

GUÍA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Riesgos del uso de valproato ▼ durante el embarazo y Programa de Prevención de Embarazos



Lea esta guía detenidamente antes de prescribir valproato a mujeres o niñas de cualquier edad.

Esta guía explica y forma parte del Programa de Prevención de Embarazos, cuyo objetivo es reducir al mínimo la exposición a valproato durante el mismo.

Toda la información para profesionales y para pacientes relativa al Programa de Prevención de Embarazos se encuentra disponible en línea en la web de la AEMPS, sección CIMA (enlace: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>). También se pueden consultar en la web desarrollada por Sanofi www.valproatoyyo.es

Se recomienda a los neurólogos que participen en el registro europeo EURAP (*European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*, <https://eurapinternational.org/eurap-registry-organisation/>). Ello permitirá obtener un mejor conocimiento de los riesgos asociados con antiepilepticos cuando se utilizan durante el embarazo.

Asimismo se recuerda la importancia de notificar cualquier sospecha de reacción adversa al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, por lo que es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas.

CONTENIDO

Objetivo de esta guía	4
Resumen de las medidas a adoptar	5
1. Información sobre las malformaciones congénitas y los trastornos del desarrollo	7
2. Condiciones necesarias para la prescripción de valproato: Programa de Prevención de Embarazos	9
3. Tratamiento con valproato a mujeres. Acciones de los distintos profesionales de la salud	11
3.1. Especialista en Neurología o Psiquiatría	11
3.2. Médico de Atención Primaria o Pediatría	15
3.3. Especialista en Ginecología	15
3.4. Farmacéutico.....	16
4. Interrupción del tratamiento con valproato y/o cambio a otro tratamiento.....	17
• Pacientes con trastorno bipolar	17
• Pacientes con epilepsia	17

OBJETIVO DE ESTA GUÍA

El objetivo de esta guía es proporcionar información acerca del Programa de Prevención de Embarazos de valproato, el cual incluye las acciones necesarias para reducir al mínimo la exposición durante el embarazo, así como garantizar que las mujeres poseen un nivel de comprensión adecuado sobre los graves efectos teratogénicos y del neurodesarrollo que ocasiona valproato en el niño tras estar expuesto durante el embarazo.

Estos riesgos son los mismos con independencia de la indicación para la cual se haya prescrito. Por tanto, las medidas de minimización de riesgo descritas en esta guía son aplicables al uso de valproato, independientemente de la indicación.

Los profesionales sanitarios a los que se dirige esta guía son los médicos especialistas implicados en el tratamiento de la epilepsia o del trastorno bipolar, así como otros profesionales sanitarios que pueden atender a las mujeres en tratamiento con valproato, como médicos de atención primaria, ginecólogos y farmacéuticos.

El Programa de Prevención de Embarazos que debe de cumplirse cuando se tratan con valproato niñas y mujeres con capacidad para concebir se explica en este documento, y se complementa con los documentos siguientes:

- **Guía de la paciente:** información dirigida a la paciente que explica los riesgos para su descendencia y las precauciones que debe de seguir durante el tratamiento
- **Formulario anual de conocimiento del riesgo:** documento que ayuda a verificar que el médico ha informado a la paciente y que esta ha comprendido toda la información. Este documento consta de dos partes, una para la paciente y otra para el médico. Ambas deben de estar firmadas y deben guardarse en la historia clínica de la paciente. Este formulario se completará y firmará al inicio del tratamiento y anualmente a lo largo del mismo.
- **Tarjeta de información para la paciente** (incluida en el envase del medicamento): recordatorio de los riesgos del tratamiento durante el embarazo.

Puede consultar la versión más actualizada de la ficha técnica antes de prescribir valproato en la web de la AEMPS, sección CIMA (en la dirección: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html?multiple=valproato>), donde también podrá encontrar esta guía y toda la documentación arriba mencionada.

También puede solicitar ejemplares de estos documentos a Sanofi (ES-FARMACOVIGILANCIA@sanofi.com o al teléfono 934859649) y a Aurobindo (Pharmacovigilance.Spain@aurobindo.com o al teléfono 91.630.86.45).

RESUMEN DE LAS MEDIDAS A ADOPTAR

La administración de valproato durante el embarazo, se asocia a un:

- aumento del riesgo de malformaciones congénitas;
- aumento del riesgo de trastornos del desarrollo neurocognitivo.

NEURÓLOGOS/PSIQUIATRAS:

Valproato puede iniciarse en niñas y mujeres con capacidad para concebir en las indicaciones autorizadas solo si otros tratamientos son ineficaces o no se toleran y siempre y cuando se cumpla con el programa de prevención de embarazos.

El tratamiento con valproato no debe iniciarse en mujeres con capacidad para concebir sin obtener antes un resultado negativo en la prueba de embarazo en plasma, para evitar el uso no intencionado en el embarazo.

Si decide tratar con valproato a niñas, adolescentes o mujeres con capacidad para concebir, deberá revisar el tratamiento de forma periódica, como mínimo una vez al año.

➤ Inicio del tratamiento en mujeres

1. Inicie valproato solo si no existe otro tratamiento adecuado.
2. Explique a la paciente los riesgos de valproato cuando se toma durante el embarazo.
3. Explique a la paciente que es obligatorio el uso de un método anticonceptivo eficaz de forma continua durante todo el tratamiento, así como descartar la presencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento y posteriormente según sea necesario.
4. Indique a la paciente que se ponga en contacto con usted inmediatamente si planifica un embarazo, se queda embarazada o piensa que podría estarlo.
5. Complete junto con la paciente el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**. Entregue una copia a la paciente y archive el original firmado en su historia clínica.
6. Entregue a la paciente la **Guía de la Paciente**.

➤ Seguimiento de mujeres con capacidad para concebir que no están planeando un embarazo

1. Vuelva a evaluar en cada visita si el tratamiento con valproato sigue siendo la opción más adecuada para su paciente.
2. Recuerde a la paciente en cada visita los riesgos de valproato cuando se toma durante el embarazo.

3. Recuerde a la paciente en cada visita que es obligatorio el uso de un método anti-conceptivo eficaz de forma continua durante todo el tratamiento con valproato.
4. Recuerde a la paciente en cada visita que se ponga en contacto con usted inmediatamente si planifica un embarazo, se queda embarazada o piensa que podría estarlo.
5. Complete junto con la paciente en cada visita anual el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**. Entregue una copia a la paciente y archive el original firmado en su historia clínica.

➤ Seguimiento de mujeres con capacidad para concebir que están planeando un embarazo

1. Recuerde a la paciente los riesgos de valproato cuando se toma en el embarazo.
2. Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otro tratamiento necesariamente si se administra para el tratamiento del trastorno bipolar y siempre que sea posible si se administra para el tratamiento de la epilepsia (véase la Sección 4 de esta guía).
3. Informe a la paciente que el cambio puede llevar un tiempo.
4. Explique a la paciente que solo debe interrumpir el método anticonceptivo tras haber finalizado completamente el tratamiento con valproato.
5. Durante el tiempo de tratamiento, complete junto con la paciente en cada visita anual el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**. Entregue una copia a la paciente y archive el original firmado en su historia clínica.

➤ Seguimiento de mujeres con un embarazo no planeado

1. Programe una consulta urgente con su paciente.
2. Explíquele por qué debe continuar con el tratamiento hasta la fecha de la consulta.
3. Asegúrese de que la paciente y su pareja han entendido los riesgos de valproato si se utiliza durante el embarazo y dévelos a un especialista para que puedan obtener asesoramiento adicional.
4. Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otro tratamiento necesariamente si se administra para el tratamiento del trastorno bipolar y siempre que sea posible si se administra para el tratamiento de la epilepsia (véase la sección 4 de esta guía).
5. Durante el tiempo en tratamiento, complete y firme anualmente el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**. Entregue una copia a la paciente para su firma. Archive una copia en su historia clínica.

1. Información sobre las malformaciones congénitas y los trastornos del desarrollo

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo. Los riesgos se describen brevemente a continuación.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Los datos derivados de dos metanálisis^{1,2} muestran que del 8% al 13% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con valproato durante el embarazo sufren malformaciones congénitas. Esto representa un riesgo más elevado de sufrir malformaciones graves respecto a la población general, para la cual el riesgo es de aproximadamente el 2-3 %¹.

Los datos disponibles indican que el riesgo es dosis-dependiente. El riesgo es mayor con dosis elevadas (más de 1 g al día) y los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

Los tipos de malformaciones más frecuentes son los defectos del tubo neural, dimorfismos faciales, labio leporino y paladar hendido, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas. La exposición a valproato en el útero también puede dar lugar a discapacidad auditiva unilateral o bilateral o sordera, que pueden ser irreversibles³.

La suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural, el cual puede ocurrir en cualquier embarazo, pero no previene las malformaciones congénitas asociadas al uso de valproato durante el embarazo.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO NEUROCOGNITIVO

La exposición a valproato en el útero puede conllevar efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. Parece que el riesgo es dosis-dependiente, pero los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existan riesgos. El período gestacional de mayor riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo en cualquier etapa del embarazo.

Estudios⁴⁻⁷ en niños en edad preescolar con antecedentes de exposición a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% de los niños experimenta retrasos en las etapas iniciales de desarrollo, como por ejemplo hablar y caminar más tarde, capacidades intelectuales disminuidas, aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con antecedentes de exposición a valproato en el útero fue un promedio de 7-10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos⁸. Aunque no se puede excluir la influencia de otros factores, existe evidencia en los niños expuestos a valproato de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales es independiente del CI de la madre.

Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo.

Datos disponibles de un estudio de base poblacional muestran que niños con antecedentes de exposición a valproato en el útero tienen un mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces más) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces más) que la población no expuesta del estudio⁹.

Datos disponibles de otro estudio de base poblacional muestran que niños con antecedentes de exposición a valproato en el útero tienen mayor riesgo de desarrollar trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)⁹ (aproximadamente 1,5 veces más) en comparación con la población no expuesta del estudio¹⁰.

2. Condiciones necesarias para la prescripción de valproato: Programa de Prevención de Embarazos

Valproato está autorizado para el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia y el trastorno bipolar.

En niñas y mujeres con capacidad para concebir, valproato debe iniciarse y ser supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.

No debe utilizarse valproato en niñas y mujeres con capacidad para concebir salvo que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren.

En el caso que sea necesario el tratamiento, podrá iniciarse en **niñas y mujeres con capacidad para concebir** solo si se cumplen todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (descritas a continuación).

Condiciones del Programa de Prevención de Embarazos

El médico prescriptor debe asegurarse de que:

- Ha evaluado las circunstancias individuales junto con la paciente o persona que esté a su cargo, incluyendo la posibilidad de concebir, y valorado todas las opciones terapéuticas.
- La paciente entiende los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurocognitivo de su descendencia en caso de embarazo, y su magnitud, y se compromete a cumplir con las medidas necesarias para evitar el embarazo. La paciente comprende la necesidad de someterse a una prueba de embarazo (en suero sanguíneo) antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- La paciente o persona que esté a su cargo recibe asesoramiento adecuado sobre los métodos anticonceptivos y está capacitada para cumplir el requisito de usar un método anticonceptivo eficaz* de forma continua durante todo el tratamiento. Su uso se iniciará antes de la primera prescripción.
- La paciente comprende la necesidad de realizar una revisión periódica del tratamiento (como mínimo una vez al año).

* Debe usarse al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente uno que no dependa del usuario, como un implante o un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios, incluido un método de barrera. Se evaluarán las circunstancias individuales al escoger el método anticonceptivo más adecuado para la paciente, garantizando así su compromiso con el cumplimiento de las medidas escogidas. Incluso en el caso de amenorrea, deben seguirse todos los consejos sobre métodos anticonceptivos eficaces.

- La paciente comprende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como esté planeando un embarazo para asegurar una valoración de la situación y realizar el cambio a otras opciones de tratamiento antes de interrumpir el método anticonceptivo.
- La paciente comprende la necesidad de consultar a su médico urgentemente en caso de embarazo.
- La paciente reconoce que entiende los riesgos del uso de valproato y las precauciones que debe seguir, completando y firmando el **Formulario anual de conocimiento del riesgo**, que guardará consigo. La otra copia la archivará en la historia clínica de la paciente.
- La paciente o persona que esté a su cargo recibe la **Guía de la Paciente**.

Estas condiciones también aplican a las mujeres que en el momento de la consulta no sean sexualmente activas a menos que el médico prescriptor considere que existen razones suficientes que indiquen que no hay riesgo de embarazo.

3. Tratamiento con valproato a mujeres.

Acciones de los distintos profesionales de la salud

3.1. ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA/PSIQUIATRÍA

A. Inicio del tratamiento en mujeres

Esto es lo que debe hacer si, tras realizar la evaluación médica, está contemplando la posibilidad de prescribir valproato a su paciente por primera vez.

Debe:

1. Confirmar que el tratamiento con valproato es adecuado para su paciente:

- Debe haber confirmado que otros tratamientos son ineficaces o no se toleran.

2. Explicar lo siguiente a su paciente o a la persona a su cargo y asegurarse de que lo han entendido perfectamente:

- Antes de prescribir el medicamento por primera vez, debe descartarse un embarazo mediante la obtención de un resultado negativo en la prueba de embarazo en plasma y durante el tratamiento, si fuera necesario.
- Los riesgos para el embarazo que están asociados a su enfermedad y los específicos relacionados con la toma de valproato durante el embarazo.
- La necesidad de usar un método anticonceptivo eficaz de forma continua durante todo el tratamiento con valproato para evitar un embarazo.
- La necesidad de realizar una revisión periódica del tratamiento (como mínimo una vez al año).
- La necesidad de consultar a su médico urgentemente en caso de embarazo.

3. Facilitar información adicional a la paciente o persona a su cargo, proporcionándole la Guía de la Paciente.

- **Cumplimentar y firmar el [Formulario anual de conocimiento del riesgo](#) junto con la paciente o persona a su cargo. Su finalidad es asegurarse de que ha informado a la paciente y ésta ha comprendido perfectamente los riesgos de valproato y las precauciones que tiene que seguir durante el tratamiento.**
- **Conserve una copia del [Formulario anual de conocimiento del riesgo](#) firmado en la historia clínica (si es posible una copia electrónica) y facilite una copia a la paciente o a la persona a su cargo.**

4. Programe una visita para revisar la necesidad de seguir con el tratamiento cuando su paciente tenga previsto quedarse embarazada o cuando pueda quedarse embarazada.

5. Recomendaciones cuando se prescribe valproato a niñas:

- Evaluar el momento más adecuado para proporcionar asesoramiento sobre los métodos anticonceptivos y la prevención del embarazo (derive a su paciente a un especialista para obtener asesoramiento si es necesario).
- Explicar el riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurocognitivo a la persona a cargo de la paciente (y a la niña en función de su edad).
- Explicar a la persona a cargo de la paciente (y a la niña en función de su edad) la importancia de ponerse en contacto con su neurólogo o psiquiatra tan pronto como la niña presente la menarquia.
- Volver a evaluar la necesidad de seguir con el tratamiento con valproato como mínimo una vez al año y considerar otras opciones de tratamiento en el momento de la menarquia.

B. Seguimiento de mujeres con capacidad para concebir que no están planeando un embarazo

Para todas las mujeres en tratamiento con valproato en las que, tras realizar la evaluación médica, se considera necesario continuar con el tratamiento.

- 1. Informe a la paciente sobre los métodos anticonceptivos y derívela, si es necesario, a un especialista para su asesoramiento.**
- 2. Proporcione una copia de la [Guía de la paciente](#).**
- 3. Indique a la paciente que, además de las consultas anuales, es necesario acudir a su consulta si planea un embarazo para revisar su tratamiento.**
- 4. Cumplimente el [formulario anual de conocimiento del riesgo](#) en cada visita anual, que asegura que ha informado adecuadamente a la paciente y que ésta ha comprendido la información.** Conserve una copia firmada en la historia clínica (si es posible una copia electrónica) y facilite una copia a la paciente o persona que está a su cargo.

C. Mujeres que están planeando un embarazo

Puntos clave:

- 1. Recuerde a la paciente los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurocognitivo y asegúrese de que los entiende:**
 - Informe a su paciente de los riesgos graves e invalidantes para su descendencia si toma valproato durante el embarazo. Informe también a su paciente sobre los riesgos de la epilepsia o del trastorno bipolar sin tratar.
- 2. Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otra alternativa terapéutica (necesariamente en el caso del trastorno bipolar y siempre que sea posible en el caso de epilepsia):**
 - Lea la Sección 4 de esta guía sobre la interrupción del tratamiento con valproato y el cambio a otro tratamiento.
 - Informe a la paciente de que no interrumpa el método anticonceptivo hasta que no se haya realizado el cambio de tratamiento, si es el caso.
- 3. Derive a la paciente a un especialista en ginecología para obtener su asesoramiento antes de la concepción y sobre el seguimiento del embarazo cuando se produzca.**
- 4. Proporcione una copia de la Guía de la paciente.**
- 5. Rellene y firme el Formulario anual de conocimiento del riesgo junto con la paciente o persona que está a su cargo.** Conserve una copia firmada en la historia clínica de la paciente (si es posible una copia electrónica) y facilite una copia a la paciente o persona que esté a su cargo.

Se recomienda a los neurólogos que participen en el registro europeo EURAP (*European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*, <https://eurapinternational.org/eurap-registry-organisation/>). Ello permitirá obtener un mejor conocimiento de los riesgos asociados con antiepilépticos cuando se utilizan durante el embarazo.

D. Mujeres con un embarazo no planeado

Puntos clave:

1. Programe una consulta urgente con su paciente para volver a evaluar su tratamiento lo antes posible

- Explíquelo por qué debe seguir con el tratamiento con valproato hasta que acuda a la consulta, a menos que pueda ofrecer otro consejo basándose en su evaluación de la situación.
- Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otras opciones terapéuticas si es posible (necesariamente si está tratando un trastorno bipolar y siempre que sea posible si está tratando una epilepsia). Lea la Sección 4 de esta guía para obtener información sobre la interrupción del tratamiento con valproato y el cambio a otro tratamiento.

2. Asegúrese de que su paciente:

- Ha entendido plenamente los riesgos relacionados con valproato.
- Tiene la posibilidad de solicitar asesoramiento adicional.

3. Inicie el seguimiento prenatal especializado: asegure a la paciente un seguimiento adecuado del embarazo, que incluya:

- Seguimiento prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural y de otras malformaciones.
- Consulta con un especialista con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

4. Proporcione una copia de la Guía de la paciente.

5. Rellene y firme el Formulario anual de conocimiento del riesgo junto con su paciente o persona que está a su cargo. Conserve una copia del Formulario anual de conocimiento del riesgo firmado en la historia clínica de las pacientes (si es posible una copia electrónica) y facilite una copia a la paciente/progenitor/cuidador/representante legal.

Se recomienda a los neurólogos su participación en el registro europeo EURAP (*European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*). Ello permitirá obtener un mejor conocimiento de los riesgos asociados con antiepilépticos cuando se utilizan durante el embarazo.

3.2 ESPECIALISTA EN ATENCIÓN PRIMARIA / PEDIATRÍA

1. En el caso de un nuevo diagnóstico:

- Derive a la paciente al especialista correspondiente para confirmar el diagnóstico de epilepsia o trastorno bipolar y para iniciar el tratamiento y seguimiento del mismo.

2. Para mujeres que están en tratamiento con valproato:

- Identifique a sus pacientes en edad fértil en tratamiento con valproato y confirme que utilizan un método anticonceptivo adecuado y que cumplen las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos; en caso contrario, derívela a su neurólogo/psiquiatra.
- Asegúrese de que el tratamiento se sigue debidamente.
- Recuerde a la paciente que debe realizar su visita anual al especialista en neurología o psiquiatría según el caso, y derívela al mismo si lleva más de un año sin acudir a revisión.
- Proporciónale información completa sobre los riesgos asociados al uso de valproato durante el embarazo y asegúrese de que la entiende.
- Asegúrese de que entiende la importancia de evitar el embarazo mientras se encuentre en tratamiento con valproato y aconséjele sobre los métodos anticonceptivos eficaces.
- Derive a su paciente al especialista que inició el tratamiento cuando le comunique que se ha quedado embarazada, piensa que puede estar embarazada o planea un embarazo. Infórmele de la necesidad de seguir con el tratamiento hasta que vea a su especialista. Si desea quedarse embarazada, ha de continuar usando métodos anticonceptivos hasta dicha visita.
- Asegúrese de que la paciente ha recibido una copia de la **Guía para la Paciente** y recuérdale que también puede encontrarla en <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do?prActiv1=%25VALPROATO%25>

3.3. ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA

1. Aconseje a la paciente sobre los métodos anticonceptivos más adecuados para ella y la importancia de evitar el embarazo si está en tratamiento con valproato. Recuérdale la necesidad de utilizarlos hasta que consulte con el médico que inició el tratamiento si se está planeando un embarazo.

2. Proporciónele información completa sobre los riesgos asociados al uso de valproato durante el embarazo y asegúrese de que la entienda.
3. Derive a su paciente al especialista que inició el tratamiento con valproato en cuanto la mujer tenga su primera menarquía para que valore la necesidad de continuar el tratamiento.
4. En caso de mujeres con capacidad para concebir que están planeando un embarazo, el suplemento con folatos antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga defectos congénitos o malformaciones debido a la exposición a valproato¹¹.
5. Derive a la paciente al especialista que inició el tratamiento cuando le comunique que se ha quedado embarazada o planea un embarazo. Recuérdele la necesidad de continuar su tratamiento hasta hablar con el especialista.
6. En el caso de embarazo:
 - Realice un seguimiento prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural y de otras malformaciones.
 - Remita a la paciente y su pareja a un especialista con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

3.4. FARMACÉUTICO

1. Asegúrese de proporcionar la **Tarjeta de la paciente** cada vez que dispense valproato y de que la paciente entienda su contenido.
2. Dígale que la conserve.
3. Recuérdele la importancia de leer detenidamente el prospecto y de acudir a su médico en caso de que le surjan dudas.
4. Asegúrese de que su paciente ha recibido la Guía de la paciente y recuérdele que también la puede encontrar en <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
5. Aconseje a su paciente no interrumpir el tratamiento con valproato y ponerse en contacto con su médico urgentemente cuando esté planeando un embarazo o en caso de sospecha de embarazo.
6. Recuérdele la necesidad de visitar a su médico al menos una vez al año.

4. Interrupción del tratamiento con valproato y cambio a otro tratamiento

Pacientes con trastorno bipolar

Valproato está contraindicado durante el embarazo, por lo que en caso de que este ocurra, debe interrumpirse el tratamiento y cambiar a otra alternativa terapéutica.

Valproato está contraindicado en mujeres con capacidad para concebir a menos que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (véase la Sección 2 de esta guía).

Si una mujer está planeando quedarse embarazada, el médico prescriptor debe cambiar su tratamiento. El cambio debe realizarse antes de interrumpir el método anticonceptivo.

No se dispone de recomendaciones específicas sobre las pautas de retirada de valproato y sustitución de este por otra alternativa terapéutica, por lo que esta debe basarse en la experiencia clínica y la evaluación de cada paciente. No obstante se recomienda disminuir progresivamente la dosis ya que esto reduce el riesgo de recaída¹². La sustitución se acelerará en caso de que la mujer presente un episodio maníaco agudo¹³.

Pacientes con epilepsia

Valproato está contraindicado en el embarazo a menos que no exista otra opción terapéutica adecuada.

Valproato está contraindicado en mujeres con capacidad para concebir a menos que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (véase la Sección 2 de esta guía).

Si una mujer está planeando quedarse embarazada, el neurólogo debe de contemplar otras opciones de tratamiento. Debe hacerse todo lo posible para cambiar a otra opción de tratamiento antes de interrumpir el método anticonceptivo.

La sustitución del tratamiento se realizará de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes. En el momento de la realización de este documento, dichas guías¹⁴ indican que "El cambio de valproato a otro tratamiento suele producirse durante al menos 2-3 meses. El nuevo fármaco normalmente se introduce de forma gradual como complemento de valproato. Puede ser necesario hasta un periodo máximo de 6 semanas para alcanzar una dosis potencialmente eficaz del nuevo tratamiento; a partir de entonces, se puede intentar retirar valproato de forma gradual".

Si, a pesar de los riesgos conocidos de valproato durante el embarazo y tras una detenida consideración de un tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada (o una mujer que está planeando quedarse embarazada) debe recibir valproato para la epilepsia, debe conocer lo siguiente:

- No existe ningún umbral de dosis que se considere exento de riesgo. Sin embargo, el riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo es mayor en dosis más altas.
- Use la dosis eficaz más baja y divida la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas que se tomarán a lo largo del día.
- El uso de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones para evitar picos de concentraciones plasmáticas.
- Todas las pacientes con una exposición a valproato en el embarazo y sus parejas deben ser remitidos a un especialista con experiencia en teratología.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/directorio-de-centros-autonomicos-del-sistema-espanol-de-medicamentos-de-uso-humano-sefv-h/>) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Bibliografía

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
3. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, *et al.* In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
4. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, *et al.* Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia.* 2010;51(10):2058-65.
5. Cummings, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011;96:643-7.
6. Meador K, *et al.* Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM.* 2009;360(16):1597-605.
7. Thomas S.V, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour.* 2008(13):229-36.
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-52.
9. Christensen J, *et al.* Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA.* 2013;309(16):1696-703.
10. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1):e186606
11. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(8):803-7.
12. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry.* 2015;49(12):1-185.
13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate. MA/679681/2017.
14. Torbjorn Tomson, *et al.* Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia.* 2015;56(7):1006-19; doi: 10.1111/epi.13021 (accessible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.13021>)

