

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

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

**En la Unión Europea, se han revisado los datos relativos a ácido valproico, no solo por su potencial teratogénico sino a efectos en el desarrollo neurológico del feto durante su uso en mujeres embarazadas 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. Asimismo, no se debe administrar a 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. Se debe 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.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> recientemente en octubre de 2014, de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), una vez finalizada la revisión de los datos asociados a tratamientos con **ácido valproico**.

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.®**; también se encuentra disponible en forma de valpromida (**Depamide®**). Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento de las epilepsias generalizadas o parciales y los episodios maniacos 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 alteracio-

nes 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>2-5</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>6,7</sup>.

### ■ RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES SANITARIOS

En base a las citadas conclusiones y dados los riesgos que acaban de exponerse, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

No debe administrarse **ácido valproico** ni a niñas, ni a mujeres en edad fértil ni a mujeres embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.

Las mujeres en edad fértil 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.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. Nota informativa MUH (FV) 16/2014, de 13 de octubre de 2014. Disponible en la página web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_16-valproato.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm) (consultado 31 octubre 2014).
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 6years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

## SOLUCIONES CUTÁNEAS DE CLORHEXIDINA: LESIONES QUÍMICAS INCLUYENDO QUEMADURAS EN BEBÉS PREMATUROS

**El uso de soluciones de clorhexidina por vía cutánea en bebés prematuros ha ocasionado quemaduras. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), asesorado por el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos ha emitido recomendaciones de uso que se incluirán en la ficha técnica y prospecto de estos medicamentos.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> recientemente de las recomendaciones y cambios adoptados en la Unión Europea, en las precauciones en el uso de soluciones cutáneas con clorhexidina, para evitar lesiones en bebés prematuros.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), asesorado por el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos, ha evaluado el uso de las soluciones de clorhexidina como método antiséptico previo a la realización de procedimientos invasivos, y su asociación en neonatos a la aparición de quemaduras químicas. En el curso de la evaluación realizada se ha revisado toda la información disponible procedente tanto de la bibliografía (un total de 14 casos), como de la notificación espontánea de reacciones adversas. En particular<sup>2</sup>, en el Reino Unido se han recibido 14 notificaciones de reacciones adversas graves en prematuros que fueron tratados con soluciones de clorhexidina antes de cateterización venosa central (cateterización umbilical o inserción de línea amplia). Los efectos adversos incluían eritema y quemaduras químicas con o sin pérdida de piel. En cuatro de estos casos, el desenlace fue mortal, aunque pudieron contribuir las complicaciones severas al ser niños prematuros en dos de los 4 casos. Las quemaduras químicas ocurrieron en bebés de menos de 32 semanas de gestación, y en los primeros días de vida, cuando se usaron soluciones acuosas al 2% de clorhexidina o soluciones alcohólicas de clorhexidina al 0,5% o al 2% en alcohol del 70%.

El PRAC ha considerado necesario enfatizar ante los profesionales sanitarios las precauciones de uso en relación con este asunto, por lo que ha recomendado actualizar las fichas y los prospectos de los medicamentos que contienen clorhexidina, incluyendo información con las siguientes advertencias y

## ■ RECOMENDACIONES

Existe riesgo de que se produzcan quemaduras químicas graves cuando se utilizan soluciones de clorhexidina, tanto de base acuosa como alcohólica, en recién nacidos.

El riesgo parece ser mayor en niños pretérmino, especialmente en aquellos que nacieron antes de la semana 32 y que se encuentran en las primeras 2 semanas de vida.

Se deberá utilizar la menor cantidad posible de clorhexidina y se evitará en todo momento que el producto se acumule en los pliegues cutáneos del paciente o debajo del mismo. Cualquier exceso de solución, así como cualquier material empapado con el producto que se encuentre en contacto directo con la piel del paciente deberá ser retirado. Cuando sea necesario colocar un vendaje oclusivo en zonas previamente expuestas a clorhexidina, se deberá tener especial

cuidado en asegurarse de que en la piel no queda un exceso de producto.

Se deberá prestar especial atención a los recién nacidos a los que se les haya aplicado desinfección con clorhexidina para detectar y tratar lo más precozmente posible cualquier reacción adversa cutánea que aparezca.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Soluciones cutáneas de clorhexidina: lesiones químicas incluyendo quemaduras en bebés prematuros. Boletín Mensual del mes de septiembre 2014, 21 octubre 2014. Disponible en la web: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2014/septiembre/boletin-septiembre.htm> (consultado 31 octubre 2014).
2. MHRA. Drug Safety Update 2014 June, 7 (11): S4. Disponible en la página: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) (consultado 31 octubre 2014)

## IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM ‘graves’** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM ‘inesperadas’** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **‘seguimiento adicional’** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del “Triángulo negro”: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **‘errores de medicación’**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **‘interacciones’** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

### ¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las ‘tarjetas amarillas’. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

**NUEVO MÉTODO:** se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

### ¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del “Catálogo de Medicamentos” y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf).

### ¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> “CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, Humanos”, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

**NOTA:** la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.