



bg

“Depakine, el escándalo. No podía callarme”

Marine Martin tiene 44 años. Tiene epilepsia. Desde pequeña tomaba ácido valproico. Tiene dos hijos. En **1998**, antes de su primer embarazo, preguntó a su neurólogo, a su médico de familia y a su ginecólogo si el tratamiento podía ser un problema. Todos le dijeron que no, excepto que había un riesgo de 1% de espina bífida. Siguió tomando el ácido valproico durante todo el embarazo, con ecografías de seguimiento; la hija nació sin espina bífida.

Cuando la Sra. Martin tuvo su segundo hijo, en **2002**, justo al nacer le dijeron que tenía hipospadias. Desde los primeros días no dormía, y pasaba largos ratos gritando. A los seis meses era evidente que tenía un retraso de desarrollo neurológico. A los 3 años le concedieron discapacidad de 80%; no hablaba, se ensuciaba, caminaba con dificultad y se caía a menudo, no coordinaba los movimientos de las manos. La vida era un rosario de visitas a médicos y rehabilitadores varios, tres por semana o más. (Incluso un médico le prescribió metilfenidato para mejorar la atención). La vida de toda la familia estaba pendiente de las atenciones rehabilitadoras y del apoyo escolar y doméstico.

Siempre que preguntaba a los médicos si la enfermedad del hijo podía haber sido causada por el ácido valproico, le decían que no... Hasta que un día descubrió que su hija mayor también tenía dispraxia y signos de autismo.

En **2009**, cuando el niño tenía seis años, una tarde en casa hizo un descubrimiento inesperado navegando por internet. En lugar de buscar por “autismo”, como solía hacer, usó los términos “medicamentos”, “peligrosos” y “embarazo”. Le apareció el Centro CRAT (lecrat.fr), el cual informaba en su página principal que los principales causantes de malformaciones son la isotretinoína y el ácido valproico. Allí mismo aprendió que

el ácido valproico puede causar hipospadias, trastornos del comportamiento, apraxia, autismo y afectación otorrinolaringológica.

“Lloro. Soy incapaz de levantarme, de separarme del ordenador. A medida que navego por estas páginas, crecen las lágrimas que resbalan por mis mejillas... Nado en plena incredulidad. De tan violento que es el descubrimiento...”

...¿Por qué ninguno de los especialistas con quienes me he cruzado en mis recorridos sanitarios me ha citado la posible relación? ¿Por qué? ¿Por qué? ¿Por qué?...

...Acabo entrando en un sitio internet inglés. Y entonces recibo el mazazo: el niño de la fotografía es idéntico a mi hijo. Trazo por trazo. “Es mi hijo”, me digo, sonada. Desfilan otras imágenes de niños: todos parecen primos, todos se parecen a mi hijo. Estos niños con el labio superior fino y la nariz aplastada han sido todos intoxicados por el Depakine... Se le llama “embriopatía por valproato”, o también “síndrome del anticonvulsivante”... No sabré nunca qué cara habría tenido mi hijo. Se la han robado, le han robado la identidad... ¿Soy la única a quien mis médicos no avisaron?”

El sitio internet era el de l’*Organization for Anti-Convulsant Syndrome* (OACS) del Reino Unido, que había sido fundada por padres de afectados... ¡10 años antes! (<https://www.oacscharity.org/>).

“*Dépakine, el escándalo*”¹ describe el combate de una madre para hallar las respuestas que no le daban sus médicos, y para difundir el conocimiento del problema a otras familias afectadas. Un combate tenaz: fundó la asociación de víctimas APESAC (www.apesac.org), buscó



un abogado apropiado, y movilizó los medios de comunicación. A pesar de las resistencias y la lentitud judiciales, promovió y presentó la primera demanda colectiva en Francia contra la compañía Sanofi. En **2016** consiguió que el Parlamento francés votara, por unanimidad, una ley de compensación de las víctimas de la embriopatía por Depakine, compensación garantizada por el estado pero pagada por la compañía. A pesar de la actitud pasiva de la agencia reguladora francesa (ANSM) y la EMA, finalmente consiguió que esta última organizara una sesión del Comité de Farmacovigilancia (PRAC) en junio de **2014**, y una sesión pública en **2017**.

Los riesgos del ácido valproico para el embrión y el feto

Desde los años sesenta se sabe que en hijos de madres con epilepsia el riesgo de malformación congénita es más alto que en la población general. En 1979 ya se habían publicado 10 estudios que mostraban un riesgo de malformación más alto con valproato que con otros fármacos antiepilépticos. Dos metanálisis han concluido que de los diferentes fármacos antiepilépticos, el valproato es el asociado a una incidencia más alta de malformaciones somáticas, de 10,73%,² y 10,93%,³ respectivamente (en mujeres sanas es de 2,3%). Estas malformaciones son espina bífida, dismorfia facial, hendidura palatina y labio leporino, craneosinostosis, varias cardiopatías, atresia anorrectal y otras urogenitales (como hipospadias) y polidactilia.

Tal como informa el NHS británico,⁴ aparte del riesgo de malformaciones congénitas, el uso de ácido valproico durante la gestación aumenta el riesgo en el hijo de:

- menor capacidad intelectual,
- habilidades de lenguaje limitadas (para hablar y para comprender),
- problemas de memoria,
- trastornos del espectro autista,
- retraso en caminar y en hablar.

¿Desde cuándo se conocen los graves efectos sobre el retraso de desarrollo?

A finales de los ochenta se habían descrito series de casos de retraso de desarrollo en niños de madres tratadas con ácido valproico durante la gestación.

1987 En un estudio publicado como capítulo de libro, ya se describió una incidencia más alta de **afectación cognitiva** en hijos de madres que habían tomado valproato, comparado con otros antiepilépticos.⁵

1999 En un estudio se observó un riesgo de problemas del desarrollo neurológico 10 veces más alto en los hijos de mujeres que habían tomado valproato durante el embarazo, comparadas con las que habían tomado otros antiepilépticos.⁶

2000 En una serie consecutiva de niños con síndrome anticonvulsivo fetal y retraso del desarrollo, la mayoría habían estado expuestos a valproato (81%, 60% en monoterapia), y sólo un 7% a carbamacepina.⁷

2001 De 594 hijos de madres con epilepsia atendidas en un centro del Reino Unido, un 30% de los hijos de las que habían tomado valproato durante la gestación necesitaban **ayudas educativas especiales**, comparado con un 3,2% de los de las expuestas a carbamacepina y un 6,5% a otros antiepilépticos.⁸ Los autores **indicaban que los riesgos ya conocidos de espina bífida y otras malformaciones podían ser sólo la punta de un iceberg de mayores dimensiones.**

2001 Sanofi y la EMA conocían estos riesgos: en esta fecha los informes PSUR (*Periodic Safety Update Report*) sobre el fármaco ya contenían casos de **retraso del desarrollo** y **autismo** en niños expuestos en el útero materno.⁹

2009 De 309 hijos de madres expuestas a fármacos antiepilépticos (estudio NEAD), en el que se ajustaron los resultados según el QI de la madre, los hijos de las expuestas a valproato mostraban un importante **retraso del desarrollo cognitivo** a la edad de tres años (de 10 puntos menos en el QI), así como una prevalencia sensiblemente más alta de **QI de menos de 80**, en comparación con los expuestos a otros antiepilépticos.¹⁰

2010 En 198 hijos de mujeres con epilepsia, los expuestos a valproato mostraron un riesgo más alto de **retraso del desarrollo cognitivo**.¹¹

2011 Entre 210 hijos de pacientes con epilepsia de un registro en el Reino Unido, de 9 meses a 5 años de edad, se observó **retraso de desarrollo** en un 40% de los expuestos a valproato, un 20% de los expuestos a carbamacepina y un 3% de los expuestos a lamotrigina, comparado con 4,5% de los no expuestos.¹²

2011 Otros estudios indican que los hijos de madres que tomaron valproato durante el embarazo parecen tener mayor probabilidad de recibir un diagnóstico de **TDAH**.^{13,14}

2013 Una nueva evaluación de los niños parti-

cipantes en el estudio NEAD, a la edad de seis años, confirmó que la exposición prenatal a valproato reduce las capacidades cognitivas en varios dominios, sobre todo lenguaje y memoria, y que **el efecto es dependiente de la dosis**.¹⁵ Además, se observó una fuerte correlación entre el QI del hijo y el de la madre con todos los fármacos, excepto con valproato.

Los datos sobre los riesgos de la exposición a valproato a través de la lactancia son escasos.

Las dificultades de lenguaje y el autismo se conocían desde los 2000

Como se ha dicho anteriormente, en **2001** los PSUR sobre valproato ya describían casos de autismo.

2004 En un estudio multicéntrico en el Reino Unido, un 48% de los hijos de madres que habían tomado valproato, comparado con un 23% de los hijos de las que habían tomado carbamacepina, necesitaba **ayudas educativas especiales**.¹⁶ Los expuestos a valproato, además, mostraban importantes **dificultades de lenguaje** (véase la figura 1).

2004 En un estudio prospectivo finlandés se observó una considerable **reducción del cociente intelectual verbal** en los hijos de madres que habían tomado valproato durante el embarazo, de 14 puntos menos que los de madres que habían tomado carbamacepina.¹⁷

2005 En un seguimiento de 20 años de 260 hijos de madres que habían tomado fármacos antiepilépticos, el valproato fue el asociado con **autismo** con mayor frecuencia. Un 8,9% fueron diagnosticados de **trastorno autista** o de **síndrome de Asperger**.¹⁸

2011 En un estudio realizado en Australia, se registraron frecuencias elevadas (de 16% a 40%) de **cociente intelectual** muy bajo (<70) o al límite (70-79) en los expuestos a valproato durante la gestación. El valproato mostró efectos especialmente marcados sobre la **comprensión verbal**, la **memoria** de los procedimientos y la **velocidad de procesamiento**.¹⁹

2013 Un nuevo estudio mostró una incidencia de 12% de problemas de desarrollo neurológico en hijos de madres que habían tomado valproato en monoterapia (15% en politerapia), comparado con 1,9% en los de las que habían recibido otros antiepilépticos. El diagnóstico más frecuente fue **trastorno del espectro autista**, a menudo acompañado de **apraxia**.²⁰

2013 En un estudio prospectivo de base po-

blacional danés, sobre más de 655.000 nacidos entre 1996 y 2006, de los cuales 5.437 con diagnóstico de **trastorno del espectro autista** (2.067 con **autismo**), los 508 hijos de madres que habían tomado valproato durante la gestación tenían una prevalencia de trastorno del espectro autista de 4,4% y de autismo de 2,5%, equivalente a 5,2 veces la de los no expuestos.²¹

2015 Un nuevo estudio mostró que los niños con exposición prenatal a dosis de más de 800 mg al día de valproato tienen un **QI 9,7 puntos más bajo** que los no expuestos, y ocho veces más necesidades de **apoyo educativo especial**. Los expuestos a menos de 800 mg al día no mostraron un QI más bajo, pero tenían dificultades de lenguaje y seis veces más necesidad de apoyo educativo especial.²²

2017 Una revisión sistemática y metanálisis, con 29 estudios de cohortes y 5.100 niños, concluyó que el valproato, solo o asociado a otros fármacos, es el que tiene los riesgos más altos de **retraso cognitivo, autismo y retraso psicomotor** (apraxia).²³

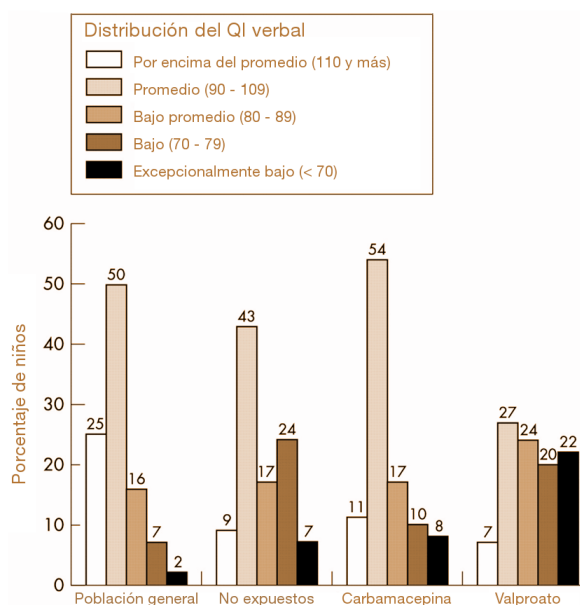


Figura 1. En 2004 ya se conocía que el ácido valproico afecta los valores de cociente intelectual verbal considerablemente más que otros antiepilépticos (Adab et al 2004).

La prevalencia elevada también se conocía desde hace tiempo

Como se ha indicado anteriormente, los estudios publicados **a partir del 2001** ya mostraban una **incidencia elevada de retraso del desarrollo cognitivo y motor en hijos de mujeres que habían recibido valproato** durante el embarazo. No obstante, el valproato seguía siendo prescrito a mujeres gestantes o en edad fértil. La MHRA británica estima que en el Reino Unido

entre 2010 i 2012 un 10% de las usuarias eran mujeres en edad fértil.²⁴ En Francia se calcula que entre 1967 y 2014 unas 41.000 mujeres gestantes recibieron el fármaco, con el resultado de 11.500 afectados (véase el Cuadro 1).

Por lo tanto, en los últimos años en Europa decenas de miles de mujeres gestantes han recibido valproato. Dado que la incidencia de malformación somática (10%) y la de problemas del desarrollo cognitivo y motor (30-40%) son elevadas, **estimamos**, como APESAC y OACS, **que el número de afectados es del orden de decenas de miles.**

Reacción tardía, lenta y tibia

Aunque **en los 2000 ya había estudios sólidos** que señalaban que un 30 a 40% de los niños con exposición prenatal a valproato sufre retraso mental, trastornos del espectro autista y/o problemas de coordinación motora, **ni la compañía farmacéutica ni las autoridades reguladoras tomaron medidas para detener el desastre.**

La EMA no abordó el problema hasta el **2014**, y lo hizo por la presión de APESAC a través de la ANSM (véase el Cuadro 1).²⁵

En octubre, la EMA²⁶ y la AEMPS²⁷ recomendaron que se evitara el valproato en niñas y mujeres con capacidad de gestación o embarazadas y obligaron a reforzar la información de los envases y los prospectos, pero sin poner en duda la indicación de trastorno bipolar. Estas medidas no acabaron con el uso de ácido valproico en mujeres embarazadas.

APESAC también consiguió que en **2017** la EMA revisara la **efectividad de las medidas propuestas en 2014**. En Francia, los afectados consiguieron que desde marzo de 2017 todos los envases de Depakine lleven un **pictograma** de advertencia sobre los riesgos del fármaco si el consumen mujeres embarazadas (véase la figura 2).



Figura 2. Pictogramas de advertencia sobre los riesgos del uso durante la gestación.

Finalmente, en **febrero de 2018**, la EMA y la AEMPS han publicado comunicados^{28,29} en los que **reconocen la falta de efectividad de las medidas adoptadas en 2014** y hacen reco-

Cuadro 1. Decenas de miles de casos de malformaciones congénitas y retraso del desarrollo.

En 2014 un informe de la EMA concluyó que:²⁵

- La **incidencia de malformaciones somáticas** con valproato en monoterapia es de **10,73%**, y hasta **25%** en politerapia; estas incidencias son considerablemente más altas que con otros fármacos antiepilépticos.
- La incidencia de **retraso del desarrollo cognitivo**, motor y en el lenguaje (habla y comprensión) y memoria es de **30 a 40%**.
- La exposición prenatal a valproato, en comparación con la exposición a otros fármacos antiepilépticos, da lugar a **7-10 puntos menos en las pruebas de QI**.
- El riesgo de **autismo** es cinco veces mayor que con los otros antiepilépticos.
- La incidencia de **TDAH** es de **21,4%** (menor número de estudios).
- **Sanofi tenía registrados 699 casos de retraso cognitivo o motor, asociado a autismo y TDAH**, en su base de datos de farmacovigilancia. No se informa de si los había notificado a la EMA.

APESAC estima que **en Francia** entre 1967 y 2014, unas 41.000 mujeres gestantes tomaron ácido valproico. Entre los 28.800 nacidos vivos, **11.500 resultaron afectados**, por malformación, por retraso del desarrollo neurológico y cognitivo, o por ambas. [Más datos sobre Francia.](#)

La OACS británica calcula que en el **Reino Unido** hubo **77.000 niños afectados** por malformaciones o por retraso del desarrollo, atribuidos a ácido valproico. Los informes de la agencia británica y del Parlamento británico²⁴ evitan concretar un número de víctimas.

No conocemos datos sobre lo que ha podido ocurrir en España.

mendaciones más contundentes: el valproato no puede ser utilizado en mujeres embarazadas y no puede ser utilizado para el trastorno bipolar en mujeres en edad fértil. Sin embargo, la AEMPS se queda corta: la EMA recomienda incorporar advertencias bien visibles en los envases; la AEMPS ni lo menciona.

¿En España?

En diciembre de 2014, Sanofi envió una carta informativa a profesionales sanitarios, servicios de farmacia, oficinas de farmacia y algunas sociedades médicas, por encargo de la AEMPS. En mayo de 2015 la AEMPS modificó las fichas técnicas y los prospectos, para incluir información sobre “el riesgo de trastornos evolutivos” y anomalías congénitas, sin referencia a su frecuencia. En junio de 2015 Sanofi distribuyó “materiales de minimización de riesgos” a profesionales y sociedades científicas, y en julio de 2016 una tarjeta de información para las pacientes. No se ha informado sobre el impacto de estas medidas, pero en 2018 la AEMPS ha reconocido que no han sido efectivas.

Los materiales informativos no evitan las embriopatías. Las notas informativas no llegan a todos los profesionales. Están escritas en un lenguaje abstruso. Son documentos que tienen siempre el mismo formato, tanto si informan de un riesgo de retraso cognitivo grave que afecta a un 30 a 40% de los hijos de mujeres que han tomado valproato durante la gestación, como si informan de un riesgo de efecto indeseado raro de un fármaco de uso restringido. **Ninguno de los materiales informativos citados decía claramente que la embriopatía por valproato es frecuente y que puede ser muy grave.** Las notas informativas sacuden la responsabilidad de los reguladores y de las compañías, pero no tienen efecto preventivo.

Per ejemplo, la MHRA británica estimó que entre 2010 y 2012, cuando el problema ya era público en el Reino Unido, un 10% de las personas que consumieron valproato fueron mujeres en edad fértil. En 2016, una encuesta mostró que un 20% de las mujeres con epilepsia que estaban tomando valproato no eran conscientes de los riesgos de este fármaco en el embarazo. También en 2016, la MHRA elaboró materiales informativos para profesionales sanitarios, usuarias y prescriptores, y modificó los envases, de manera que las advertencias de peligro fueran más claras. En 2017, no obstante, la misma MHRA reconocía que la situación no había cambiado demasiado: un 18% no conocían los riesgos y un 28% respondió que no habían sido informadas de estos riesgos.²⁴

No sabemos que el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSMUH) de la AEMPS haya hecho alguna acción para conocer el grado de uso del ácido valproico en mujeres en edad fértil, cuántas mujeres gestantes lo toman (y para qué indicación), así como el número de gestaciones expuestas a término, interrupciones voluntarias del embarazo, y la incidencia y tipo de las malformaciones y de retraso del desarrollo cognitivo y motor. Por analogía con los datos de Francia y del Reino Unido, **estimamos que el número de víctimas debe ser del orden de miles.**

A pesar de que el valproato debería de ser un medicamento de uso muy restringido, en España, entre 2008 y 2016, su consumo aumentó de 1,68 a 1,92 DDD por 1.000 habitantes y día.³⁰ Esto equivaldría a unas 90.000 personas tratadas diariamente, per término medio (o quizá más, porque la DDD del valproato es de 1,5 g, probablemente más alta que la dosis media consumida). Si en España fuera aplicable la estimación de 10% de la MHRA, habría como mínimo unas 9.000 mujeres en edad fértil que reciben valproato de manera crónica. No se sabe qué porcentaje de estas mujeres recibe valproato para el tratamiento del trastorno bipolar.

Tampoco sabemos si la AEMPS ha dado orientaciones a los servicios sanitarios para la identificación de los afectados entre los niños (y adultos) atendidos en el sistema de salud. Si está haciendo un seguimiento de la utilización de ácido valproico. Si se ha planteado retirar la autorización del ácido valproico para el tratamiento del trastorno bipolar. Si se ha planteado incluir pictogramas en los envases de ácido valproico. De hecho, en la página del CSMUH del sitio web de la AEMPS no hay la memoria de 2017; tampoco se encuentran las actas de las reuniones, de ningún año.

Nos preguntamos cuántas mujeres en edad fértil están recibiendo ácido valproico sin ser conscientes de sus riesgos. Cuántas madres y padres viven culpabilizados sin saber a qué se deben los problemas de su hijo. Cuál es el grado de conocimiento del problema, en términos de gravedad y de frecuencia, que tienen los prescriptores. Si los gestores de los sistemas sanitarios **son conscientes de que la prescripción de ácido valproico es una práctica de alto riesgo, comparable a la de talidomida.**

Encargar a la compañía fabricante que informe sobre los riesgos del valproato a prescriptores, otros profesionales y usuarias sería como encargar la educación sanitaria sobre los peligros del tabaco a una compañía tabaquera, y sólo complica las cosas: veamos la promoción comercial de Depakine que hace Sanofi.

La publicidad de Sanofi en España

Tal como se puede ver en la fotografía adjunta, distribuida el pasado 12 de diciembre en una “revista médica”, Sanofi hace una publicidad engañosa que implica riesgos gravísimos. La peligrosidad de Depakine Crono® es despachada con el triángulo negro invertido al que obliga la ley (cuyo significado es desconocido para la mayoría de los médicos y para las mujeres en riesgo), y una nota en letra minúscula, aparentemente impuesta por la normativa, que dice que este medicamento está sujeto a seguimiento adicional y que “es prioritaria” la notificación de sospechas de reacciones adversas. Para aumentar la confusión, el anuncio contiene otras tres marcas de medicamentos, de manera que todo parece limitado a una recomendación general de notificar “sospechas de reacciones adversas”. Ni una palabra sobre riesgos para mujeres en edad fértil. ¿De qué bienestar habla Sanofi? ¿De qué logros que generan confianza? ¿También del bienestar de las mujeres víctimas del Agreal®?

Quizá es todavía más preocupante que no conocemos de ninguna iniciativa de la AEMPS ni de las CCAA para retirar esta publicidad escandalosamente cínica y peligrosa, ni para informar a la población de los graves riesgos del ácido valproico si es consumido durante el embarazo.

Perspectiva histórica

Se calcula que entre 1957 y 1961 en Europa, la talidomida causó unos 12.000 casos de focomelia (más un número indeterminado de otras malformaciones³¹), de los cuales sobrevivieron unos 5.000.³² Lo que nadie tiene inconveniente en calificar como la “tragedia de la talidomida” condujo a modificaciones de las legislaciones sobre medicamentos en todo el mundo, la más importante de las cuales fue el establecimiento de sistemas de farmacovigilancia en los años sesenta (en España en los ochenta), basados en la notificación de sospechas de reacciones adversas, la tarjeta amarilla. El objetivo era que nunca más pudiera volver a ocurrir algo parecido, porque se dispondría de sistemas de detección precoz de los efectos indeseados de los medicamentos, que permitirían actuar si aparecía algún problema imprevisto de “seguridad”. Parecía que no podía volver a ocurrir, que la

población está protegida por los sistemas de farmacovigilancia gestionados por las agencias reguladoras. Pero ha ocurrido. El número de afectados de retraso mental y neurológico, trastornos del espectro autista, apraxia y otras patologías sólo en Europa podría ser de decenas de miles. Muchas de estas personas sufrirán discapacidad grave durante toda la vida. **El número de afectados es superior al de la talidomida.**



A pesar de que la elevada incidencia y la gravedad de la embriopatía por valproato eran conocidas desde los 2000, durante años ha seguido aumentando el número de víctimas sin que compañía ni reguladores hicieran nada para evitarlo.

Hablamos de “la tragedia de la talidomida” como si fuera una leyenda, eso ocurrió hace más de 50 años. Pero “El escándalo del Depakine” nos obliga a reconocer que no lo hemos captado a tiempo. El informe oficial de la Agencia Francesa de Medicamentos (ANSM) reconoce que en 2015 había 934 publicaciones sobre embarazo y ácido valproico en Medline.³³ Las “pruebas” eran del dominio

público. El informe concluye: “En Francia y en Europa las alertas han sido **motivadas más por señales exógenas, sobre todo mediáticas, que por un análisis de los datos de farmacovigilancia y de las publicaciones científicas**”.

Parece un misterio: en la sociedad de la información el conocimiento sobre el problema se había ido acumulando sin que nadie hiciera nada para detenerlo. A pesar de ello, las publicaciones existían, y eran accesibles. Los estudios existían, los riesgos eran conocidos. Pero la información no se convirtió en conocimiento.

La farmacoepidemiología publicada ofrece datos maquillados en etiquetas diagnósticas poco explícitas, presenta riesgos relativos sin hacer mención de la incidencia y abuso de la especulación sobre el refinamiento metodológico, en detrimento de la consideración de los daños sobre la salud de las personas.

Desde la época de la talidomida no sólo han cambiado las legislaciones y se han constituido sistemas de farmacovigilancia. Se ha desarrollado un gran mercado de la farmacoepidemiología, generosamente financiado por la industria, que produce resultados en gran parte secretos y publicados de manera selectiva, en el contexto de una legislación proindustrial y contraria a la obligación de proteger la salud de la ciudadanía que tienen los poderes públicos.³⁴

Debemos reconocer que los escasos medios que una institución como la FICF dedica a hacer un seguimiento de las publicaciones sobre efectos indeseados de medicamentos no nos han permitido darnos cuenta de la magnitud del problema cuando ya era evidente. Al mismo tiempo, constatamos tristemente que no podemos identificar ninguna otra institución que haya advertido de ello.

No sólo llama la atención la tardanza de las instituciones en reaccionar, también la tibieza de la reacción. En España no se ha introducido ningún pictograma en los envases de valproato. No se ha hecho un esfuerzo para informar a los

profesionales y a la ciudadanía. No se sabe si la AEMPS ha hecho algún estudio para determinar el número de víctimas y para evaluar la efectividad de las medidas restrictivas aplicadas al valproato desde 2004.

Las personas afectadas y sus familias necesitan el reconocimiento del mal hecho y la solidaridad de la sociedad. Es necesario garantizarles un pleno apoyo psicológico, médico y rehabilitador, escolar y social. Se deben pedir responsabilidades a Sanofi por no haber actuado cuando ya conocía el problema y por la promoción indiscriminada que sigue haciendo de Depakine. La ciudadanía debe ser informada de lo ocurrido.

Bibliografía

1. Martin M. Dépakine, le scandale. Je ne pouvais pas me taire. Paris: Robert Laffont, 2017.
2. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. *Epilepsy Res* 2008; 81: 1-13.
3. Bromley RL, Weston J, Marson AG. *JAMA* 2017; 318: 1700-01.
4. NHS Choices.
5. Hattig H, Helge H, Steinhausen HC. A: Wolf P, et al, dirs. *Advances in epileptology*. Vol 16. Nova York: Raven Press 1987; 579-81.
6. Ohtsuka Y, Silver K, Lopes-Cendes I, et al. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 2): 296.
7. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. *J Med Genet* 2000; 37: 489-97.
8. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 15-21.
9. *Rev Prescrire* 2017; 37: 705.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597-605.
11. Bromley RL, Mawer G, Love J, et al. *Epilepsia* 2010; 51: 2058-65.
12. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643-47.
13. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 240-46.
14. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 308-15.
15. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244-52.
16. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-83.
17. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hillesmaa V, et al. *Neurology* 2004; 62: 28-32.
18. Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, et al. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 551-55.
19. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, et al. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17: 133-42.
20. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 637-43.
21. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. *JAMA* 2013; 309: 1696-703.
22. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. *Neurology* 2015; 84: 382-90.
23. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, et al. *BMJ Open* 2017; 7: e017248.
24. Valproate and fetal anti-convulsant syndrome. House of Commons Library.
25. EMA. Valproate Art. 31. 9 de octubre de 2014
26. EMA. 21 de noviembre de 2014.
27. AEMPS. Octubre de 2014.
28. EMA/67672/2018. 9 de febrero de 2018.
29. AEMPS. 13 de febrero de 2018.
30. AEMPS. Informe de utilización de medicamentos U/EPIL/V1/, 11 de setiembre de 2017.
31. Taussig HB. *JAMA* 1962; 180: 1106-14.
32. Tuffs A. *BMJ* 2007; 334: 933.
33. ANSM. Julio de 2017.
34. *Butlletí Groc* 2017; 30: 9-14.
35. AQUAS. 27 de diciembre de 2010

Director Joan-Ramon Laporte **Redactora jefe** Montserrat Bosch

Comité de redacción M Bosch, I Danés

Comité editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal

Maquetación C Figuerola

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 489 41 05. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en *Butlletí Groc* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1922 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia.



Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Formación en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

Ácido valproico y gestación

- El ácido valproico (valproato) fue comercializado en 1970, para el tratamiento de la epilepsia. En 1987 fue autorizado también para el tratamiento del trastorno bipolar.
- Desde principios de los setenta se sabe que su uso durante el embarazo implica un riesgo de **malformación congénita** somática más alto que el de otros fármacos antiepilépticos. **La incidencia es de 11%**.
- Desde los ochenta, se sabe que el ácido valproico consumido durante la gestación produce **retraso del desarrollo neurológico y cognitivo** de la descendencia, a menudo acompañado de **autismo**, con una **incidencia de 30 a 40%**.
- El número de víctimas se estima en decenas de miles en Francia y Reino Unido. No se conocen datos sobre la situación en España.
- A pesar de esta evidente peligrosidad, el conocimiento sobre la magnitud y la gravedad de estos efectos es escaso. Muchas mujeres gestantes siguen recibiendo ácido valproico, para el tratamiento de la epilepsia o bien del trastorno bipolar (una indicación autorizada difícil de comprender, puesto que hay alternativas farmacológicas para su tratamiento).
- Sanofi sigue promoviendo la prescripción de Depakine, sin informar adecuadamente sobre los riesgos de malformación y de retraso mental.

¿Qué podrían hacer la AEMPS y las autoridades sanitarias, que todavía no han hecho, para proteger la salud pública?

- Dar publicidad a la nota del PRAC de la EMA, y corregir las omisiones de la Nota Informativa de febrero de 2018.
- Perseguir y sancionar la publicidad de Sanofi por amenaza grave de la salud pública.
- Informar a la población: introducir los pictogramas de peligro en el embarazo en los envases de valproato.
- Prohibir a Sanofi que haga promoción “profesional” y publicidad sobre valproato.
- Retirar la indicación de tratamiento del trastorno bipolar.
- Estimar el consumo de ácido valproico por mujeres gestantes, recontar las víctimas, identificarlas y establecer mecanismos de compensación de daños.
- Coordinarse con los gestores del sistema sanitario en las diferentes CCAA para aplicar medidas para evitar la prescripción de ácido valproico a mujeres en edad fértil (por ej., prescripción médica restringida prevista en la legislación).
- Exigir a Sanofi el reconocimiento de su responsabilidad y la reparación del mal hecho, en términos de pago de compensaciones y otras medidas de protección de las víctimas y sus familias.

¿Qué deberían hacer los sistemas sanitarios?

- De manera inmediata, incluir filtros y advertencias en el sistema de prescripción electrónica de medicamentos, de manera que detenga la renovación automática de prescripciones e impida los inicios de tratamiento con ácido valproico en mujeres en edad fértil.
- Informar a los médicos, y sobre todo los que hayan prescrito ácido valproico a una mujer en edad fértil, e instarles a revisar la necesidad del tratamiento farmacológico o a considerar las alternativas existentes.
- Retirar de las webs de los departamentos de salud las guías de práctica clínica sobre tratamiento del trastorno bipolar (como la de AQuAS)³⁵ que incluyen el ácido valproico como una posible alternativa terapéutica. (La AQuAS ha retirado su guía el día antes de la publicación de este *Butlletí*).
- Examinar el consumo de ácido valproico por mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas, para conocer su prevalencia, las indicaciones, duraciones del tratamiento y dosis prescritas.
- Elaborar materiales informativos para las mujeres en edad fértil que no obstante reciban ácido valproico, con el fin de que el médico se los entregue junto con la prescripción en los raros casos en que sea necesaria.