



INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Divalproato de sodio
Indicación específica:	Epilepsia mioclónica juvenil
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Número de casos anuales:	2000 (Epilepsia)

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Divalproato de sodio
Formulación propuesta para inclusión	Divalproato de sodio 250mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	02 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Valproato sódico 500mg tableta

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Epilepsia Mioclónica Juvenil³

Es una de las epilepsias idiopáticas generalizadas más común de la infancia. Por lo general ocurre en adolescentes sanos y se caracteriza por la tríada de espasmo mioclónicas generalizadas, convulsiones tónico-clónicas (GTC), y las crisis de ausencia. Las convulsiones se producen característicamente al despertar o en asociación

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2016.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso enero 2017.

³UpToDate. Christian M Korff, MD. Epilepsia Mioclónica Juvenil. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/juvenile-myoelonic-epilepsy?source=search_result&search=juvenile%20myoelonic%20epilepsy&selectedTitle=1~32



con la privación del sueño, y los pacientes suelen responder rápidamente y por completo a los fármacos anticonvulsivos estándar. Frecuencia de las crisis a menudo disminuye en la edad adulta, pero la mayoría de los pacientes requieren terapia con medicamentos anticonvulsivos para toda la vida. La causa fundamental de la JME no se conoce y es probable que haya defectos genéticos complejos fundamentales.

Quince cromosomas se sospecha que desempeñan un papel central en JME; Hasta la fecha, sólo tres son considerados como los genes JME-causantes: EFHC1, GABRA1 y CLCN2. EFHC1 mutaciones se encuentran en hasta un 9 por ciento de los pacientes clásicos JME de diversos orígenes étnicos. Es el único gen que se ha asociado exclusivamente con JME clásico.

Epidemiología⁴

La Epilepsia Mioclónica Juvenil (JME) representa el 25 a 30 por ciento de las epilepsias generalizadas idiopáticas y hasta un 10 por ciento de todos los casos de epilepsia. Basado en una población de riesgo de la epilepsia de un 1 por ciento a los 20 años, la incidencia de la JME se estima que es de 1 en 1000 a 2000.

La relación entre los géneros en JME se considera generalmente que es igual, pero varios estudios han reportado una preponderancia femenina de hasta 2,9: 1

La edad media de inicio es de 15 años, con un rango de 5 a 34 años. La mayoría de los pacientes son diagnosticados entre las edades de 12 y 18 años.

IV. Tratamiento

Sumarios

UpToDate

Elección del tratamiento del **JME⁵**:

Los pacientes con JME generalmente responden de forma rápida y completamente a la terapia de fármaco anticonvulsivo de amplio espectro, pero la mayoría requieren tratamiento de por vida.

Valproato se recomienda como tratamiento de primera línea de elección para la mayoría de los pacientes. Es un fármaco anticonvulsivo de amplio espectro que controla los tres tipos de convulsiones en JME, y tiene la mejor eficacia establecida. Se debe utilizar con precaución en mujeres después de la pubertad, en particular aquellos que están pensando en quedar embarazadas o que no pueden garantizar las prácticas anticonceptivas fiables, debido a sus riesgos teratogénicos. Valproato tiene efectos secundarios adicionales, tales como aumento de peso y pérdida de cabello que hacen que sea inaceptable en algunos pacientes.

Recomendaciones:

- La Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) se clasifica como un síndrome de epilepsia generalizada idiopática. Se cree que tienen un complejo de base genética subyacente; sin embargo, los mecanismos exactos no se conocen bien.
- JME se diagnostica normalmente en los adolescentes jóvenes sanos y se caracteriza por uno o más de los siguientes tipos de crisis: espasmos mioclónicas, crisis de ausencia, y de convulsiones tónico-clónicas (GTC).
- En pacientes con JME, se recomienda iniciar el tratamiento con un fármaco anticonvulsivo de amplio espectro (por ejemplo, valproato, levetiracetam, lamotrigina, topiramato) (**Grado 1A**). El valproato tiene la eficacia y los resultados en

⁴ UpToDate. Christian M Korff, MD. Epilepsia Mioclónica Juvenil. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/juvenile-myoclonic-epilepsy?source=search_result&search=juvenile%20myoclonic%20epilepsy&selectedTitle=1~32

⁵ UpToDate. Christian M Korff, MD. Epilepsia Mioclónica Juvenil. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/juvenile-myoclonic-epilepsy?source=search_result&search=juvenile%20myoclonic%20epilepsy&selectedTitle=1~32



el control de convulsiones en el 80 por ciento del paciente mejor establecido. El valproato se debe utilizar con precaución en mujeres después de la pubertad, en particular aquellos que están pensando en quedar embarazadas o que no puede garantizar las prácticas anticonceptivas fiables, debido a sus riesgos teratogénicos. Los pacientes generalmente responden de forma rápida y completamente al tratamiento con fármacos anticonvulsivos, pero la mayoría requieren tratamiento de por vida. Algunos pacientes requieren terapia de combinación después de dos fracasos del tratamiento con un solo agente.

Dynamed

Visión general del tratamiento para la Epilepsia de ausencia de la niñez⁶

- Tratar a todos los niños con epilepsia de ausencia durante la infancia con medicamentos antiepilépticos
 - o Comenzar la monoterapia con valproato sódico o etosuximida
 - Considerar la etosuximida o el valproato sódico como terapia inicial (el Valproato sódico puede ser de primera elección en pacientes con convulsiones clónicas tónicas generalizadas concomitantes)
 - Cambiar a otro fármaco de primera línea o lamotrigina si no es eficaz
 - El ácido valproico y la etosuximida son cada vez más eficaces que la lamotrigina para el control de las crisis epilépticas durante la ausencia de la infancia (evidencia de nivel 1)
 - Levetiracetam podría reducir o controlar convulsiones en epilepsia de ausencia durante la niñez (nivel 2 [nivel medio] de evidencia)
 - La lamotrigina parece eficaz y bien tolerada entre los niños con crisis de ausencia que responden a la lamotrigina (nivel 2 [nivel medio])
 - o Si la monoterapia es ineficaz, considere la combinación de valproato sódico más etosuximida o valproato sódico más lamotrigina
 - o Acetazolamida, clonazepam o clobazam pueden ser eficaces si ninguno de los fármacos anteriores es efectivo
 - Se recomienda el retiro gradual de la medicación cuando está libre de convulsiones durante 1-2 años y el electroencefalograma normalizado.

Medicamentos:

- Se recomienda el uso de medicamentos antiepilépticos en todos los niños con epilepsia de ausencia en la infancia.
- Valproato de sodio
 - ✓ Considerado un fármaco de primera línea, especialmente en pacientes con convulsiones clónicas tónicas generalizadas concomitantes
 - ✓ Comenzar con 15 mg / kg oralmente al día (máximo 60 mg / kg)
 - ✓ Aumento de 5-10 mg / kg diarios a intervalos semanales de acuerdo a la respuesta y tolerabilidad
 - ✓ Eficacia del 88% al 95% para las crisis de ausencia y puede tener beneficios en algunas convulsiones asociadas
- Etosuximida
 - ✓ Considerado un medicamento de primera línea

Comenzar con:

 - ✓ 250 mg por vía oral diariamente en niños de 3 a 6 años
 - ✓ 500 mg por vía oral diaria en dosis única o dividida en niños > 6 años
 - ✓ Aumento de 250 mg / kg diarios a intervalos de 4-7 días según respuesta y tolerabilidad (máximo 1.500 mg)

⁶ Dynamed. Epilepsia en ausencia de la niñez. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=6&sid=58f1e99a-b787-487d-8265-5487564a1351%40sessionmgr104&hid=124&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVvLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=114702&db=dme>



- ✓ Dosis habitual 20 mg / kg diario
- ✓ 70% de eficacia para las crisis de ausencia y no tiene ningún beneficio en las convulsiones asociadas
- Selección de fármacos antiepilépticos para la epilepsia de ausencia en la infancia u otros síndromes de ausencia de la guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence)
 - ✓ Medicamentos de primera línea
 - Etosuximida (Zarontin)
 - Lamotrigina (Lamictal)
 - Valproato (Depakene, Depakote, Depacon)

Best Practice⁷

Acute		
Patient group	Tx line	Treatment
<p>typical absence seizures with a history of generalised tonic-clonic seizures (CAE, JAE, JME)</p>	<p>1st</p>	<p>valproic acid or lamotrigine</p> <p>» If there is any history of generalised tonic-clonic seizures (childhood absence epilepsy [CAE], juvenile absence epilepsy [JAE], and juvenile myoclonic epilepsy [JME]), ethosuximide is less appropriate, and valproic acid and lamotrigine would be considered preferred first-line agents.</p> <p>» Valproic acid can cause hepatotoxicity and pancreatitis (black box warning), thrombo/pancytopenia, hyperammonaemia, fatigue, weight gain, and hair thinning. Periodic monitoring of FBCs and liver transaminases should be strongly considered. Trough drug levels can help with assessing compliance and effectiveness of therapy.</p>

⁷ Best Practice. Absence Seizures. Fecha de acceso enero 2017.



» If lamotrigine is being added to valproic acid, usual maintenance dose is 1-3 mg/kg/day.

» If lamotrigine is added to an enzyme-inducing antiepileptic drug, usual maintenance dose is approximately 5-15 mg/kg/day.

Primary options

» **valproic acid:** adults and children >10 years of age: 10-15 mg/kg/day orally given in 1-3 divided doses initially, increase by 5-10 mg/kg/day increments every 7 days as tolerated and according to response; children <10 years of age: refer to consultant for guidance on dosage

OR

» **lamotrigine:** children 3-13 years of age: 0.5 mg/kg/day orally given in 2 divided doses for 2 weeks initially, followed by 1mg/kg/day for 2 weeks, then increase by 1 mg/kg/day increments every 5 days according to response, maximum 12 mg/kg/day; adolescents and adults: refer to consultant for guidance on dosage

adjunct topiramate or zonisamide or levetiracetam

NICE⁸

Guía para el diagnóstico y manejo de la epilepsia en adultos y niños:

Indica en la presente tabla las opciones de Antidepresivos para síndromes epilépticos.
Table 2 AED options by epilepsy syndrome

Epilepsy syndrome	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Childhood absence epilepsy or other absence syndromes	Ethosuximide Lamotrigine ^a Sodium valproate	Ethosuximide Lamotrigine ^a Sodium valproate	Clobazam ^a Clonazepam Levetiracetam ^a Topiramate ^a Zonisamide ^a	Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

⁸ NICE. guideline on diagnosis and management of epilepsies in adults and children in primary and secondary care (NICE 2012 Jan:CG137)



Juvenile absence epilepsy or other absence syndromes	Ethosuximide Lamotrigine ^a Sodium valproate	Ethosuximide Lamotrigine ^a Sodium valproate	Clobazam ^a Clonazepam Levetiracetam ^a Topiramate ^a Zonisamide ^a	Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin
Juvenile myoclonic epilepsy	Lamotrigine ^a Levetiracetam ^a Sodium valproate Topiramate ^a	Lamotrigine ^a Levetiracetam Sodium valproate Topiramate ^a	Clobazam ^a Clonazepam Zonisamide ^a	Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

Farmacocinética⁹

Cuadro sobre las propiedades farmacocinética de las medicamentos Antiepilepticos.

TABLE 58-4

Pharmacokinetic Properties of Antiepileptic Drugs

Drug	Oral Absorption (%)	Half-Life (hours)	Time to Steady State	Dosage Schedule
Carbamazepine	90–100	<i>Chronic:</i> 5–25	2–4 days	BID to TID
Ethosuximide	90–100	<i>Pediatric:</i> 30 <i>Adult:</i> 60	5–10 days	Daily (BID)
Felbamate	90	12–20	3–4 days	BID to TID
Gabapentin	40–60; ↓ with ↑ dose	<i>Normal renal function:</i> 5–9; ↑ with ↓ renal function	<i>Normal renal function:</i> 1–1.5 days	TID to QID (every 6–8 hours)
Lacosamide	100	13 ↑ slightly with renal impairment	2–3 days	BID
Lamotrigine	90–100	<i>Monotherapy:</i> 24–29 <i>Enzyme inducers:</i> 15 <i>Enzyme inhibitor (VPA):</i> 59	4–9 days	BID
Levetiracetam	100	<i>Normal renal function:</i> 6–8; ↑ with ↓ renal function	<i>Normal renal function:</i> 1–1.5 days	BID
Oxcarbazepine	100	8–13	2–3 days	BID to TID
Phenobarbital	90–100	2–4 days	8–16 days	Daily
Phenytoin	90–100	Varies with dose	5–30 days	Daily to BID
Pregabalin	≥90	<i>Normal renal function:</i> 6; ↑ with ↓ renal function	24 hours	BID to TID
Rufinamide	>85	9	1–2 days	BID
Tiagabine	90	<i>Monotherapy:</i> 7–9 <i>Enzyme inducers:</i> 4–7	1–2 days	BID to QID
Topiramate	≥80	12–24	3–4 days	BID
Valproate	100 (≈ 80% with divalproex ER)	10–16	2–3 days	BID to QID (daily with divalproe × ER)
Vigabatrin	80–90	8–12 (not clinically important. Irreversible enzyme inhibitor)	NA	Daily to BID
Zonisamide	≈80	<i>Monotherapy:</i> ≈60 <i>Enzyme inducers:</i> 27–36	2 weeks	Daily to BID

^a Based on four half-lives. This lag time should allow determination of steady-state serum concentrations within limits of most assay sensitivities. BID, twice daily; NA, not applicable; QID, four times daily; VPA, valproic acid.

⁹ Koda – Kimple & Youngs. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. 10^o edición. 2013

**TABLE 58 - 4**
Pharmacokinetic

Drug	Usual Therapeutic Serum Concentration	Plasma Protein Binding (%)	Volume of Distribution (L/kg)
Carbamazepine	5–12 mcg/mL	75 (50–90)	0.8–1.6
Ethosuximide	40–100 mcg/mL	0	0.7
Felbamate	50–110 mcg/mL	24	0.7–0.8
Gabapentin	2 mcg/mL (proposed)	0	≈0.8
Lacosamide	Not determined	<15	0.6
Lamotrigine	4–18 mcg/mL (proposed)	55	0.9–1.2
Levetiracetam	Not determined	<10	≈0.7
Oxcarbazepine	Not determined	40	
Phenobarbital	15–40 mcg/mL	50	0.5–0.6
Phenytoin	10–20 mcg/mL	95	0.5–0.7
Pregabalin	Not determined	0	0.5
Rufinamide	Not determined	<35	Dose dependent
Tiagabine	Not determined	96	1.1
Topiramate	Not determined	10–15	0.7
Valproate	50–150 mcg/mL	90+	0.09–0.17
Vigabatrin	NA	NA	NA
Zonisamide	Not determined	50–60	1.3

^a Based on four half-life (t_{1/2}), BID, twice daily; NA, Not Available.

Divalproex sódico¹⁰

Absorción/Biodisponibilidad: Las dosis orales equivalentes de productos divalproex sódico y cápsulas de ácido valproico entregan cantidades equivalentes de ion valproato sistémicamente. Aunque la tasa de absorción de ion valproato puede variar con la formulación administrada, las condiciones de uso (por ejemplo, en ayunas o postprandial) y el método de administración (por ejemplo, si el contenido de la cápsula son rociados sobre alimentos o la cápsula se toma intacta), estas diferencias deben ser de importancia clínica menor en las condiciones de estado estacionario obtenidos en el uso crónico en el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, es posible que las diferencias entre los diversos productos de valproato en T_{max} y C_{max} pudieran ser importantes en el inicio del tratamiento. Mientras que la velocidad de absorción desde el tracto GI y la fluctuación de las concentraciones en plasma de valproato varían con régimen de dosificación y la

¹⁰ DAILYMED. Divalproex Sodium. Fecha de acceso enero 2017



formulación, la eficacia del valproato como anticonvulsivo en el uso crónico es poco probable de ser afectados.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas de valproato es dependiente de la concentración y de la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% a 40 mcg / ml a 18,5% a 130 mcg / ml. Unión de valproato a proteína se reduce en los ancianos, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con insuficiencia renal, y en presencia de otros fármacos (por ejemplo, aspirina). Por el contrario, el valproato puede desplazar a ciertos fármacos unidos a proteínas (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, warfarina y tolbutamida)

Metabolismo: El valproato se metaboliza casi completamente por el hígado. En pacientes adultos en monoterapia, de 30 a 50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónidos. La β -oxidación mitocondrial es la otra principal vía metabólica, típicamente representa más del 40% de la dosis. Por lo general, menos del 15 al 20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina.

Eliminación: La eliminación media del plasma y el volumen de distribución del valproato total son 0,56 L/hr/ 1,73 m² y 11 L/1,73 m², respectivamente. La media de eliminación del plasma y el volumen de distribución del valproato libre son 4,6 L/ hr/1,73m² y 92 L/1,73 m². La media de la semivida terminal para la monoterapia con valproato varió de 9 a 16 horas después de los regímenes de dosificación oral de 250 a 1.000 mg.

Valproato de sodio¹¹

Biodisponibilidad: Se espera que las dosis equivalentes de valproato intravenoso (IV) y valproato oral resulten en C max, C min, equivalentes y la exposición sistémica total al ion valproato cuando el valproato IV se administra como una infusión de 60 minutos. Sin embargo, la velocidad de absorción de iones valproato puede variar con la formulación utilizada. Estas diferencias deben ser de importancia clínica menor en las condiciones de estado estacionario obtenidas en el uso crónico en el tratamiento de la epilepsia.

La administración de los comprimidos de divalproex sódico y valproato IV (dada como una infusión de una hora), 250 mg cada 6 horas durante 4 días a 18 voluntarios varones sanos dio como resultado equivalente AUC, C max, C min en estado estacionario, así como después de la primera dosis. El Tmax después de la inyección IV el valproato de sodio se produce al final de la infusión de una hora, mientras que el Tmax después de la dosificación oral con divalproex sódico se produce en aproximadamente 4 horas. Debido a la cinética de valproato no unido son lineales, la bioequivalencia entre la inyección y el valproato de sodio divalproex sódico hasta la dosis máxima recomendada de 60 mg / kg / día se puede suponer. El AUC y la C_{máx} resultante de la administración de valproato IV 500 mg en una sola infusión de una hora y una dosis única de 500 mg de jarabe de ácido valproico a 17 voluntarios sanos de sexo masculino también eran equivalentes.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas de valproato es dependiente de la concentración y de la fracción libre aumenta desde aproximadamente 10% a 40 mcg/ml a 18,5% a 130 mcg/ml. Unión de valproato de proteína se reduce en los ancianos, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con insuficiencia renal, y en presencia de otros fármacos (por ejemplo, aspirina). Por el contrario, el valproato puede desplazar a ciertos fármacos unidos a proteínas (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, warfarina y tolbutamida)

Metabolismo: El valproato se metaboliza casi completamente por el hígado. En pacientes adultos en monoterapia, el 30-50% de una dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónidos. La B-oxidación mitocondrial es la otra principal vía metabólica, típicamente representa más del 40% de la dosis. Por lo general, menos del 15-20% de la dosis se elimina por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina.

¹¹ DAILYMED. Valproate Sodium. Fecha de acceso enero 2017



Eliminación: La eliminación media plasmática y el volumen de distribución del valproato total son 0,56 L/hr/ 1,73 m² y 11 L/1,73m², respectivamente. La media de la semivida terminal para la monoterapia con valproato después de una infusión intravenosa de 1.000 mg fue de 16 ± 3,0 horas. Las estimaciones citadas se aplican principalmente a los pacientes que no están tomando medicamentos que afectan los sistemas de enzimas hepáticas metabolizadoras.

BNF¹²

Equivalencia de dosis y conversión:

El valproato semisódico comprende cantidades equimolares de valproato sódico y ácido valproico.

V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

AEMPS¹³

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento aunque normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuar el tratamiento. Puede tener lugar un incremento de peso. Por lo que el aumento del peso deberá estar estrechamente controlado, ya que puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso mortales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: anemia, trombocitopenia.

Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia.

Raras: insuficiencia de la médula ósea incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

Exploraciones complementarias:

Raras: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómala (como tiempo de protrombina prolongada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado), déficit de biotina/déficit de biotinidasa.

Frecuencia no conocida: debido a que el valproato se excreta principalmente a través del riñón, parcialmente en forma de cuerpos cetónicos. La prueba de eliminación de cuerpos cetónicos puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy Frecuentes: temblor

Frecuentes: trastornos extrapiramidales, estupor*, somnolencia, convulsiones*, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).

Poco frecuentes: coma*, encefalopatía*, letargo*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia.

Raras: demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo.

¹² BNF. Formulario Nacional Británico. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/DMD3846411000001106.htm?q=Semisodium%20valproate&t=search&ss=te xt&tot=5&p=2#PHP62195-monitoring-requirements>

¹³ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Fecha de acceso noviembre 2016.



* Se han descrito unos pocos casos de estupor y letargia, que han conducido en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía); se trataba de casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, atenuándose tras la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Estos casos han sido descritos con mayor frecuencia durante un tratamiento combinado (en particular con fenobarbital o topiramato) o tras un incremento súbito de las dosis de valproato.

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuentes: sordera.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: derrame pleural.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas*.

Frecuentes: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea aparece frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y desaparece normalmente después de unos pocos días, sin interrumpir el tratamiento.

* También observadas unos minutos después de la inyección intravenosa y que resuelven espontáneamente en pocos minutos.

Poco frecuentes: pancreatitis que puede llegar a ser mortal.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en costo

6.1 Costo

- El costo remitido por Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas se detalla en el siguiente cuadro:

Denominación Común Internacional (DCI) ²	Forma Farmacéutica	Concentración ¹	Vía de Administración	Dosis Diaria ³	Costo Diario ⁴	Duración de Tratamiento ⁵	Costo del Tratamiento ⁶
DIVALPROATO DE SODIO	Tab.	250mg.	V.O	0.60	1-3/día	Crucet	

- Costo que se indica en el observatorio de productos farmacéuticos:

Medicamento	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento mensual (S/)
Divalproato de Sodio 250mg Tableta 3 veces al día	1.10 – 1.65 ¹⁴	99.0 – 148.5
Valproato de Sodio 500mg Tableta	0.25 ¹⁵	15.00

VII. Resumen del estatus regulatorio

FDA¹⁶. Divalproex de Sodio:

- Ausencia de convulsiones, simple y complejo
- Convulsiones complejo epilépticas parciales
- Trastorno maníaco bipolar I

¹⁴ OPF. Observatorio de Productos Farmacéuticos (EPIVAL). Establecimiento Privado. Fecha de acceso Enero 2017.

¹⁵ OPF. Observatorio de Productos Farmacéuticos (VALPROX). Establecimiento Público. Fecha de acceso Enero 2017.

¹⁶ Micromedex. Divalproex de Sodio. Fecha de acceso enero 2017.



- Migraña como profilaxis

AEMPS¹⁷. Valproato sódico:

- Tratamiento para Epilepsias generalizadas o parciales :
 - Generalidades primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas.
 - Parciales: con sintomatologías elemental (comprendidas las formas Bravais-Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosensoresiales, psicomotrices)
 - Parciales secundariamente generalizadas
 - Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut)

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adultos¹⁸ En la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra considerado al divalproato de sodio:

valproic acid (sodium valproate)	Oral liquid: 200 mg/5 mL. Tablet (crushable): 100 mg. Tablet (enteric-coated): 200 mg; 500 mg (sodium valproate).
----------------------------------	--

VIII. Conclusiones

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Divalproato de sodio 250mg tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME por no existir hasta el momento suficiente evidencia disponible que muestre beneficios sobre la alternativa existente en el PNUME vigente.

¹⁷ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Depakine. Fecha de acceso Enero 2017.

¹⁸ WHO – World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.