que instaura un **Plan de Prevención de Embarazos (PPE) para mujeres en edad fértil**. La transposición de dichas medidas por parte de la AEMPS queda reflejada en sendas notas informativas en febrero y julio de 2018 respectivamente.<sup>4,5</sup>



A partir de ese momento:

-el uso de valproato en niñas y mujeres con capacidad de gestación sólo se admitirá en aquellos casos en que no exista otra alternativa terapéutica, y siem-

pre que se aplique escrupulosamente el Plan de Prevención de Embarazos-PPE.

**-en mujeres embarazadas, no se recurrirá al valproico para tratar un trastorno bipolar; como antiepiléptico se utilizará sólo en ausencia de otra alternativa terapéutica.**

El PPE en mujeres que utilizan valproato supone **valorar la posibilidad de gestación en todas las pacientes**, antes de iniciar el tratamiento y en el transcurso del mismo cuando se crea pertinente. También implica conseguir que la paciente alcance a comprender los graves efectos que el fármaco podría tener sobre el bebé en el caso de que quedase embarazada, y asuma que precisamente por ello **el tratamiento con valproico conlleva la necesidad tanto de utilizar un método anticonceptivo eficaz**, como de consultar con el médico en el momento en que quiera planificar un embarazo. La consulta deberá ser inmediata y urgente en caso de que haya quedado embarazada.

Para facilitar la labor de información y asesoramiento adecuado a la paciente, se han actualizado los materiales informativos, consistentes en guías para profesionales sanitarios y pacientes, y una tarjeta de información para las pacientes que en un futuro inmediato vendrá adjunta a los envases. De momento todo ello está disponible en la web de la AEMPS, en la sección dedicada a la *'Información sobre prevención de riesgos-materiales informativos sobre seguridad'* (<https://www.aemps.gob.es/cima/materiales.do>), así como en la web de Farmacovigilancia de Sanofi, creada recientemente bajo el nombre de *'Vigimed'* (<https://www.vigimed.es/profesional/materialesinformativos>).

## EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA GESTIÓN DE RIESGOS DE FARMACOVIGILANCIA

El pasado mes de junio, el Departamento de Salud y el Colegio ponían en marcha una campaña de colaboración que, bajo el título 'Errores cero', buscaba prevenir errores en la administración de medicamentos cuya incorrecta dosificación o manejo puede tener consecuencias negativas y graves para la salud. Se trata de aumentar la vigilancia y mejorar la información que se ofrece a la población desde los establecimientos farmacéuticos, con el fin de solventar dudas y evitar equivocaciones.<sup>6</sup>

Simultáneamente se ponía en marcha un proyecto conjunto entre la AEMPS y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, sobre medicamentos con "precaución extrema de uso", que busca reforzar la transmisión de información sobre aspectos relacionados con la seguridad de uso de determinados medicamentos, desde la farmacia comunitaria.<sup>7</sup>

Ambas iniciativas coinciden en identificar al **farmacéutico comunitario** como **elemento relevante** a la hora de **reforzar la información y medidas que el usuario de medicamentos debe conocer, para prevenir ciertos riesgos asociados a su utilización.**

Los medicamentos que se han seleccionado para centrar estas iniciativas son:

✓ aquéllos que se asocian a reacciones adversas muy graves y prevenibles con información adecuada, de los que sin embargo siguen notificándose casos a pesar de las comunicaciones reiteradas por los cauces habituales. Sería el caso de metotrexato oral semanal, objeto del inicio de la campaña 'Errores cero'.

✓ aquéllos medicamentos que han sido objeto de una **actualización en sus datos de seguridad**, o bien disponen de planes de gestión de riesgos en los que se determina una **acción específica por parte de los farmacéuticos**. Es el **caso de los medicamentos que contienen valproico** para administración oral, según se ha explicado más arriba.



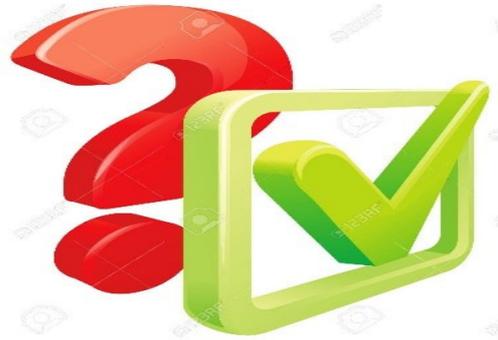
## DISPENSACIÓN DE VALPROATO

Como ya se ha dicho antes, los resultados obtenidos en estudios de utilización de valproato en otros países demuestran que las mujeres siguen sin estar convenientemente informadas sobre los riesgos asociados a su uso en el embarazo, y que el uso de métodos anticonceptivos en mujeres tratadas y con capacidad de gestación es bajo.

Aunque en España no se han realizado estudios con valproico, un par de años atrás se llevó a cabo en las farmacias una encuesta a nivel nacional con el fin de valorar la implementación y cumplimiento del Programa de Prevención de Embarazos en pacientes tratadas con isotretinoína, que comparte con el valproato su reconocido potencial teratogénico. Se trata del denominado *estudio EVI-TA*, entre cuyos resultados destaca la elevada cifra de mujeres que, aun siendo conscientes del riesgo de malformaciones, no se hacían pruebas de embarazo durante el tratamiento (algunas ni siquiera de forma previa al comienzo de la terapia); y lo que es aún más preocupante, casi una cuarta parte dijo no utilizar métodos anticonceptivos, o no considerarlo procedente en su caso (muchas veces sin declarar el porqué de esa consideración).<sup>8</sup>

Teniendo en cuenta todo lo anterior, puede concluirse que **el papel del farmacéutico al dispensar medicamentos con valproico** se centrará en transmitir la información (y verificar la comprensión de la misma) relativa a los **puntos siguientes**:

- riesgos para el bebé en el caso de utilizar valproico estando embarazada
- importancia de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento, para minimizar los riesgos ya explicitados
- importancia de acudir al médico con regularidad (al menos una vez al año) para revisar junto con él el tratamiento
- compromiso de no dejar la medicación por su cuenta, sin consultar antes con su médico: una epilepsia mal controlada en periodos clave del desarrollo intelectual y social como son la adolescencia y/o juventud, puede tener un impacto muy negativo en el ámbito cognitivo-conductual. Si la paciente estuviese embarazada, el mal control de la enfermedad llega a tener consecuencias funestas sobre la madre y sobre el feto.



↳ Resulta obvio que las preguntas que habría que plantear a la paciente (o a la persona responsable si aquélla fuera menor de edad) para verificar los puntos clave citados, **abordan temas sensibles** como son la planificación familiar, o la posibilidad de embarazo en una adolescente. Será el *juicio profesional y la sensibilidad personal* los que orienten al farmacéutico en el planteamiento de las cuestiones precisas, y en el lugar adecuado (tal vez no siempre sea el mostrador principal de la farmacia, sino un lugar más apartado al que se le invite a pasar con la excusa de entregar la tarjeta informativa).

En el caso concreto de pacientes menores de edad, no está de más recordar que en nuestro país la ley establece que en cuanto los adolescentes cumplen los 13 años pueden consentir en tener relaciones sexuales, por lo que ya desde esa edad las niñas pueden necesitar (y solicitar) la prescripción de medidas contraceptivas. Por ello *la pregunta sobre el uso de anticonceptivos*, que pudiera parecer a priori un tanto comprometida, *estaría más que justificada*. Y el aspecto que suele plantear más dudas en los profesionales sanitarios, que es el de la obligación de confidencialidad y la necesidad del consentimiento paterno para la anticoncepción, quedan en este caso totalmente fuera de contexto.



En cualquier caso y para facilitar al farmacéutico la transmisión de la información precisa y la verificación de que ésta ha sido debidamente comprendida, desde el COFNA se han elaborado una serie de “herramientas”, que complementan las aportadas desde la AEMPS y Sanofi. Esas herramientas son:

⇒ **Un póster** con información relativa a la campaña de seguridad de uso de valproato en mujeres; está diseñado en la misma línea que la tarjeta informativa para la paciente, con objeto no sólo de presentar de un vistazo los puntos críticos sobre la seguridad de uso del fármaco, sino también para respaldar la pertinencia de las preguntas que el farmacéutico considere necesario plantear.

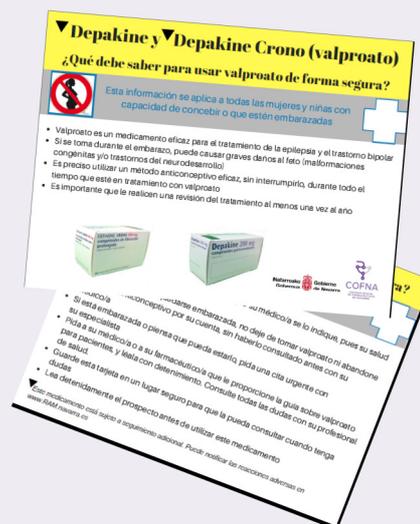


Depakine y Depakine Crono (valproato)	
CHECK-LIST PARA EL PROFESIONAL DE LA FARMACIA	
ACCIONES	VERIFICACIONES
1. Verificar que la paciente/paciente/a no esté embarazada o no planea un embarazo (en el caso de la mujer) y que no sea capaz de concebir.	¿Hay signos de embarazo?
2. Verificar el estado de la paciente/paciente/a y su capacidad para concebir.	¿Hay signos de embarazo?
3. Verificar si la paciente/paciente/a está embarazada o si planea un embarazo.	¿Hay signos de embarazo?
4. Verificar si la paciente/paciente/a está embarazada o si planea un embarazo.	¿Hay signos de embarazo?
5. Verificar que la paciente/paciente/a no esté embarazada o no planea un embarazo.	¿Hay signos de embarazo?
6. Verificar que la paciente/paciente/a no esté embarazada o no planea un embarazo.	¿Hay signos de embarazo?
7. Verificar que la paciente/paciente/a no esté embarazada o no planea un embarazo.	¿Hay signos de embarazo?

⇒ **Un “check-list”** que, bajo el formato “acción-verificación”, recoge de forma secuencial los *ítems sobre los que el farmacéutico tiene que preguntar*, se pretende así concluir con éxito la transmisión de la información sobre valproico, y recibir un ‘feed-back’ de la paciente que confirme que dicha información se ha entendido. Como ya se hizo con metotrexato oral, estos documentos deberán remitirse al CIM una vez cumplimentados, para poder analizar el impacto de las intervenciones del farmacéutico en la mejora de la seguridad del uso de valproico, y el grado de satisfacción de las pacientes con esas intervenciones.<sup>9</sup>

⇒ **Una tarjeta informativa para las pacientes.** La información contenida en la misma coincide (en general) con la aprobada por la AEMPS en julio de 2018 para las tarjetas que previsiblemente irán adosadas a los envases de Depakine® desde principios del próximo año. Constituyen el *soporte físico idóneo para ir revisando junto a la paciente las cuestiones clave sobre la seguridad de uso del valproato*.

⇒ **La Guía para la paciente (AEMPS).** Aunque en principio será el facultativo prescriptor quien proporcione a la paciente dicha guía, es también responsabilidad del farmacéutico averiguar si aquella a tiene en su poder. Y si no fuese así es posible solicitar las guías al laboratorio, o descargarlas de la web de la AEMPS, o de la web de Farmacovigilancia de Sanofi.



⊠ **Recordemos que, como profesionales expertos en medicamentos, no podemos obviar nuestra responsabilidad de “acompañar” a los pacientes en el uso de éstos; sobre todo cuando dicho uso entraña riesgos que pueden ser evitados mediante una información adecuada.**

# Bibliografía

1. Depakine, el escándalo. No podía callarme. Butlletí Groc 2018; 31(1): 1-8. Disponible en: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg311.18e.pdf>
  2. Valproico y embarazo: un problema para la reflexión. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2018; 25(1): 1-8. Disponible en: [http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C37C4DFD-B31C-4E4E-9227-F87EBEB9A666/425789/Bit\\_v26n2.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C37C4DFD-B31C-4E4E-9227-F87EBEB9A666/425789/Bit_v26n2.pdf)
  3. Nota informativa MUH (FV) 16/2014. Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. AEMPS. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_16-valproato.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_16-valproato.pdf).
  4. Nota informativa MUH (FV) 3/2018. Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. AEMPS. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_3-acido-valproico.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.htm)
  5. Nota informativa MUH (FV) 10/2018. Valproato (Depakine/Depakine crono): Programa de Prevención de Embarazos. AEMPS. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI\\_MUH\\_FV-10\\_2018-Valproato-Depakine.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-10_2018-Valproato-Depakine.htm)
  6. Salud y el Colegio de Farmacéuticos de Navarra lanzan la campaña 'Errores cero' para prevenir errores en la medicación. Nota de prensa. Salud-Gobierno de Navarra, 27 de junio 2018. Disponible en: <https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/1CA57C91-2BF6-49DD-9D25-B9857F23DCD0/421241/errorescero.pdf>
  7. Proyecto sobre medicamentos de "Precaución extrema de uso". AEMPS-CGCOF. Dossier Técnico, mayo 2018. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/medicamentos/farmacovigilancia/precaucion-extrema-uso/Documents/2018-Dossier-tecnio-Precaucion-Extrema-Uso-AEMPS.pdf>
  8. Estudio EVITA. Boletín Informativo de Farmacovigilancia de Navarra-BIF, 2017; 35: 6-8. Disponible en: [http://www.navarra.es/home\\_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/Boletin+farmacovigilancia/](http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/Boletin+farmacovigilancia/)
- Prevención de errores de medicación por sobredosis con Metotrexato oral: papel del farmacéutico. Boletín de Actualidad Terapéutica-BAT 2018; 15(1): 1-6. Disponible en: <http://www.cof-navarra.com/Canales/Ficha.aspx?IdMenu=1d21caf9-208b-4165-90d2-ecfe844b5930&Cod=dc346209-f3f5-4dfe-979f-0a5c14e944bd&Idioma=es-ES>