

## GUÍA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

### Información sobre los riesgos del uso de valproato en pacientes mujeres y mujeres embarazadas. Los anticonceptivos y prevención del embarazo

Lea este folleto detenidamente antes de prescribir valproato a sus pacientes mujeres

Este folleto es una medida de minimización del riesgo que forma parte del Programa de Prevención de Embarazos del valproato destinado a minimizar la exposición de la paciente embarazada durante el tratamiento con valproato.

Se recomienda que las mujeres embarazadas que toman valproato se inscriban en un registro que capture el uso de medicamentos antiepilépticos durante el embarazo u algún otro ejercicio de recopilación de datos similar a nivel nacional

Para mayor información, puede contactarnos a nuestro correo de Información médica: [infomed.pac@sanofi.com](mailto:infomed.pac@sanofi.com)

Para el reporte de eventos adversos, contactarnos al correo de Farmacovigilancia: [drugs.camwi@sanofi.com](mailto:drugs.camwi@sanofi.com)

## CONTENIDO

### Propósito de esta Guía

### Resumen ejecutivo

- 1. Información sobre malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.**
  - Malformaciones congénitas
  - Trastornos del Desarrollo
- 2. El papel de los diferentes Profesionales de la Salud (HCP)**
- 3. Condiciones para la prescripción de valproato: programa de prevención de embarazos**
- 4. Tratamiento con valproato para pacientes mujeres**
  - Pacientes mujeres — primera prescripción
  - Mujeres en edad fértil que no están planeando quedar embarazadas
  - Mujeres en edad fértil que están planeando quedar embarazadas
  - Mujeres con un embarazo no planeado
- 5. Cambio o discontinuación del valproato**
  - Pacientes con trastorno bipolar
  - Pacientes con epilepsia

## PROPÓSITO DE ESTA GUÍA

Esta Guía para Profesionales de la Salud (HCP) es una herramienta educativa que forma parte del **Programa de Prevención del Embarazo de valproato**, que se dirige tanto a los profesionales de la salud como a las pacientes.

Su objetivo es proporcionar información sobre los riesgos teratogénicos asociados con el uso de valproato durante el embarazo, las acciones necesarias para minimizar los riesgos para sus pacientes y asegurar que su paciente tenga un nivel adecuado de comprensión del riesgo.

Proporciona información actualizada sobre los riesgos de **malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico** en niños expuestos a valproato durante el embarazo.

La naturaleza de los riesgos para los niños expuestos al valproato durante el embarazo es la misma, independientemente de la indicación para la cual se haya prescrito el valproato. Por lo tanto, las medidas de minimización de riesgos descritas en esta Guía se aplican al uso de valproato sin importar la indicación.

Los HCP objetivo de esta Guía incluyen pero no se limitan a: Especialista involucrado en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar, médicos generales, ginecólogos/obstetras, parteras, enfermeras y farmacéuticos

Las herramientas educativas de valproato desarrolladas específicamente para niñas y mujeres en edad fértil tratadas con valproato comprenden:

- Guía de la Paciente
- Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual, y
- Tarjeta de la Paciente.

Utilice este folleto junto con la Guía de la Paciente.

Debe entregar una copia de la **Guía de la Paciente** a todas sus pacientes tratadas con valproato: niñas y mujeres en edad fértil (o sus padres/tutores legales o cuidadores de pacientes menores de edad o sin la capacidad de tomar una decisión informada).

Debe usar el **Formulario de Reconocimiento Anual de Riesgos** y documentar adecuadamente dicho uso, al inicio del tratamiento con valproato, durante cada evaluación anual del tratamiento con valproato por parte del especialista, y en el caso de algún embarazo que pueda ocurrir durante el tratamiento.

Debe entregar la **Tarjeta de la Paciente** a sus pacientes mujeres cada vez que se administre el valproato.

Para las pacientes menores de edad o sin la capacidad de tomar una decisión informada, proporcione la información y el asesoramiento sobre métodos anticonceptivos eficaces y sobre el uso de valproato durante el embarazo a sus padres/tutores legales/cuidadores y Asegurar de que entiendan claramente el contenido.

Por favor, lea la versión más actualizada del Resumen de las Características de Producto antes de prescribir valproato.

## RESUMEN EJECUTIVO

El valproato contiene ácido valproico que, cuando se administra durante el embarazo, se asocia con un:

- Mayor riesgo de malformaciones congénitas
- Mayor riesgo de trastornos del desarrollo.

### **ESPECIALISTAS Y MÉDICOS GENERALES\*:**

El valproato se puede iniciar en las niñas solo si otros tratamientos son ineficaces o no son tolerados.

El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato. El tratamiento con valproato no debe iniciarse en mujeres en edad fértil sin un resultado de prueba de embarazo negativo (es decir, prueba de embarazo en sangre) confirmado por un proveedor de atención médica, para descartar el uso no deseado en el embarazo.

Si decide tratar a alguna niña, adolescente o mujer en edad fértil con valproato, el tratamiento deberá revisar periódicamente, por lo menos una vez al año.

### **Pacientes mujeres – primera prescripción**

1. Iniciar valproato solo si no hay un tratamiento alternativo adecuado,
2. Explique a su paciente los riesgos relacionados con el valproato cuando se usa durante el embarazo,
3. Explique a su paciente que el uso de anticonceptivos eficaces sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato es obligatorio,
4. Dígale a su paciente que se comunique con usted de inmediato si cree que puede estar embarazada o si queda embarazada.

### **Mujeres en edad fértil – que no planean quedar embarazadas**

1. Reevaluar en cada visita si el tratamiento con valproato sigue siendo apropiado para su paciente,
2. Recordar a la paciente en cada visita los riesgos relacionados con el valproato cuando se usa durante el embarazo,
3. Recordar a su paciente en cada visita que el uso de anticonceptivos sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato es obligatorio,
4. Recordar a su paciente en cada visita que se comunique con usted de inmediato si piensa que puede estar embarazada o si queda embarazada.

### **Mujeres en edad fértil - planeando quedar embarazadas**

1. Recordar a su paciente los riesgos relacionados con el valproato cuando se usa en el embarazo,
2. Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otro tratamiento alterno si es adecuado para su paciente (consulte la sección 5 de esta Guía).
3. Recordar a su paciente que el cambio lleva tiempo,
4. Explique a su paciente que los anticonceptivos solo deben interrumpirse después de que cese el valproato por completo.

### **Mujeres con embarazo no planeado.**

1. Solicite una consulta urgente con su paciente,
2. Explique por qué debe continuar con su tratamiento hasta la fecha de la cita,
3. Asegurar de que su paciente y su pareja hayan comprendido los riesgos relacionados con el valproato y refiéralos a un especialista para recibir asesoría adicional,
4. Interrumpa el tratamiento con valproato y cambie a otro tratamiento alterno si es adecuado para su paciente (consulte la sección 5 de esta Guía).

### **GINECÓLOGOS/OBSTETRAS, PARTERAS, ENFERMERAS\***

1. Proporcionar asesoría sobre métodos anticonceptivos y planificación del embarazo,
2. Proporcionar información sobre los riesgos de usar valproato durante el embarazo,
3. Cuando una paciente haga una consulta sobre el embarazo, refiera a la paciente y su pareja a un especialista con experiencia para su evaluación y

asesoramiento sobre el embarazo expuesto.

**FARMACÉUTICOS \*:**

1. Asegurar de que se proporcione la tarjeta de la Paciente cada vez que se administre valproato y que la paciente entienda su contenido,
2. Recordar a la paciente sobre los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de un método anticonceptivo eficaz,
3. Aconsejar a la paciente que no suspenda el valproato y que se ponga en contacto con su médico con urgencia cuando planifique un embarazo o en caso de sospecha de embarazo.

\* Se pueden encontrar más detalles en la sección 2 de esta Guía.

## 1. INFORMACIÓN SOBRE MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y SOBRE TRASTORNOS DEL DESARROLLO

El valproato contiene ácido valproico, un ingrediente activo con efectos teratogénicos conocidos que pueden provocar malformaciones congénitas. Los datos disponibles también muestran que la exposición en el útero al valproato puede asociarse con un mayor riesgo de trastornos del desarrollo. Estos riesgos se describen brevemente a continuación.

### 1. MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Los datos derivados de dos metaanálisis (incluidos los registros y los estudios de cohortes) han demostrado que 10.73% (95% Intervalo de confianza: 8.16-13.29%) de 1 a 10.93% (95% de intervalo de confianza: 8.91-13.13%)<sup>2</sup> de hijos de mujeres epilépticas expuestas a la monoterapia con valproato durante el embarazo sufren malformaciones congénitas.). Esto representa un mayor riesgo de malformaciones mayores comparado con la población general, para quienes el riesgo es igual a aproximadamente el 2-3%<sup>1</sup>. Los datos disponibles muestran que el riesgo depende de la dosis. El riesgo es mayor en dosis más altas (por encima de 1 g por día). No se puede establecer una dosis de umbral por debajo de la cual no exista riesgo en base en los datos disponibles.

Los tipos más comunes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio y paladar hendidos, craneostenosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a diversos sistemas corporales.

### 2. TRASTORNOS DEL DESARROLLO

La exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece depender de la dosis, pero no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista ningún riesgo según los datos disponibles. El período gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de un riesgo sin importar de cuándo ocurra la exposición durante el embarazo.

Los estudios<sup>3-6</sup> en niños preescolares muestran que hasta un 30-40% de los niños con antecedentes de exposición al valproato en el útero experimentan retrasos en su desarrollo temprano, tales como hablar y caminar más adelante, habilidades intelectuales más bajas, habilidades de lenguaje deficientes (hablar y comprender) y problemas de memoria.

El cociente de inteligencia (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición al valproato en el útero fue en promedio 7-10 puntos más bajo que los niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos<sup>7</sup>. Aunque no se puede descartar el papel de los factores de confusión, existen evidencias en niños expuestos al valproato de que el riesgo de deterioro intelectual puede ser independiente del CI materno.

Los datos sobre los resultados de largo plazo son limitados.

Los datos disponibles muestran que los niños con antecedentes de exposición al valproato en el útero tienen un mayor riesgo de trastorno del espectro autista

(aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces) en comparación con la población general del estudio<sup>8</sup>.

Datos limitados sugieren que los niños con antecedentes de exposición al valproato en el útero pueden tener más probabilidades de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)<sup>9</sup>.

## EL PAPEL DE LOS DIFERENTES HCP\*

### ESPECIALISTA:

- Diagnóstico
- Resultado del inicio del tratamiento después de la prueba de embarazo negativa (es decir, prueba de embarazo en sangre)
- Explicar los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico cuando se usa valproato durante el embarazo y asegurar que la paciente lo entienda.
- Proporcionar a la Guía de la Paciente
- Proporcionar asesoramiento sobre anticonceptivos eficaces y prevención del embarazo.
- Revisión anual del tratamiento y revisión de tratamiento ad-hoc según sea necesario
- Cambio y discontinuación
- Complete y firme el Formulario de Reconocimiento Anual de Riesgo con su paciente, en:
  - tratamiento de inicio,
  - cada visita anual,
  - cuando un paciente consulta sobre un embarazo planeado o no planeado
- En caso de embarazo expuesto, consulte con un especialista para darle seguimiento al embarazo y con un especialista con experiencia la evaluación y asesoramiento sobre el embarazo expuesto.

### MÉDICO GENERAL:

- Referir a la paciente al especialista que corresponda para confirmar el diagnóstico de epilepsia o trastorno bipolar e iniciar el tratamiento
- Asegurar la continuación del tratamiento adecuado
- Recordar a la paciente su visita anual con el especialista
- Proporcionar información completa sobre los riesgos de usar valproato durante el embarazo y garantizar que la paciente entienda
- Proporcionar asesoramiento sobre el uso eficaz de anticonceptivos y la prevención del embarazo
- Enviar a la paciente a su especialista cuando haga la consulta sobre embarazo
- Referir a la paciente a su especialista para el cambio y la interrupción o si su condición empeora
- Proporcionar la Guía de la Paciente

### **GINECÓLOGO/OBSTETRA; PARTERA; ENFERMERA**

- Proporcionar asesoramiento sobre un método anticonceptivo eficaz y asesoramiento sobre la prevención del embarazo.
- Proporcionar información completa sobre los riesgos de usar valproato durante el embarazo y garantizar que la paciente lo entienda
- Referir a la paciente a su especialista cuando una paciente haga la consulta sobre embarazo

### **FARMACÉUTICO:**

- Asegurar de que se proporcione la tarjeta de la paciente cada vez que se administre valproato y que la paciente entienda su contenido
  - Recordar a la paciente los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de un método anticonceptivo eficaz.
  - Asegurar de que la paciente recibió la Guía de la paciente
  - Aconsejar a la paciente que no deje de tomar el medicamento valproato y que se ponga en contacto con su médico de forma urgente cuando planea o en caso de que sospeche que está embarazada
  - Dispensar el valproato en su empaque original con una advertencia externa.
- \* Ver también las recomendaciones en la sección 4 de esta Guía.

## **3- CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN DE VALPROATO: PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL EMBARAZO**

El valproato es un tratamiento eficaz para la epilepsia y el trastorno bipolar.

En niñas y mujeres en edad fértil, el valproato debe ser iniciado y supervisado por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.

El valproato no debe usarse en niñas y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos no sean efectivos o no se toleren.

El valproato puede iniciarse en **niñas y mujeres en edad fértil** solo si se cumplen las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo de valproato (que se describen a continuación).

### **Condiciones del Programa de Prevención de Embarazo**

El prescriptor debe asegurar de que:

- Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso, discutir las opciones terapéuticas y asegurar su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizar los riesgos.
- El potencial de embarazo se evalúa para todas las pacientes mujeres.
- La paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a valproato en el útero.



- La paciente entienda la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- Aconsejar a la paciente sobre los métodos anticonceptivos, y que la paciente sea capaz de cumplir con la necesidad de usar un anticonceptivo eficaz\*, sin interrupción durante toda la duración del tratamiento con valproato.
- La paciente entienda la necesidad de una revisión regular (por lo menos anual) del tratamiento por parte de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o trastornos bipolares.
- La paciente entienda la necesidad de consultar a su médico tan pronto como esté planeando un embarazo para asegurar una evaluación oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternas antes de la concepción y antes de que se descontinúe el método anticonceptivo.
- La paciente entienda la necesidad de consultar urgentemente con su médico en caso de embarazo.
- La paciente recibió la Guía de la Paciente.
- La paciente ha reconocido que entendió los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de valproato (Formulario anual de confirmación de riesgo).

Estas condiciones también afectan a las mujeres que actualmente no son sexualmente activas a menos que la persona que prescribe considere que existen razones convincentes para indiquen que no existe riesgo de embarazo.

\* Se debe usar por lo menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma de anticonceptivo que sea un dispositivo o implante intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias que incluyan un método de barrera. Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, al elegir el método anticonceptivo se debe de involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

## 4- TRATAMIENTO DE PACIENTES MUJERES CON VALPROATO

### A. PACIENTE MUJER – PRIMERA PRESCRIPCIÓN

Esto es lo que debe hacer si, después de la evaluación médica, está considerando prescribir valproato a su paciente por primera vez. Usted deberá:

#### Primero

- 1. Confirmar que el tratamiento con valproato es apropiado para su paciente**
  1. Debe haber confirmado que otros tratamientos no son efectivos o no tolerados.
- 2. Explicar y asegurar de que su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador hayan entendido perfectamente lo siguiente:**
  - Antes de la primera receta, se debe excluir un embarazo a través de un resultado negativo de la prueba de embarazo (es decir, una prueba de embarazo en sangre), y posteriormente si es necesario

- Los riesgos para el embarazo asociados con la condición subyacente
- Los riesgos específicos relacionados con el valproato cuando se usa durante un embarazo
- La necesidad de cumplir con un anticonceptivo eficaz, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con valproato para evitar un embarazo no planificado.
- La necesidad de una revisión periódica (por lo menos anual) del tratamiento de la paciente por parte de un especialista
- La necesidad de consultar urgentemente con su médico en caso de embarazo.

### **3. Recomendaciones cuando se prescribe valproato a niñas:**

- Evaluar cuál sería momento más adecuado para brindar asesoramiento sobre anticoncepción y prevención del embarazo (refiera a su paciente con un especialista para que la asesore si es necesario)
- Explicar el riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico a los padres/tutor legal/cuidador (y a la niña, según su edad)
- Explicar a los padres/tutores legales/cuidadores (y a la niña dependiendo de su edad) la importancia de contactar a un especialista tan pronto como la niña tratada con valproato experimente menarquia.
- Reevaluar la necesidad de la terapia con valproato por lo menos una vez al año y considere opciones alternas de tratamiento en niñas que han tenido menarquia.
- Evaluar todas las opciones para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen la edad adulta.

**En segundo lugar, debe darle a su paciente información adicional.**

### **4. Prescriptores: entregar una copia de la Guía de la Paciente a su paciente o a sus padres/tutor legal/cuidadores**

### **5. Farmacéuticos:**

- Asegurar la entrega de la Tarjeta de la Paciente cada vez que se administre valproato y que la paciente entienda su contenido
- Decir a la paciente que guarde la Tarjeta de la Paciente
- Reforzar los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de una anticoncepción efectiva
- Asegurar de que la paciente recibió la Guía de la Paciente
- Aconsejar a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que se comuniquen de inmediato con su médico cuando planeen un embarazo o en caso de sospecha de embarazo
- Dispensar el Valproato en el empaque original con una advertencia externa.

**Finalmente**

### **6. Para el Especialista:**

- Completar y firmar el Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual con su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador:

- Este formulario es para asegurar que su paciente haya entendido completamente los riesgos y las recomendaciones asociadas con el uso de valproato durante el embarazo.
- Mantener una copia del Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual firmado en los registros médicos de la paciente (si es posible, una copia electrónica) y entregar una copia a la paciente o a sus padres/tutor legal/cuidador.

**7. Hacer un plan de revisar la necesidad de tratamiento cuando su paciente planea quedar embarazada o cuando pueda quedar embarazada.**

## **B. MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE NO ESTÁN PLANEANDO QUEDAR EMABARAZADAS**

Esto es lo que debe hacer si, después de la evaluación médica, está considerando renovar una receta de valproato para su paciente. Deberá:

### **Primero**

#### **1. Confirmar que el tratamiento con valproato es apropiado para su paciente**

- Debe confirmar que otros tratamientos no son efectivos o no tolerados.
- Asegurar la revisión regular (por lo menos anual) del tratamiento.

#### **2. Explicar y asegurar de que su paciente entienda**

- Los riesgos para el embarazo que están asociados con la condición subyacente
- 2. Los riesgos relacionados con el valproato cuando se utiliza durante el embarazo.
- 3. La necesidad de cumplir con un método anticonceptivo eficaz ininterrumpido durante toda la duración del tratamiento con valproato para evitar un embarazo no planeado, y considerar una prueba de embarazo (prueba de embarazo en sangre), si es necesario
- La necesidad de consultar urgentemente con su médico en caso de embarazo.
- La necesidad de una revisión regular (por lo menos anual) del tratamiento.

#### **3. Revisar los métodos anticonceptivos y orientar según sea necesario el consejo previo sobre anticonceptivos.**

**En segundo lugar debe darle a su paciente información adicional:**

#### **4. Prescriptores: entregar una copia de la Guía de la Paciente a su paciente o a sus padres/tutor legal/cuidador**

#### **5. Farmacéuticos:**

- Asegurar que la paciente reciba la Tarjeta de la Paciente cada vez que se administre valproato y que entienda su contenido
- Decir a la paciente que guarde su Tarjeta de la Paciente
- Reforzar los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de anticonceptivos eficaces
- Asegurar de que la paciente recibió la Guía de la Paciente
- Aconsejar a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que se comuniquen de inmediato con su médico cuando planeen un embarazo o en caso de sospecha de embarazo
- Dispensar el Valproato en el empaque original con una advertencia externa.

### **Finalmente**

#### **6. Para el Especialista:**

- Completar y firmar el Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual con su

paciente o sus padres/tutor legal/cuidador:

- Este formulario es para asegurar que su paciente haya entendido completamente los riesgos y las recomendaciones asociadas con el uso de valproato durante el embarazo.
- Mantenga una copia del Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual firmado en los registros médicos de la paciente (si es posible, una copia electrónica) y entregar una copia a la paciente o a sus padres/tutor legal/cuidador.

**7. Hacer un plan para revisar la necesidad de tratamiento cuando su paciente planea quedar embarazada.**

## **C. MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE PLANEAN QUEDAR EMBARAZADAS**

### **Primero**

**1. Recordar y asegurar de que su paciente entienda los riesgos de defectos de nacimiento y trastornos del desarrollo**

- Informar a su paciente que estos pueden ser muy debilitantes al tomar valproato durante el embarazo
- El suplemento con folato 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 los defectos de nacimiento o malformaciones debidas a la exposición al valproato<sup>10</sup>
- Pero también informar a su paciente sobre los riesgos de convulsiones no tratadas o trastorno bipolar.

**2. Cambiar y suspender el valproato a otra alternativa terapéutica si es la apropiada:**

- Consultar la sección 5 de esta guía sobre cómo cambiar o interrumpir el valproato
- Informar a su paciente que no suspenda el método anticonceptivo hasta que se logre el cambio

**Los Médicos Generales deben referir a su paciente al especialista para cambiar y suspender el tratamiento.**

**3. Referir a su paciente a un especialista para asesoramiento sobre anticonceptivos.**

**4. Indicar a su paciente que consulte con su médico de cabecera y especialista tan pronto como sospeche o confirme que está embarazada.**

- Esto es para comenzar el seguimiento apropiado del embarazo
- Esto incluye el seguimiento prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones
- Cuando una paciente haga la consulta por un embarazo, refiera a la paciente

y su pareja a un especialista con Obstetricia MaternoFetal para su evaluación y asesoramiento sobre el embarazo expuesto.

**En segundo lugar, debe proporcionar a su paciente información adicional:**

**5. Prescriptores: entregar una copia de la Guía de la Paciente a su paciente o a sus padres/tutor legal/cuidador.**

**6. Farmacéuticos:**

- Asegurar la entrega de la Tarjeta de la Paciente cada vez que se administre valproato y que la paciente entienda su contenido
- Informar a la paciente que guarde su Tarjeta de la Paciente
- Reforzar los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de una anticoncepción efectiva
- Asegurar de que la paciente recibió la Guía de la Paciente
- Aconsejar a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que se comuniquen de inmediato con su médico cuando planeen un embarazo o en caso de sospecha de embarazo
- Dispensar el Valproato en el empaque original con una advertencia externa.

**Finalmente**

**7. Para el Especialista:**

- Completar y firmar el Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual con su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador:
  - Este formulario es para asegurar que su paciente haya entendido completamente los riesgos y las recomendaciones asociadas con el uso de valproato durante el embarazo.
  - Mantener una copia del Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual firmado en los registros médicos de la paciente (si es posible, una copia electrónica) y entregar una copia a la paciente o a sus padres/tutor legal/cuidador.

## D. MUJERES CON UN EMBARAZO NO PLANEADO

### Primero

- 1. Organizar una consulta urgente con su paciente para reevaluar su tratamiento lo antes posible**
- 2. Explicar por qué deber continuar su tratamiento hasta su próxima consulta**
  - A menos que pueda dar otros consejos basados en su evaluación de la situación.
- 3. Cambiar y suspender a otras terapias alternas de ser apropiado**
  - Consultar la sección 5 de esta guía sobre cómo cambiar o interrumpir el valproato.
- 4. Asegurar de que su paciente:**
  - Entendió completamente los riesgos relacionados con el valproato y,
  - Considerar la posibilidad de asesoramiento adicional.
- 5. Iniciar un seguimiento prenatal especializado.**
  - Esto es para iniciar el seguimiento apropiado del embarazo.
  - Esto incluye el seguimiento prenatal para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones
  - La paciente y su pareja deben ser remitidos a un especialista con experiencia para su evaluación y asesoramiento sobre el embarazo expuesto.
- 6. Los Médicos Generales deben referir a su paciente al especialista para cambiar y suspender el tratamiento**

### En segundo lugar, debe proporcionar a su paciente información adicional:

- 7. Prescriptores:** entregar una copia de la Guía de la Paciente a su paciente o a sus padres/tutor legal / cuidador
- 8. Farmacéuticos:**
  - Asegurar la entrega de la Tarjeta de la Paciente cada vez que se administre valproato y que la paciente entienda su contenido
  - Informar a la paciente que guarde su Tarjeta de la Paciente
  - Reforzar los mensajes de seguridad, incluida la necesidad de una anticoncepción efectiva
  - Asegurar de que la paciente recibió la Guía de la Paciente
  - Aconsejar a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con valproato y que se comuniquen de inmediato con su médico cuando planeen un embarazo o en caso de sospecha de embarazo
  - Dispensar el Valproato en el empaque original con una advertencia externa.

### Finalmente

- 9. Para el Especialista:**

- Completar y firmar el Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual con su paciente o sus padres/tutor legal/cuidador:
  - Este formulario es para asegurar que su paciente haya entendido completamente los riesgos y las recomendaciones asociadas con el uso de valproato durante el embarazo.
  - Mantener una copia del Formulario de Reconocimiento de Riesgo Anual firmado en los registros médicos de la paciente (si es posible, una copia electrónica) y entregar una copia a la paciente o a sus padres/tutor legal/cuidador.

## 5. CAMBIAR O DESCONTINUAR EL VALPROATO

### Pacientes con trastorno bipolar

El valproato está contraindicado durante el embarazo.

El valproato está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones del programa de prevención del embarazo (consultar la sección 3 de esta Guía).

Si una mujer planea quedar embarazada, el prescriptor debe cambiar a la paciente a otro tratamiento. El cambio se debe lograr antes de la concepción y antes de que se descontinúe la anticoncepción.

Si una mujer queda embarazada, el tratamiento con valproato debe cambiarse y suspenderse a otro tratamiento.

### Consideraciones generales para pacientes con trastorno bipolar:

“Si se retiran los estabilizadores del estado de ánimo, se recomienda que la dosis se reduzca lentamente, ya que esto reduce el riesgo de recaída.”<sup>11</sup>

“Por lo tanto, el valproato debe suspenderse gradualmente durante unas pocas semanas para reducir la recurrencia temprana. En el caso de un episodio maníaco agudo en una mujer embarazada que toma valproato, se recomienda una disminución gradual cruzada mucho más rápida al titular la alternativa.”<sup>12</sup>

### Pacientes con epilepsia

El valproato está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado.

El valproato está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las condiciones del programa de prevención del embarazo (consultar la sección 3 de esta Guía).

Si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia debe reevaluar la terapia con valproato y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar al tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción.

Si una mujer queda embarazada con valproato, debe ser referida inmediatamente a un especialista para que considere opciones de tratamiento alternos.



### **Consideraciones generales para pacientes epilépticos:**

Emitido por el Grupo de Trabajo de la Comisión de Asuntos Europeos de la Liga Internacional contra la Epilepsia (CEA-ILAE) y la Academia Europea de Neurología (EAN):

- “El retiro de medicamentos generalmente se realiza gradualmente durante semanas o meses, lo que brinda la oportunidad de identificar la dosis mínima probable en caso de que ocurra una convulsión durante el retiro del medicamento”.
- “El cambio de valproato a un tratamiento alternativo comúnmente ocurrirá durante al menos 2-3 meses. La nueva medicación generalmente se introduce primero gradualmente como complemento del valproato. Esto puede llevar hasta 6 semanas para alcanzar una dosis potencialmente efectiva del nuevo tratamiento; a partir de entonces se puede intentar retirar gradualmente el valproato”.

Si, a pesar de los riesgos conocidos del valproato en el embarazo y después de una cuidadosa consideración de un tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales, una mujer embarazada (o una mujer que planea quedar embarazada) debe recibir valproato para la epilepsia:

- No hay un umbral de dosis considerado sin ningún riesgo. Sin embargo, el riesgo de defectos de nacimiento y trastornos del desarrollo es mayor con dosis mayores
- Usar la dosis efectiva más baja y dividir 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 de tratamiento para evitar altas concentraciones plasmáticas máximas
- Todas las pacientes con un embarazo expuesto a valproato y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en *para evaluación y asesoramiento sobre el embarazo expuesto*.

---

## Referencias

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. 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 October; 51(10):2058-65.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. 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 Mar; 12(3):244-52
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
9. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
10. 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 Aug;19(8):803-7.
11. 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, Vol. 49(12) 1-185.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017