

1717/CNFV/DFV/DNFD
23 de diciembre de 2014 de 2014

PARA: PROFESIONALES DE LA SALUD

De: **MAGÍSTER JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA INFORMATIVA

ESTUDIO: Ácido Valproico - Una revisión de los informes de seguridad de casos individuales serios en población pediátrica en VigiBase.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (CNFV) DEL MINISTERIO DE SALUD (MINSAL), DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN EMITIDA POR AUTORIDADES REGULATORIAS Y ENTIDADES INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El ácido valproico es un fármaco de primera línea eficaz para el tratamiento de la epilepsia. La hepatotoxicidad es una reacción adversa rara y potencialmente fatal para este medicamento.

El ácido valproico es un fármaco antiepiléptico muy utilizado (AED) que es altamente eficaz tanto en adultos y niños. Es uno de la primera línea de fármacos para el tratamiento de la epilepsia. Las reacciones adversas (RAM) de ácido valproico más frecuentes incluyen somnolencia, aumento de peso, fatiga y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas más graves son: hepatotoxicidad y pancreatitis, ambas pueden ser fatales. Los primeros reportes de casos de hepatotoxicidad, después del uso de ácido valproico, ocurrieron a finales de los años setenta y en 1987, una revisión exhaustiva de 37 casos de hepatotoxicidad fatal, llevada a cabo en la EE.UU., ocurrió en pacientes que recibían ácido valproico entre 1978 y 1984. Esta revisión integral por Dreifuss identificó tres principales factores de riesgo.

El riesgo fue mayor en los niños menores de tres años, en pacientes en politerapia y en aquellos con signos de retraso en el desarrollo. Un año más tarde, Scheffner describió la muerte de 16 niños en Alemania. Once (11) de estos niños estaban en politerapia y 11 tenían retraso en el desarrollo. Sólo dos de los 16 niños, sin embargo, eran menores de tres años. En 1989 Dreifuss volvió a examinar la Datos de Estados Unidos y se describe una reducción significativa en la mortalidad asociada con el ácido valproico en los EE.UU. y sugirió que una prescripción más racional, en cuanto al uso de ácido valproico en monoterapia, había dado lugar a la disminución de la mortalidad.

Otras reacciones adversas raras que pueden ocasionar la muerte incluyen pancreatitis. En una revisión británica de sospecha de RAM y muertes en niños el ácido valproico fue el AED más frecuentemente reportado con una fatalidad. Por lo tanto, el interés de los investigadores fue la caracterización de las sospechas ADRs reportadas en todo el mundo y determinar si la hepatotoxicidad con desenlace fatal estaba siendo reportada como un problema considerable después de lo sugerido por Dreifuss.

En la metodología utilizada se emplearon los informes individuales de seguridad de casos (ICSR) para niños ≥17 años con ácido valproico y desenlace fatal los cuales se recuperaron desde la base de datos mundial de ICSR de la OMS, VigiBase, hasta junio de 2013. Los reportes se clasificaron en reacciones hepatotóxicas u otras reacciones. La contracción de las razones observada-esperadas se utilizó para explorar la tendencia de los reportes en relación con el tiempo y la edad del paciente. La frecuencia de politerapia, es decir el reporte con más de un medicamento antiepiléptico, fue investigada.

El primer periodo de tiempo abarcado es el período 1977-1990 cuando hepatotoxicidad fue reconocido por primera vez y el segundo período de tiempo era de 1991 hasta junio de 2013.

Table 1. Overall reporting of valproic acid with fatal outcome in children before and after 1990.

Year of reaction	No. reports with valproic acid and fatal outcome	Mean No. reports with valproic acid and fatal outcome per year	No. reports with valproic acid	Mean No. reports with valproic acid per year
1977-1990	101	7.2	1702	122
1991-2012	167	7.6	5058	230
1977-2012	268	7.4	6760	188

doi:10.1371/journal.pone.0108970.t001

Resultados: Se produjeron 268 ICSRs con ácido valproico y desenlace fatal en niños, reportados de 25 países desde 1977 (Ver Tabla 1). Un total de 156 muertes se reportaron con hepatotoxicidad (fallo hepático, necrosis hepática, función hepática anormal y daño hepatocelular), las cuales han sido reportadas de forma continua y de manera desproporcionada en el tiempo (Ver Tabla 5). Hubo 31 muertes con pancreatitis. Otros hechos denunciados frecuentemente eran coma, encefalopatía, convulsiones, trastornos respiratorios y coagulopatías. (Ver Tabla 6)

La mediana del número de días desde el inicio del tratamiento con ácido valproico al inicio de la reacción para el grupo con reacciones hepatotóxicas fue de 66 días y para el grupo sin reacciones hepatotóxicas la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 130 días. El número de víctimas mortales cada año ha oscilado entre una (1) y 24 reportes. El

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812, PANAMA 0816, PANAMA

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímile: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa

mayor número de muertes reportadas ocurrió en 1983 (16 casos de hepatotoxicidad y 8 de otras causas). La media del número de muertes reportadas por año fue de 7,4 (Ver Tabla 1) reportes con pocos cambios antes y después de 1990. Entre 1977 y 1990, se reportaron 68 muertes con hepatotoxicidad. Hubo 88 muertes reportadas con hepatotoxicidad en el segundo período (1991-2012). Sin embargo, el reporte promedio global de ácido valproico había aumentado de 122 por año a 230 a partir de 1990 (Ver Tabla 1).

La hepatotoxicidad fue desproporcionadamente y la más frecuentemente reportada en niños de 6 años y menos (104/156 reportes), pero afectó a niños de todas las edades (Ver Tabla 2). La politerapia fue significativamente más frecuentemente reportada para el ácido valproico con resultados de muerte (58%) en comparación con los resultados no fatales (34%) Ver Tabla 4).

En 155 (58%) reportes, uno o más fármacos antiepilépticos se informaron junto a ácido valproico. Se informó de un total de 28 fármacos antiepilépticos diferentes y los diez AED más frecuentemente reportados en los grupos hepatotóxicos y no hepatotóxicos se enumeran en la Tabla 4. El fenobarbital, fenitoína y carbamazepina fueron los AED más frecuentemente co-reportados. Politerapia fue significativamente reportada con mayor frecuencia para la serie de tres casos con víctimas mortales en contraste con el grupo no fatal de reportes (Ver Tabla 5) correspondiente.

Table 2. Overall reporting of valproic acid and fatal outcome reports in children with and without hepatotoxicity before and after 1990.

Type of reaction	Year of reaction	No. reports	Mean No. reports per year	Median age (years)	IQR age (years)	Polytherapy* No. reports (%)
Hepatotoxicity	1977–1990	68	4.9	4	2–8	45 (66)
	1991–2012	88	4.0	5	2–9.25	48 (55)
Not hepatotoxicity	1977–1990	33	2.4	6	2–7	20 (61)
	1991–2012	79	3.6	11	6.5–14.5	42 (53)

*Reports recorded with more than one suspected, interacting or concomitant antiepileptic medicine.
doi:10.1371/journal.pone.0108970.t002

Table 3. Age groups and polytherapy* for valproic acid and fatal outcome reports, with and without hepatotoxicity.

Age groups (years)	Hepatotoxicity		Not hepatotoxicity	
	No. reports	Polytherapy* No. reports (%)	No. reports	Polytherapy* No. reports (%)
0 to 2	50	34 (68)	15	7 (47)
3 to 6	54	34 (63)	27	17 (63)
7 to 11	31	14 (45)	27	17 (63)
12 to 17	21	11 (52)	43	21 (49)

*Reports recorded with more than one suspected, interacting or concomitant antiepileptic drug.
doi:10.1371/journal.pone.0108970.t003

Table 4. The ten most frequently co-reported antiepileptic drugs with valproic acid and fatal outcome in children.*

Drug	Total No. reports	No. reports with hepatotoxicity	No. reports without hepatotoxicity
Phenobarbital	54	44	10
Phenytoin	50	38	12
Carbamazepine	45	28	17
Clonazepam	26	17	9
Diazepam	19	7	12
Lamotrigine	11	6	5
Clobazam	7	3	4
Lorazepam	7	6	1
Topiramate	6	3	3
Levetiracetam	5	2	3

*Numbers do not add up, since more than one antiepileptic drug (AED) could be recorded on one report. AEDs could have been recorded as suspected, interacting or concomitant medicines on the reports.
doi:10.1371/journal.pone.0108970.t004

Table 5. Valproic acid reports with polytherapy* and fatal outcome were contrasted with non-fatal outcome reports in children, grouped by reports with or without hepatotoxicity, or with any event.

	Valproic acid and fatal outcome		Valproic acid without fatal outcome		Log shrinkage odds ratios (OR)**	
	No. reports	Polytherapy* No. reports (%)	No. reports	Polytherapy* No. reports (%)	OR	OR005
Hepatotoxicity	156	93 (60)	695	323 (46)	0.76	0.35
Not hepatotoxicity	112	62 (55)	5755	1892 (33)	1.32	0.81
Any event	268	155 (58)	6450	2215 (34)	1.38	1.07

*Reports recorded with more than one suspected, interacting or concomitant antiepileptic drug.
**The lower level of the 99% credibility interval for the log shrinkage odds ratio (OR005) was considered significant when above zero.
doi:10.1371/journal.pone.0108970.t005

En las conclusiones se menciona que la hepatotoxicidad sigue siendo un problema considerable. El riesgo parece ser mayor en los niños pequeños (de 6 años y menos), pero puede ocurrir a cualquier edad. La politerapia se reporta comúnmente y parece ser un factor de riesgo de hepatotoxicidad, pancreatitis y otras reacciones adversas graves con el ácido valproico.

Table 6. The most frequently reported adverse reactions for valproic acid with fatal outcome in children.

Adverse reaction	No. reports			Median age (years)	Polytherapy** No. reports (%)
	Total	Hep*	Non-Hep*		
Hepatotoxicity	156	156	0	4	93 (60)
Coma states/Disturbances in consciousness/Encephalopathies	49	35	14	5	31 (63)
Seizures	42	28	14	7.5	27 (64)
Pancreatitis	31	11	20	9	16 (52)
Respiratory disorders (apnoea, respiratory depression/failure/aresis)	27	10	17	7	17 (63)
Coagulopathy/Disseminated intravascular coagulation	25	19	6	7	19 (76)
Thrombocytopenias	21	10	11	4	14 (67)
Cardiac arrest/Ventricular arrhythmias	18	5	13	11.5	8 (44)
Infections (sepsis, pneumonia)	18	10	8	8	14 (78)
Anaemias (incl. aplastic) and marrow depression	13	3	10	5	10 (77)
Renal disorders (excl. nephropathies)	12	7	5	7	9 (75)
Overdose (intentional/accidental/suicide)	11	0	11	12	2 (18)
Acidosis/Metabolic acidosis/Lactic acidosis	10	6	4	6	7 (70)
Brain oedema/Increased intracranial pressure	10	6	4	7	4 (40)
Haemorrhages (incl. cerebral)	7	3	4	7	3 (43)
Gastrointestinal haemorrhages	6	4	2	8	3 (50)
Toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndrome	6	0	6	10	5 (83)
Hypernatraemia	4	4	0	3.5	2 (50)

Numbers do not add up, since one report can be recorded with more than one reaction.

Hep are reports with hepatotoxicity events recorded and Non-Hep* reports are without hepatotoxicity events recorded.

**Reports recorded with more than one suspected, interacting or concomitant antiepileptic drug.

doi:10.1371/journal.pone.0108970.t006

Panamá: En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas se encuentran registrados doce (12) productos que contienen como principio activo al Ácido Valproico (y en sus diferentes sales: Valproato Sódico, Divalproato Sódico, Valproato de Magnesio). Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, se han recibido 4 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a este principio activo.

Año	Reacciones Adversas	Edad del paciente/Sexo
2006	Náuseas	21 años/No aparece
	Vómitos	
	Salivación excesiva	
2006	Náuseas	21 años/Masculino
	Vómitos	
2006	Epigastralgia	52 años/Femenino
	Aumento de peso	
	Sedación	
2009	Gastritis	19 años/Femenino

El CNFV ha emitido algunas Notas Informativas con respecto a este principio activo:

1. **2010:** El riesgo de defectos congénitos del tubo neural después de la exposición prenatal al Valproato (http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_sobre_valproato.pdf)
2. **2014:** Aspectos de seguridad que reiterar con el Valproato de Sodio (http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_o.pdf)
3. **2014:** Nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_inf_1450_acido_valproico.pdf

Se recomiendan a los profesionales de la salud tomar en cuenta esta información al momento de prescribir productos con el principio activo Ácido Valproico y en sus diferentes sales.

Dar seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes pediátricos bajo tratamiento con Ácido Valproico y sus sales ya que son una población vulnerable a la aparición de reacciones adversas. También se debe monitorizar la función hepática y pancreática de los pacientes bajo tratamiento con este principio activo.

El CNFV los exhorta a reportar sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404, Fax: 512/9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Referencia:

1. Star, K., Edwards, I. R. y Choonara, I. 2014. Valproic Acid and Fatalities in Children: A review of Individual Case Safety Reports in VigiBase. PLoS ONE 9(10):e108970. Doi:10.1371/journal.pone.0108970 <http://www.who-umc.org/graphics/28296.pdf>
2. Página Web del Ministerio de Salud de Panamá. [http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados?title=&field_decree_date_value\[value\]\[year\]=](http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados?title=&field_decree_date_value[value][year]=)
3. Base de Datos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.
4. Expedientes de Prasugrel y Clopidogrel del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

P.D.: El objetivo de esta comunicación es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

IC/CNFV _____ ÚLTIMA LÍNEA _____