

# Divalproato Sódico Trastorno Bipolar Epilepsia (Nueva Forma Galénica: Crono)

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llatzer)  
Fecha 02/03/2009

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Divalproato Sódico (Valproico Acido+ Valproato Sódico) en presentación Crono.

**Indicación clínica solicitada:** Trastorno bipolar y Epilepsia.

**Autores / Revisores:** Juan Carlos Pérez Pons

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ninguna. Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Dr Mauro García Toro

**Servicio:** Psiquiatría

**Justificación de la solicitud:** nueva formulación galénica. Mayor seguridad.

**Fecha recepción de la solicitud:** 16-12-2008

**Petición a título:** Jefe Servicio. Consensuada.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Valproico Acido + Valproato Sódico (Divalproato Sódico).

**Nombre comercial:** Depakine Crono

**Laboratorio:** Sanofi - Aventis

**Grupo terapéutico.** Denominación: ANTIEPILEPTICOS Código ATC: N03AG

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** Receta Médica

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Depakine Crono 500 mg	100 comp	6711491	0,20 euros / comp	-
Depakine Crono 300 mg	100 comp	6711316	0,12 euros / comp	-

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Aunque no se conocen totalmente los mecanismos específicos por los que ejerce su acción anticonvulsivante y eutimizante, una buena parte viene mediada por la potenciación del sistema del GABA.

Su acción a otros niveles ha sido estudiada en los últimos años: desplazamiento de fosfolípidos intracelulares (1998), inhibición de la glucogeno sintasa quinasa-3 (2004), activación de la quinasa

extracelular (2001), incremento de la expresión del gen de la proteína citoprotectora del linfoma/leucemia de células B (2003). Mecanismos prometedores pero que no han supuesto una evidencia científica ponderable para tenerlos en cuenta hasta el momento.

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

\* Epilepsia: generalizadas o parciales. Formas mixtas (West y Síndrome de Lennox Gastaut)

\*Trastorno Bipolar: episodios maniacos asociados.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Vía Oral. Formas "crono": Administración única diaria en caso de epilepsias controladas con 20-30 mg/kg. En pacientes no sometidos a otro tratamiento antiepiléptico previo, la obtención de la dosis total diaria se realizará progresivamente, incrementando la dosis inicial cada 2-3 días hasta posología óptima en el plazo de una semana. En pacientes en tratamiento con otros antiepilépticos, proceder como se explica con las formas entéricas. En las mujeres que deseen embarazo, repartir la dosis diaria en 3 tomas.

En el caso de que sea necesaria politerapia, tener en cuenta las interacciones.

Sustitución formas entéricas por formas "crono": se aconseja mantener la misma dosis diaria.

- Normas para la correcta administración: La administración se realizará preferentemente en el curso de las comidas con un poco de agua.

#### 4.4 Farmacocinética.

Vía oral, iv: Es absorbido rápidamente y casi por completo (Tmax=1-4 h). Los alimentos retrasan la absorción oral pero no la reducen. El tiempo preciso para que aparezca la acción es de 1-2 semanas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 80-95%. Es metabolizado extensamente en el hígado, siendo eliminado mayoritariamente con la orina en forma de metabolitos inactivos, y en muy pequeña proporción en las heces y en el aire expirado. Su semivida de eliminación es de 5-20 h, siendo los pacientes que reciben otra terapia concomitante de anticonvulsivantes los que presentan los valores menores.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	LITIO	CARBAMAZEPINA	OLANZAPINA
Presentación			
Posología			
Características diferenciales	Mejor tolerancia	Eficacia superior	Mejor tolerancia

Hay que resaltar que la combinación de ácido valproico+ valproato sódico (Depakine® Crono) ya es un principio activo incluido en la guía farmacoterapéutica del hospital en forma de Valproato Sódico (Depakine®), por lo que la comparativa sería entre las diferentes presentaciones.

El Depakine no tiene la indicación de trastorno bipolar, indicación que sí tiene aprobada el Depakine Crono.

Diferentes estudios han comparado la eficacia y la seguridad de las presentaciones de liberación prolongada frente a las de liberación inmediata (Centorrino 2003, Horne 2003, Davis 2007, Bowden 2006) demostrando su eficacia y tolerancia.

Siendo la característica diferencial la de mantener concentraciones plasmáticas más estables en pacientes crónicos y logrando menos fluctuaciones de los picos plasmáticos, siendo su administración más cómoda.

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Nos referiremos exclusivamente a los episodios maníacos en el trastorno bipolar, ya que entendemos que su utilización como antiepiléptico está sobradamente evaluada y demostrada en la práctica clínica.

En dos ensayos controlados y aleatorizados se ha demostrado que divalproato sódico es un tratamiento eficaz para la manía aguda (Pope 1991, Bowden 1994). Sin embargo son pocos los estudios en los que se ha examinado la relación entre las concentraciones séricas de valproato y la eficacia en el tratamiento de la manía aguda con divalproato. Las directrices para la práctica clínica de la American Psychiatric Association señalaron un margen terapéutico amplio para las concentraciones séricas mínimas de valproato (50-125 mcg/ml (2002). Unas directrices de consenso de expertos recomendaron un margen amplio similar, con un valor mínimo ligeramente superior (media=58,9 mcg/ml; Sachs 2000).

## 5.2. Resultados de los ensayos clínicos

Los dos estudios que llevaron a la aprobación de valproato como tratamiento de la manía fueron estudios aleatorizados, doble-ciego, de tres semanas, realizados en pacientes hospitalizados.

1. Pope, et al (1991): frente a placebo. Los pacientes que recibieron valproato tuvieron una reducción del 54% en la escala de manía, frente a solo un 5% entre los tratados con placebo.
2. Bowden, et al (1994): además del placebo se incluyó un comparador activo (litio). Las tasas de respuesta a valproato fueron aproximadamente del doble de las de placebo y similares a las de litio. La mejoría fue ligeramente más rápida con valproato que con litio aunque la eficacia fue equivalente.

Recientemente, se ha realizado otro estudio doble ciego aleatorizado con placebo a tres semanas en manía aguda con la formulación de liberación prolongada de divalproato sódico, que confirma la eficacia observada en los estudios anteriores. La reducción en la escala de manía, variable principal del ensayo, fue positiva para valproato, desde el quinto día hasta el final del estudio. El ensayo también fue positivo en términos de remisión y respuesta (reducción > 50 % en la escala de manía), con una tasa de esta última del 48%, similar a otros ensayos de valproato y de antipsicóticos atípicos (Bowden 2006).

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Diversos estudios han sugerido que la respuesta está relacionada con la concentración sanguínea o el aumento de ésta. En un estudio de carbamazepina y valproato en monoterapia (Vasudev 2000) observaron una relación positiva significativa entre el aumento semanal de las concentraciones séricas y la respuesta clínica. La administración de valproato se inició con 20mg/kg/día y se aumentó semanalmente hasta lograr efecto o hasta alcanzar unas concentraciones máximas en suero. Las concentraciones séricas de valproato en estos pacientes oscilaron entre 50-100 mcg/ml. Hubo una correlación positiva entre el cambio de la Young Mania Rating Scale y el cambio de las concentraciones séricas de valproato en la semana 2 de este ensayo de 4 semanas.

En un estudio retrospectivo se investigó la relación entre la obtención de unas concentraciones sanguíneas terapéuticas y el tiempo transcurrido hasta la remisión (Goldberg 1998). Los autores examinaron 10 posibles factores predictivos de la remisión en pacientes maníacos y observaron que tan solo el tiempo transcurrido hasta alcanzar una concentración sérica terapéutica (definida como > 50 mcg/ml) estaba relacionado con el tiempo hasta la remisión.

McCoy y cols (1993) revisaron las historias clínicas de 17 pacientes hospitalizados por un trastorno bipolar refractario en los que se utilizó una potenciación con valproato. Refirieron una clara tendencia a que los pacientes con una respuesta intensa presentaran unas concentraciones de valproato más elevadas.

En un análisis combinado de tres estudios publicados (Hirschfeld 2003) de divalproato con dosis de carga oral (20 ó 30 mg/kg/día) en comparación con la pauta de ajuste estándar, se

observó que las concentraciones séricas más altas se asociaban a una eficacia más rápida en los pacientes con manía aguda.

En la revisión de la Cochrane sobre el valproato en episodios agudos del trastorno bipolar (2003) sobre 10 estudios randomizados y controlados concluyeron que existía un número limitado de estudios en los que se demostraba la eficacia del valproato en la manía aguda. Que la eficacia relativa del valproato comparado con litio y carbamazepina es confusa, y que comparado con olanzapina valproato puede ser menos eficaz en reducir los síntomas maníacos, causando menos sedación y ganancia de peso.

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- APA, 2002. American Psychiatric association: Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (Revision). Am J Psychiatry 2002; 159 (April suppl)
- CANMAT, 2005. Red Canadiense de tratamientos para el estado de ánimo y la ansiedad.
- WFSBP, 2004. Federación Internacional de sociedades de psiquiatría biológica.

### 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

#### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

- Tolerancia y seguridad mejor que el litio (Bowden 2000).
- Incremento de peso y temblor (Bowden 2000).
- Efectos gastrointestinales que pueden ocasionalmente causar abandono del tratamiento (Bowden 2006).
- Discrasias sanguíneas (Bowden 2000).
- Riesgo bajo de hepatotoxicidad y casos aislados de encefalopatía hiperamonémica.
- Caída de cabello y alopecia en el 12% de los pacientes tratados. Dosis dependiente. (Mercke 2000).
- Síndrome del Ovario poliquístico. Datos no concluyentes.
- Teratogénico: categoría D.

#### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- Se recomienda monitorizaciones periódicas de la función hepática, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento.
- Deben realizarse recuentos periódicos sanguíneos.
- Evitar la suspensión brusca en tratamientos prolongados, ya que pueden precipitar crisis convulsivas.
- No tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.
- Pacientes geriátricos tienden a presentar concentraciones mayores.
- Niños menores de 3 años con epilepsia severa, y sobre todo, con epilepsia asociada a lesiones cerebrales, retraso psíquico y/o una enfermedad metabólica o degenerativa de origen genético, presentan un riesgo incrementado de desarrollar hepatotoxicidad muy grave o mortal.
- Contraindicaciones: alergia al principio activo e insuficiencia hepática.
- Precauciones: insuficiencia renal, Lupus eritematoso sistémico, porfiria, dolor abdominal.

#### 6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Debido a que coexisten dos presentaciones del mismo principio activo y utilizadas en las mismas indicaciones se recomienda diferenciar especialmente el divalproato (Depakine Crono) para evitar confusiones.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Dependiendo de la dosis del paciente el coste medio estimado por paciente y año es de 216 euros.

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No supondría ningún coste incremental.

### 7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

La estimación entre las dos indicaciones es de unos 168 pacientes/año.

### 7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Irrelevante, debido a que lleva varios años en el mercado.

### 7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Irrelevante.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Constituye un tratamiento de primera línea para el trastorno bipolar y epilepsia. Siendo su eficacia demostrada en varios ensayos clínicos y estudios randomizados.

\* Como eutimizante: en el área psiquiátrica tiene su principal interés en los pacientes con manía mixta o con numerosos episodios afectivos previos, en los que se reduce la tasa de respuesta al litio y sin embargo se mantiene la respuesta a valproato.

Se puede optar por la carga oral para conseguir un inicio de acción más rápido, iniciando la titulación con una dosis de 20-30mg/kg/día los dos primeros días y manteniendo 20mg/kg/día posteriormente. Se deben buscar concentraciones séricas cercanas a los 100 mcg/ml, siendo las que ofrecen mejor ratio eficacia/tolerancia. En manías severas se optará por el tratamiento combinado con un antipsicótico atípico, disponiendo de estudios que avalan la eficacia y seguridad de esta combinación.

Es especialmente útil en pacientes como los mixtos, los cicladores rápidos, los que presentan trastornos por abuso de sustancias concomitante o aquellos que padecen anomalías neurológicas. El perfil de tolerancia de valproato es favorable frente al litio o los antipsicóticos atípicos, siendo los trastornos gastrointestinales los más frecuentes. Las formulaciones más recientes de cubierta entérica y liberación retardada han disminuido su incidencia. Su uso debe ser restringido a casos muy escogidos en mujeres en edad fértil, debido al riesgo teratogénico que presenta.

\* Como antiepiléptico: ver referencia del Depakine® (ácido valproico) ya incluido en la guía farmacoterapéutica.

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

**Inclusión en la GFT sin restricciones.**

**8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

Se recomienda su utilización en la indicación del trastorno bipolar debido a que el Depakine no tiene la indicación autorizada, así como en tratamientos de la epilepsia como continuación del tratamiento domiciliario.

**8.3 Indicaciones y servicios aprobados.**

- Episodios maníacos del trastorno Bipolar. Servicio Psiquiatría.
- Epilepsia en general. Servicio Neurología.

**8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.**

No se recomienda retirar el ácido valproico, debido a su papel anticonvulsivante en pacientes hospitalizados.

**8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).**

[Ninguno](#)

**9.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. Ficha Técnica Depakine Crono. 2006.
2. Micromedex 2008.
3. Macritchie K, Geddes JR, et al. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder (Review) Cochrane Database of systematic Reviews 2003. Issue 1. Art CD004052.
4. Allen M, Hirschfeld R, et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. Am J Psychiatry 2006; 163:272-275.
5. Bowden et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. J Clin Psychiatry 2006;67:1501-1510.
6. Pope HG, McElroy SI, et al. Valprate in the treatment of acute mania: a placebo controlled study. Arch Gen Psychiatry 1991;48:62-68.

**EVALUACIÓN: Conclusiones finales**

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: 02/03/2009

Fecha de notificación:

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Juan Carlos Pérez Pons declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:**23/02/2009**

JUAN CARLOS PEREZ PONS

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.