



CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

NOTA INFORMATIVA 04-25

ACIDO VALPROICO Y SUS SALES: RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DEL ACIDO VALPROICO Y SUS SALES EN VARONES PARA EVITAR EL POSIBLE RIESGO DE TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN SUS HIJOS TRAS LA EXPOSICIÓN PATERNA

12 de febrero de 2025

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud y a la población en general las recomendaciones sobre el uso del ácido valproico y sus sales en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna.

El ácido valproico está indicado como monoterapia y terapia complementaria en el tratamiento de pacientes con convulsiones parciales complejas que ocurren de forma aislada o en asociación con otros tipos de convulsiones; para uso como terapia única y complementaria en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y como terapia complementaria en pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen crisis de ausencia, así como para el tratamiento de los episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y para la profilaxis de las migrañas.

El 10 de agosto del 2023, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, por sus siglas) publicó una nota informativa denominada “Valproato: evaluación de la exposición paterna y riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños”¹ comunicando los resultados preliminares del estudio observacional retrospectivo [EUPAS34201](#) realizado en varios registros de los países escandinavos (Dinamarca, Noruega y Suecia). Los datos sugerían un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas, cuyos padres fueron

¹ <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2023/NI-MUH-FV-08-2023-Valproato.pdf>



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 Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas) 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.

El 15 de enero del 2024, la AEMPS comunicó que la evaluación de estos datos 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).

Los trastornos del neurodesarrollo son problemas del desarrollo que comienzan en la primera infancia, como los trastornos del espectro autista, la discapacidad intelectual, los trastornos de la comunicación, los trastornos por déficit de atención/hiperactividad y los trastornos del movimiento.²

Por lo cual, el PRAC para minimizar o evitar este potencial riesgo, ha introducido nuevas recomendaciones 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 UE³.

El 24 de enero del 2024, el CMDh aprobó estas nuevas recomendaciones remitidas por el PRAC relacionado con pacientes masculinos en tratamiento con valproato, las cuales son para minimizar o evitar un potencial riesgo de aumento de trastornos del neurodesarrollo en niños

² <https://www.ema.europa.eu/en/news/precautionary-measures-address-potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines>

³ <https://www.aemps.gob.es/informa-en/recomendaciones-sobre-el-uso-de-valproato-en-varones-para-evitar-el-posible-riesgo-de-trastornos-del-neurodesarrollo-en-sus-hijos-tras-la-exposicion-paterna/?lang=en>



nacidos de hombres tratados con valproato durante los 3 meses anteriores a la concepción, por lo cual tras la adopción de las recomendaciones del PRAC por parte de la CMDh, estas medidas se aplicarán ahora en todos los Estados miembros en los que se autoricen medicamentos que contengan valproato.⁴

Dado lo anterior, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales de la salud:

- El tratamiento con valproato en pacientes masculinos debe ser iniciado y supervisado por un especialista en el tratamiento de la epilepsia, el trastorno bipolar o la migraña.
- Informar a los pacientes masculinos, que actualmente reciben tratamiento con valproato, sobre el riesgo potencial de trastornos del desarrollo neurológico en sus hijos concebidos durante el tratamiento o hasta tres meses después de interrumpirlo y considerar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado.
- Valorar con los pacientes masculinos la necesidad de implementar medidas anticonceptivas incluso para su pareja, mientras utilizan valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- Informar a los pacientes masculinos 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 particularmente importante si el paciente planea concebir un hijo y, en este caso, antes de suspender la anticoncepción.
- Aconsejar a los pacientes masculinos que no donen espermatozoides durante el tratamiento con valproato y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento.

Así mismo, se informa a los pacientes lo siguiente:

- 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.

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/news/precautionary-measures-address-potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines>



- El médico le informará de este riesgo potencial para los niños nacidos de padres que toman valproato.
- El médico podrá revisar periódicamente su tratamiento con valproato para considerar si sigue siendo el tratamiento más adecuado para usted y sopesar otras alternativas terapéuticas.
- El médico valorará 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.
- No done semen mientras esté tomando valproato y durante 3 meses después de suspenderlo.
- Comunique a su médico si está en tratamiento con valproato y está planificando tener un hijo o si su pareja se queda embarazada y usted estuvo usando valproato en los 3 meses previos a la concepción.
- No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

Expuesto lo anterior, el CNFV solicitará a los titulares de registro sanitario de todos los medicamentos que contienen Valproato la actualización de la monografía e inserto (si dispone del mismo) para describir esta nueva información de seguridad. Adicionalmente, se le recuerda que el 07 de junio del 2013 el Centro Nacional de Farmacovigilancia público la Alerta de Seguridad 04-13 sobre “Nuevas restricciones de uso para el Valproato”.⁵

Los medicamentos que se encuentran registrados en el país por el Ministerio de Salud y que contienen valproato como principio activo son los siguientes:

NOMBRE O MARCA DE PRODUCTO REGISTRADO	NÚMERO DE REGISTRO
VALPROATO DE SODIO 200 MG / ML	2101-CL-5639
SODIO VALPROATO 200 MG/ML	MET-24-00006
EPIVAL 500 MG TABLETAS CON CAPA ENTÉRICA	1007-AP-10455
EPIVAL 250 MG TABLETA CON CAPA ENTÉRICA	1007-AP-10456

⁵ <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/alertas-sanitarias/alertas-farmacovigilancia/alertas-farmacovigilancia-2013/573-14-junio-2013-nuevas-restricciones-sobre-el-uso-del-valproato/file>



EPIVAL ER 250 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	3201-9703
EPIVAL ER 500 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	3201-9705
EPIVAL ER 1000MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	M-BR-21-00198
DEPAKENE JARABE	1007-AP-10573
ATEMPERATOR LP	1007-APU-9787
DIPLEXIL R 250 MG TABLETAS RECUBIERTAS ENTERICAS	4131-XT-9741
DIPLEXIL R 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS ENTERICAS	4131XT-9742
DEPACON 500MG/5ML	2103-AP-2650
APO DIVALPROEX	1003-AD-9842
VALPAKINE 500 MG/ML	4113-AQS-7597
VALPAKINE 200 MG/ML	4116-AQS-9747

Fuente: Consulta realizada en plataforma Regístrelo el 09/01/2025.

Finalmente, el CNFV recuerda **la importancia y el deber de reportar** cualquier sospecha de reacción adversa a medicamentos, ya sea a través del Sistema de Notificación en Línea llamado Noti-FACEDRA, mediante el siguiente link: <https://www.notificacentroamerica.net> o mediante el envío de la Tarjeta Amarilla (formato digital disponible en <http://www.ministeriodesalud.go.cr>) al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ubicado en el Ministerio de Salud, San José, Distrito Hospital Calle 16, Avenidas 6 y 8, Cuarto piso del Edificio Norte.

Dr. Bernny Villarreal Cortés
Director General
Dirección General de Salud



JRS

V.B.-Solicitado por: Dr. Ignacio
Calderón Arroyo