

Valproato: recomendaciones sobre su uso en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en agosto de 2023 los resultados preliminares de un estudio observacional retrospectivo con varios registros de países escandinavos. Los datos sugerían un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato en comparación con otros antiepilépticos (lamotrigina o levetiracetam en monoterapia), en los 3 meses previos a la concepción.

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) identificó ciertas limitaciones en el estudio y solicitó a las compañías farmacéuticas información adicional.

Finalmente, se han establecido nuevas recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para prevenir este riesgo potencial en sus hijos.

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 del estudio EUPAS34201 (ENCEPP, 2024), 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 en los 3 meses previos a la concepción (AEMPS, 2024).

El pasado mes de agosto de 2023, la AEMPS publicó una nota informativa (AEMPS, 2023) comunicando los resultados preliminares de un estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos (Dinamarca, Noruega y Suecia) EUPAS34201. Los datos sugerían un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato en comparación con otros antiepilépticos (lamotrigina o levetiracetam en monoterapia), en los tres meses previos a la concepción. No obstante, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovi-

lancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) identificó ciertas limitaciones en el estudio y solicitó a las compañías farmacéuticas información adicional para evaluar la solidez de los datos y un análisis de los datos corregidos.

En la evaluación de estos datos se sugiere una posible asociación entre la exposición paterna al valproato en los tres meses previos al momento de la concepción y la aparición de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos.

Los resultados finales mostraron que la proporción de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres tomaron valproato en los 3 meses previos a la concepción era en torno a un 5% en el grupo de valproato, respecto a un 3% en el grupo compuesto por lamotrigina o levetiracetam en monoterapia. En el metaanálisis de los datos procedentes de los 3 países se obtuvo un HR (*hazard ratio*) ajustado de 1,50 (IC_{95%}: 1,09-2,07).

Por otra parte, el PRAC ha identificado limitaciones en los datos del estudio

observacional. Entre ellas, una posible confusión por indicación, diferencias en la duración del seguimiento de los pacientes entre los grupos comparados y adicionalmente el estudio no evaluó el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres dejaron de usar valproato más de 3 meses antes de la concepción.

El riesgo potencial en niños y niñas nacidas de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción es menor que el riesgo previamente confirmado en niños y niñas nacidas de mujeres tratadas con valproato durante el embarazo. Se estima que entre 30% y 40% de niños cuyas madres tomaron valproato en monoterapia durante el embarazo pueden presentar retrasos en el desarrollo temprano.

El comité PRAC para minimizar o evitar este potencial riesgo, ha introducido nuevas recomendaciones para el uso de valproato en varones que deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte las agencias de medicamentos de la

UE y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Esta información será incluida próximamente en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con valproato, y se elaborarán y distribuirán materiales informativos sobre prevención de riesgos que ayuden a los profesionales sanitarios y a los pacientes varones a conocer y manejar este riesgo. Esta información podrá consultarse en el Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>).

RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Se recomienda que el tratamiento con valproato en varones lo inicie y supervise un especialista en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.

Los profesionales sanitarios deberán:

- Informar a los varones que actualmente reciben tratamiento con valproato del riesgo potencial de trastornos del desarrollo neurológico en sus hijos concebidos durante el tratamiento o hasta 3 meses después de interrumpirlo, y consideren si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado.
- Valorar con los pacientes varones la

necesidad de implementar medidas anticonceptivas, incluso para su pareja, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.

- Informar a los pacientes varones sobre la necesidad de revisiones periódicas por parte de su médico para evaluar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado y discutir alternativas de tratamiento. Esto es importante si el paciente planea concebir y, en este caso, antes de suspender la anticoncepción.
- Aconsejar a los pacientes varones que no donen esperma durante el tratamiento con valproato, ni durante al menos 3 meses después de la interrupción de este.
- Proporcionar a los varones en tratamiento con valproato la guía, y les adviertan sobre la tarjeta para el paciente que estará junto al envase de su medicamento.

RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

En el caso de que un hombre o adolescente varón esté en tratamiento con valproato, es importante que conozca la siguiente información:

- Un estudio reciente sugiere un posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo (problemas con el desarrollo neurológico temprano) en niños nacidos de padres tratados con valproato en los 3

meses previos a la concepción.

- Su médico le informará de este riesgo potencial para los niños nacidos de padres que toman valproato.
- Su médico podrá revisar periódicamente su tratamiento con valproato para considerar si sigue siendo el tratamiento más adecuado para usted y valorar otras alternativas terapéuticas.
- Su médico sopesará con usted la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces para usted y para su pareja, durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a su finalización.
- Comunique a su médico si está en tratamiento con valproato y está planificando tener un hijo.
- Si su pareja se queda embarazada y usted estuvo usando valproato en los 3 meses previos a la concepción, contacte con su médico.
- No done semen mientras esté tomando valproato y durante 3 meses después de suspender el tratamiento.
- No interrumpa su tratamiento sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento, sus síntomas pueden empeorar.
- Su médico le dará una guía para el paciente para que la lea. También recibirá una "tarjeta para el paciente" junto con el envase de su medicamento, que le recordará los riesgos potenciales del uso de valproato.

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. Fecha: 10 agosto 2023. Disponible en la web: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2023/NI-MUH-FV-08-2023-Valproato.pdf> (consultado el 31 de enero de 2024).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna. Nota MUH (FV), 01/2024. Fecha: 15 de enero de 2024. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/informa/>

[notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2024/NI-MUH-FV-01-2024.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2024/NI-MUH-FV-01-2024.pdf) (consultado el 31 de enero de 2024).

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. Last updated on: 03/01/2024. Disponible en la web: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=105970> (consultado el 31 de enero de 2024).