



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Area de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TÉCNICO N° 37 - 2005:

Divalproato 125 mg tabletas

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado: Valproato tabletas
Institución: Hospital Nacional Cayetano Heredia
Alternativas del PNME 2002: No consigna en la solicitud
Condicion(es) clínica(s) asociada(s): Crisis de ausencia
convulsiones parciales
Motivo por el cual fue solicitado: Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

Otros datos de la Solicitud:

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Ene-Feb-Mar 2004	240	1000	24000
Abr-May-Jun 2004	240	1000	15000
Jul - Ago 2004	240	1000	No especifican
Set - Oct 2004	240	1000	3000
Nov - Dic 2004	240	1000	39000
Mar- Abr 2005	240	1000	19500
May - jun 2005	240	1000	19500
TOTAL		7000	120000

II. EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002: Valproato sódico 300 mg tabletas
Valproato sódico 500 mg tabletas
Valproato sódico 150mg/5ml jarabe



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DCI: Acido valproico
ATC: N03AG01 Acido valproico ¹
DDD: 1.5 g (O) ¹
Grupo Terapéutico OMS: 5. Antiepilepticos / anticonvulsivantes¹
Disponibilidad en el mercado según PERUDIS²:

Compañía	Nombre comercial
a) Medicamento solicitado:	
Divalproato 125 mg tabletas (2 Registros Sanitarios)	
ABBOTT LABORATORIES INC	VALCOTE 125 mg
MONTE VERDE S.A.	TENIPAL 125 mg
b) Medicamentos alternativos del petitorio:	
Valproato sódico 300 mg tabletas (3 Registros Sanitarios)	
CORPORACION INFARMASA S.A.	ORFIRIL 300 mg
LAB. AC FARMA S.A.	VALPRAX 300 mg
LABORATORIO LAFI LTDA.	EPIVAL 300 mg
Valproato sódico 500 mg tabletas (4 Registros sanitarios)	
CORPORACION INFARMASA S.A.	ORFIRIL 500 mg
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE	VALPAKINE 500 mg
LAB. AC FARMA S.A.	VALPRAX 500 mg
LABORATORIO LAFI LTDA.	EPIVAL 500 mg
Valproato de Sodio 150mg/5ml jarabe (1 Registros Sanitarios)	
CORPORACION INFARMASA S.A.	ORFIRIL 150 mg/5 mL

Fecha de búsqueda bibliográfica: Noviembre 2005*

Condición(es) clínicas evaluadas: Crisis de ausencia - Convulsiones parciales

* La búsqueda se limitó a ensayos realizados en convulsiones parciales y de ausencia, descartándose los ensayos en otras indicaciones terapéuticas.



TRATAMIENTO DE LAS CRISIS DE AUSENCIA Y CONVULSIONES PARCIALES

- La crisis de ausencia o convulsión de pequeño mal es una alteración temporal de la función cerebral ocasionada por una actividad eléctrica anormal en el cerebro y se caracteriza por una pérdida abrupta de poca duración en la actividad consciente (ausencia) u otro cambio anormal del comportamiento. Constituyen cerca del 10% de las convulsiones en niños con epilepsia³. Las convulsiones de pequeño mal son más comunes en personas menores de 20 años, generalmente en niños entre los 6 y 12 años y se pueden presentar en combinación con otros tipos de convulsiones. La comisión de clasificación y terminología de la epilepsia reconoce cuatro síndromes epilépticos con convulsiones por ausencia típicas:
 - a) epilepsia de ausencia del niño
 - b) epilepsia de ausencia juvenil
 - c) epilepsia juvenil mioclónica
 - d) epilepsia mioclónica de ausencia
- Las crisis típicas de pequeño mal duran sólo unos pocos segundos, con recuperación total y sin confusión. Ellas se manifiestan como episodios de mirada fija o "crisis de ausencia" durante los cuales se presenta un cese en la actividad o en el discurso del niño. Es posible que el niño pare de hablar en medio de una frase o que deje de caminar y uno o dos segundos más tarde retome la actividad y el lenguaje. Si durante uno de estos episodios el niño está de pie o caminando, rara vez se cae. Las "crisis" pueden ser pocas o muy frecuentes, y se presentan repetidas veces en una hora. Hasta cientos de ataques se pueden presentar en un solo día. Pueden presentarse durante semanas o meses antes de ser descubiertos. Estos ataques pueden interferir con el desempeño escolar y con el aprendizaje, de ahí que los profesores puedan llegar a interpretarlas como una falta de atención u otro tipo de mala conducta³.
- Las convulsiones atípicas de pequeño mal tienen un comienzo más lento, duran más y la actividad muscular puede ser más evidente que las convulsiones típicas de pequeño mal. Por lo general, no hay recuerdos de la convulsión. Usualmente, no se encuentra ninguna causa para las crisis típicas de pequeño mal, ni se detectan trastornos neurológicos o de otro tipo. Las crisis atípicas pueden o no estar asociadas con otros trastornos neurológicos³.
- Las causas pueden ser no identificables o se pueden identificar como anomalías cerebrales congénitas, complicaciones de enfermedad hepática o renal o lesiones cerebrales ocasionadas por trauma o complicaciones al momento del nacimiento. En algunas ocasiones, los antecedentes familiares de convulsiones indican un tipo hereditario de esta condición³.

FARMACOLOGIA DEL DIVALPROATO

- El ácido valproico (bajo la forma de valproato de sodio) es un medicamento esencial considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud⁴, Valproato de sodio se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente⁵ (PNME 2005) en las presentaciones de tableta oral de 300 mg y 500 mg, y en jarabe por 150mg/5ml. Bajo la forma de divalproato



"Año de la Infraestructura para la integración"

de sodio de 125 mg cápsulas con microgranulos ("sprinkle") no se encuentra considerado en el PNME 2005.

- El ácido valproico (como divalproato) se presenta en comprimidos de 125, 250 y 500 mg; Como Cápsulas de ácido valproico 250 mg y Jarabe oral que contiene en 5 ml entre 150 a 250 mg de ácido valproico. Valproato sódico se presenta en tabletas con cubierta entérica de 200, 300 y 500 mg y solución oral conteniendo 250 mg/mL de valproato sódico.^{6,7,8}
- El divalproato de sodio se disocia a ión valproato en el tracto gastrointestinal. El ácido valproico o dipropilacético se halla estructuralmente relacionado con el ácido gammaaminobutírico (GABA) Se utiliza habitualmente como sal sódica (valproato sódico), pero puede utilizarse también como ácido (ácido valproico).^{6,7,8}
- El valproato se utiliza como antiepiléptico, como analgésico y como antimaníaco. Como antiepiléptico, el valproato es de amplio espectro tanto frente a modelos de convulsiones experimentales como en la epilepsia humana. En animales es eficaz frente a convulsiones provocadas por electroshock máximo (pentilentetrazol), protege frente a la activación propagada (kindling) y aunque no reduce las descargas del foco epiléptico de los modelos de crisis parciales, inhibe su propagación intracerebral. En la especie humana es igual de eficaz que el fenobarbital, fenitoína y carbamazepina frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, es tan eficaz como la etosuximida frente a las crisis de ausencia y es el más eficaz de los antiepilépticos clásicos frente a las crisis de mioclonías. También es eficaz en la profilaxis de las convulsiones febriles.^{6,7,8,15, 16}
- Valproato tiene múltiples mecanismos de acción: inhibe los canales de sodio, facilita la acción del GABA aumentando su síntesis (por estímulo del ácido glutámico-decarboxilasa) y reduciendo su degradación (por inhibición del ácido succínico deshidrogenasa y de la GABA-transaminasa). Estos efectos GABAérgicos aumentan la concentración cerebral de GABA a nivel sinaptosómico en áreas como la sustancia negra, inhibiendo la generalización de las crisis; también bloquea la vía caudado-tálamo-cortical que facilita la generalización de las descargas tanto de baja como de alta frecuencia, por lo que su espectro es más amplio que el de la etosuximida. Aunque su efecto frente al estado de mal es rápido, su efecto antiepiléptico máximo puede alcanzarse y desaparecer más tarde que sus niveles séricos. Dosis orales equivalentes de los productos conteniendo divalproato de sodio y cápsulas conteniendo ácido valproico administran sistémicamente cantidades equivalentes de ión valproato. El comprimido de divalproato de sodio recubierto puede reducir la incidencia del efecto gastrointestinal irritativo del valproato en comparación con las cápsulas de ácido valproico.^{6,7,8}
- Valproato sódico y divalproato sódico son prodrogas que rápidamente se convierten en ácido valproico. Luego de la administración por vía oral, la biodisponibilidad de la droga es la misma para cualquiera de las formas de dosificación. La absorción oral de ácido valproico es rápida y completa; en los preparados con cubierta entérica, el comienzo de la absorción se retrasa 2 horas cuando se administra en ayunas y de 4 a 8 horas cuando se administra con alimentos. Los preparados de liberación sostenida reducen la fluctuación de los niveles plasmáticos, lo que es útil en los casos en que una fluctuación excesiva produce efectos secundarios tras la toma.^{6,7,8}
- Se une el 95 % a la albúmina a concentraciones de 50 mg/l, pero esta unión es saturable disminuyendo al 85 % a concentraciones de 100 mg/l, lo que provoca una



"Año de la Infraestructura para la integración"

cinética dosis-dependiente de tipo decreciente. Su concentración en cerebro, líquido cefaloraquídeo y leche son más bajas que en plasma (10-25 %), mientras que en cordón umbilical son más altas (100-300 %). Se elimina con rapidez ($t_{1/2} = 6-18$ horas), principalmente por oxidación y glucoronidación hepáticas (> 95 %). Algunos de sus metabolitos se han relacionado con sus efectos antiepilépticos (2-en-valproico) o hepatotóxicos y teratógenos (4-en-valproico). La hemodiálisis no aumenta su eliminación.^{6,7,8}

- Si bien el índice de absorción del ión valproato puede variar según la formulación administrada (líquida o sólida), las condiciones de uso (por ej. en ayunas o posprandial) y el método de administración (por ej. sea que el contenido de la cápsula se espolvoree sobre la comida o se ingiera intacta), estas diferencias serán de escasa importancia clínica bajo las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas con el uso. Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en la t_{max} y C_{max} entre los diferentes fármacos que contienen valproato. Por ej., en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la t_{max} de 4 a 8 h) que sobre el de las cápsulas con microgránulos (aumento en la t_{max} de 3,3 a 4,8 h). Mientras que el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de valproato varían según el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del valproato como anticonvulsivante cuando se lo emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes de dosificación de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de valproato no son importantes desde el punto de vista clínico.^{6,7,8}
- La co-administración de productos orales conteniendo valproato con las comidas y el reemplazo entre las distintas formulaciones de divalproato de sodio y ácido valproico no provoca problemas clínicos en el manejo de los pacientes epilépticos. Sin embargo, cualquier variación en la posología o el agregado o interrupción de medicamentos concomitantes normalmente deberán ser acompañados por un estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de valproato.^{6,7,8}

Principales características Farmacocinéticas de Valproato^{6,7,8}

	Acido valproico capsulas	Valproato tabletas	Divalproato tabletas (liberación extendida)
Tmax	1 a 4 horas	4 a 8 horas	4 a 17 horas
Niveles de concentración terapéutica	Epilepsia: 50 a 100 mcg/mL Convulsiones parciales complejas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias: 80 a 150 mcg/mL		
AUC	Áreas bajo la curva equivalentes en vía oral e intravenosa.		
Unión a proteínas	Normal: 80 a 95% (media de 90%) En ancianos se incrementa la fracción libre en un 44% En insuficiencia hepática se incrementa 2 a 2.6 veces la fracción libre		
Volumen de distribución	0.14 a 0.23 L/kg		
Metabolismo	Hepático		



"Año de la Infraestructura para la integración"

	Acido valproico capsulas	Valproato tabletas	Divalproato tabletas (liberación extendida)
	Conjugación (30% a 50%), Beta oxidación mitocondrial (40%), Oxidación microsomal a numerosos metabolitos (15% a 20%). Menos del 3% de la dosis administrada es excretado sin cambio en la orina		
Biodisponibilidad	90%	90%	81-89%
Eliminación	Administración con alimentos disminuye velocidad de absorción, pero no afecta la absorción total Renal: 70-80%		
	Bilis: 7%		
	Pulmón: 2-18%		
	Leche materna: 1-10% nivel sérico		
Clearance plasmático:	0.9 L/hr		
Semivida eliminación plasmática:	6 a 17 horas		

- Las principales indicaciones de valproato reconocidas por la Organización Mundial de la salud son:
Monoterapia de la epilepsia:
 - Primera convulsión tónico clónica generalizada.
 - Convulsión parcial de nuevo diagnóstico.
 - Convulsión primaria generalizada.
 - Convulsiones típicas de ausencia.
 Otras indicaciones:
 - Profilaxis de convulsión febril recurrente.
 - manía aguda;

- La dosificación del ácido valproico (valproato o divalproato) en convulsiones parciales, crisis de ausencias, convulsiones atónicas; convulsiones mioclónicas, por vía oral, ADULTOS dosis inicial 600 mg/día (5 a 15 mg/kg/día) distribuidos en 2 tomas, que se pueden aumentar en 200 mg al día a intervalos de 3 días hasta un máximo de 2,5 g al día distribuidos en varias tomas; dosis de mantenimiento habitual 1-2 g al día (20-30 mg/kg al día); NIÑOS de hasta 20 kg, dosis inicial 20 mg/kg al día distribuidos en varias tomas, que se pueden aumentar con vigilancia de las concentraciones plasmáticas (por encima de 40 mg/kg al día también se deben vigilar los parámetros de bioquímica y hematológicos); NIÑOS de más de 20 kg, dosis inicial 400 mg al día distribuidos en varias tomas, que se pueden aumentar hasta la remisión (habitualmente en un intervalo de 20-30 mg/kg al día); dosis máxima 35 mg/kg al día. El ajuste de la dosificación depende de la respuesta clínica y de las concentraciones séricas del anticonvulsivante. Si la dosis diaria total excede los 250 mg esta debe ser dividida en dos o más dosis, para disminuir la posibilidad de irritación gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas en el margen terapéutico de 40-100 mg/litro (280 a 700 micromol/litro); no se suele considerar indicado para valorar la respuesta, pero niveles superiores se asocian a una mayor incidencia de efectos adversos; indicador de cumplimiento, cambio de dosis o medicación concomitante.^{6,7,8}



SEGURIDAD DEL DIVALPROATO

- Valproato tiene la categoría D de riesgo en el embarazo.^{6,7,8} El riesgo/beneficio deberá considerarse cuidadosamente cuando estos medicamentos sean necesarios para tratar la epilepsia en pacientes embarazadas en quienes otras medicaciones sean inefectivas o no puedan ser usadas. Concentraciones en la leche materna han sido reportadas entre 1 a 10% de las concentraciones totales en el plasma materno.⁴
- El riesgo/beneficio deberá considerarse cuando existan los siguientes problemas médicos: Discrasias sanguínea, enfermedad cerebral orgánica, antecedentes de enfermedad hepática (puede ser exacerbada), hipoalbuminemia (alteraciones en la unión a las proteínas, puede afectar los niveles séricos), pancreatitis, porfiria o insuficiencia renal (los metabolitos pueden acumularse; valproato ligado a albúmina sérica esta disminuida y el volumen de distribución esta aumentado).^{6,7,8}
- Se recomienda vigilar la función hepática antes y durante los primeros 6 meses de tratamiento; principalmente en pacientes de mayor riesgo (niños menores de 3 años, con alteraciones metabólicas, trastornos degenerativos, enfermedad orgánica cerebral o trastornos convulsivos graves con retraso mental asociado, o en tratamiento antiepiléptico múltiple); evite el riesgo de una hemorragia excesiva antes de empezar o antes de una cirugía mayor o tratamiento anticoagulante; alteración renal; lupus eritematoso sistémico; falsos positivos de cetonuria; evite la retirada brusca del medicamento.^{6,7,8}
- Las cápsulas y las tabletas de ácido valproico deberán ser administradas únicamente con agua, nunca masticarlas. El jarabe de ácido valproico, puede mezclarse con cualquier líquido o agregar una pequeña cantidad de alimento para mejorar su sabor. Todos los productos orales, deben tomarse con alimentos, si es necesario para reducir los efectos adversos gastrointestinales. Evitar el uso de bebidas alcohólicas u otros depresores del sistema nervioso central durante la terapia. Puede ser necesaria la reducción gradual de la dosificación.^{6,7,8}
- En general es bien tolerado. Al comienzo del tratamiento puede producir trastornos gastrointestinales, por lo que es conveniente instaurarlo de forma gradual. Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y estreñimiento), aumento de peso, alopecia, temblor, agitación y sedación. El temblor puede acentuarse al asociarlo con lamotrigina. La sedación es más intensa cuando se asocia a fármacos depresores del SNC, como benzodiazepinas y fenobarbital. Puede producir hiperamonemia y elevación de las transaminasas (que suelen ser asintomáticas) y trombocitopenia. Ocasionalmente puede producir hepatitis grave, que es más frecuente en los niños menores de 2 años, con trastornos mentales asociados y cuando se utiliza en politerapia (1:500), que en adultos y en monoterapia (< 1:100.000); también se han descrito algunos casos de encefalopatía (especialmente en asociación con fenobarbital) y casos aislados de pancreatitis. Las reacciones cutáneas y de hipersensibilidad son menos frecuentes que con otros antiepilépticos. La intoxicación no suele ser fatal ni siquiera con niveles de 2.000 mg/l.^{6,7,8}
- El niño necesita dosis por kilo mayores que el adulto para alcanzar los mismos niveles séricos. En el embarazo, está aumentada la fracción libre del valproato al final del embarazo. El valproato puede producir un síndrome fetal similar al de la fenitoína con alteraciones craneofaciales y digitales, especialmente cuando se utiliza en politerapia, que se ha atribuido al 4-en-valproico y a inhibición de la epóxido -



"Año de la Infraestructura para la Integración"

hidrolasa que cataboliza los metabolitos reactivos; además, produce alteraciones del tubo neural (1-2%), que son más frecuentes en monoterapia. La lactancia no está contraindicada. En el enfermo renal y hepático puede estar aumentada la fracción libre de valproato, lo que puede aumentar sus interacciones sobre la unión a proteínas de otros fármacos, como fenitoína y carbamazepina.^{6,7,8}

Principales Interacciones Medicamentosas del valproato	
Medicamento	Interacción
Ácido acetilsalicílico	potencia el efecto del ácido valproico
Amitriptilina	antagonismo (reduce el umbral convulsivo)
Carbamazepina	puede potenciar la toxicidad sin un aumento del efecto antiepiléptico; a menudo disminuye la concentración plasmática de ácido valproico; con frecuencia aumenta la concentración plasmática del metabolito activo de la Carbamazepina
Clomipramina	antagonismo (disminuye el umbral convulsivo)
Cloroquina	ocasionalmente reduce el umbral convulsivo
Clorpromazina	antagoniza el efecto anticonvulsivo (disminuye el umbral convulsivo)
Eritromicina	puede inhibir la metabolización del ácido valproico (aumenta la concentración plasmática)
Etosuximida	puede potenciarse su toxicidad sin que aumente el efecto antiepiléptico; a veces aumenta la concentración plasmática de etosuximida
Fenitoína	puede potenciarse su toxicidad sin que aumente el efecto antiepiléptico; la concentración plasmática de ácido valproico a menudo disminuye; la concentración de fenitoína aumenta a menudo, aunque también puede disminuir
Fenobarbital	puede potenciarse su toxicidad sin que aumente el efecto antiepiléptico; la concentración plasmática de ácido valproico a menudo disminuye; la concentración de fenobarbital aumenta con frecuencia
Flufenazina	antagoniza el efecto anticonvulsivante (disminuye el umbral convulsivo)
Haloperidol	antagoniza el efecto anticonvulsivante (disminuye el umbral convulsivo)
Mefloquina	antagoniza el efecto anticonvulsivante
Warfarina	puede potenciar el efecto anticoagulante
Zidovudina	puede aumentar la concentración plasmática de zidovudina (riesgo de toxicidad)

EFICACIA DE VALPROATO EN LAS CRISIS DE AUSENCIA Y CONVULSIONES PARCIALES

- El ácido Valproico se considera medicamento de primera línea para el tratamiento generalizado de las convulsiones tónico-clónicas, convulsiones parciales simples y convulsiones parciales complejas, carbamazepina generalmente se prefiere debido a su menor toxicidad. Acido valproico es también el agente de primera línea de elección para el tratamiento de las crisis de ausencia aunque también se utiliza la etosuximida.^{3, 20, 21} Acido valproico y carbamazepina tienen menos efecto en la



"Año de la Infraestructura para la integración"

función cognoscitiva y en las alteraciones de conducta en comparación con fenobarbital, fenitoína y primidona.^{15,16} Tanto valproato como carbamazepina se prefieren a estos agentes para tratar las convulsiones en niños. Valproato sódico es el tratamiento preferido para las convulsiones típicas de ausencia, particularmente si están asociadas con convulsiones tónico-clónicas generalizadas.³

- Existe un consenso de que el valproato (valproato sódico o ácido valproico) es beneficioso en el tratamiento de las crisis ausencia y síndromes epilépticos relacionados⁹, aunque su uso se asocia con efectos adversos poco frecuentes pero graves, como anomalías cognoscitivas y del comportamiento, necrosis hepática y pancreatitis. La revisión encontró tres ECA pequeños que compararon valproato y etosuximida. No se encontraron diferencias entre valproato y etosuximida en la respuesta clínica (determinada por electroencefalograma o registros de telemetría o informes de un observador sobre la frecuencia de las crisis). La revisión no encontró ECA que comparen valproato con otros anticonvulsivos.
- Un ensayo clínico aleatorizado¹⁰ (ECA) (28 niños y adolescentes de 4 a 15 años de edad con crisis de ausencia típicas que no habían recibido nunca tratamiento) comparó valproato sódico con etosuximida hasta por 4 años. La respuesta se midió por telemetría de 6 horas en 2 intervalos separados por seis meses y los padres y maestros informaron la frecuencia de las crisis. El ECA no encontró diferencias significativas en cuanto a la mejoría global entre valproato sódico y etosuximida (RA para disminución > 50% en la frecuencia de las crisis después de 6 meses: 12/14 (85,7%) con valproato sódico vs. 11/13 (84,6%) con etosuximida; RR 1,01 IC95% 0,74 a 1,39).
- Otro ECA¹¹ (45 niños y adolescentes con edades de 3 a 18 años con crisis de ausencia, incluyó niños con otros tipos de crisis convulsivas, niños que no respondían al tratamiento anticonvulsivo y niños que nunca antes habían recibido tratamiento anticonvulsivo) comparó ácido valproico versus etosuximida seguido de entrecruzamiento (crossover) después de 6 semanas. La respuesta al tratamiento se definió como la ausencia de descargas generalizadas punta-onda en el electroencefalograma por telemetría de 12 horas. El ECA no encontró diferencias significativas en la respuesta entre ácido valproico y etosuximida a las 6 semanas (niños sin ningún tratamiento anterior: 6/7 (86%) con ácido valproico versus 4/9 (44%) con etosuximida; RR 1,93 IC95% 0,88 a 4,25; niños que no responden al tratamiento: 3/15 (20%) con ácido valproico versus 4/14 (29%) con etosuximida; RR 0,70 IC95% 0,19 a 2,59).
- Un ECA¹² (20 niños con edades de 5 a 8 años) comparó valproato sódico con etosuximida hasta por 2 años en niños con crisis de ausencia de inicio reciente (menos de seis meses). La frecuencia de las crisis se midió usando registros de electroencefalograma y tarjetas de registro cumplimentadas por los padres. El ECA no encontró diferencias significativas en cuanto a la remisión completa de las crisis entre valproato sódico y etosuximida (RA para la remisión de las crisis (tiempo de seguimiento no informado): 7/10 (70%) con valproato sódico vs. 8/10 (80%) con etosuximida; RR 0,88 IC95% 0,53 a 1,46). Los efectos adversos reportados en los ECAs con ácido valproico son dispepsia, aumento de peso, temblor, caída transitoria del cabello y anomalías hematológicas. Los efectos adversos poco frecuentes son anomalías cognoscitivas y del comportamiento, necrosis hepática potencialmente fatal y pancreatitis⁹.



"Año de la Infraestructura para la integración"

- Un ECA¹¹ encontró efectos adversos en niños que no habían recibido previamente ningún tratamiento anticonvulsivo. Los efectos adversos del ácido valproico y de la etosuximida comprenden náuseas, vómito, pérdida del apetito, somnolencia, mareo, cefalea y leucopenia. Se presentó trombocitopenia transitoria en dos niños con ácido valproico. Ningún niño se retiró del estudio a causa de los efectos mencionados¹³. Otro ECA incluido en la revisión reportó pancreatitis aguda (1 niño), aumento de peso sin respuesta a las restricciones dietéticas (1 niño) con valproato sódico, y somnolencia (1 niño que recibía una dosis alta de etosuximida). En otro ECA reportó efectos adversos infrecuentes tanto con valproato sódico (náuseas y vómitos transitorios, recuento de plaquetas disminuido sin trombocitopenia) como con etosuximida (cansancio)¹².
- Los ECA que compararon valproato sódico versus etosuximida y otros anticonvulsivantes sugieren un efecto beneficioso del valproato sódico. Se mencionó un estudio (diseño cruzado, 35 niños con crisis de ausencia típicas) que comparó valproato sódico versus etosuximida o placebo durante 4 semanas¹⁴. Éste es un estudio antiguo reportado en japonés. Un resumen de los resultados informados en inglés, sugiere que no existen diferencias significativas en cuanto a efectividad clínica entre valproato sódico y etosuximida³.

COSTOS DE DIVALPROATO

- No se han identificado en las bases consultadas, estudios farmacoeconómicos publicados. Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de Divalproato oral se muestran los precios comparativos en el caso de adulto y niño se muestran en la siguientes tablas: Coste del tratamiento y comparación con la terapia de referencia^{17, 18}

▪ ADULTO:

Medicamento	MINSAs (S/)	Dosis diaria	Coste / día (S/)	Δ S/ (%)
Valproato sodico 500 mg tableta	0.48	600 mg/dia	No aplica	
Valproato sodico 300 mg tableta	0.35	600 mg/dia	1.40	- (100%)
Divalproato 125mg tableta	0.65	625 mg	3.25	+1.85 (232.14%)
Valproato sodico 150 mg/5ml x120 ml	10.08	600 mg/dia	1.68	+ 0.28 (120%)

▪ NIÑOS:

Medicamento	MINSAs (S/)	Dosis diaria	Coste / día (S/)	Δ S/ (%)
Valproato sodico 500 mg tableta	0.48	400 mg/dia	No aplica	
Valproato sodico 300 mg tableta	0.35	400 mg/dia	No aplica	
Divalproato 125mg tableta	0.65	500 mg	2.6	+1.38 (232.14%)
Valproato sodico 150 mg/5ml x120 ml	10.08	400 mg/dia	1.12	- (100%)



III. CONCLUSIONES

1. De acuerdo a la revisión realizada y a la evidencia encontrada se puede afirmar que divalproato y valproato son igualmente eficaces, presentan la misma biodisponibilidad, reacciones adversas. La ventaja existente de las cápsulas con microgránulos ("sprinkle") es que son de liberación controlada y pueden abrirse para verter el contenido en un líquido o alimento y facilitar su administración a pacientes que no puedan tragar comprimidos, el costo es mas elevado respecto a valproato (un 232%).
2. El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales incluye valproato sódico tabletas de 300 y 500 mg así como la suspensión por 150mg/5ml, se encuentran disponibles en el país y son más costo efectivos tanto en adultos como en niños, en tal sentido las crisis de ausencia como las convulsiones parciales se encuentran cubiertas por los medicamentos del PNME.
3. Correspondiendo la presente solicitud a un cambio de concentración del principio activo (al ser ambas formas orales de administración del ácido valproico) esta debió remitirse previamente a su adquisición según lo contemplado en el artículo 3ro inciso b de la Resolución Ministerial 611-2004/MINSA. Además existe discordancia entre lo solicitado en el formato (divalproato 125mg tableta) y lo reportado como adquisición por el Servicio de Farmacia (valproato de sodio 125 mg tableta).
4. Existe una incongruencia entre la cantidad total autorizada por el Comité Farmacológico del hospital Cayetano Heredia (7,000 tabletas) y las adquisiciones reportadas por el servicio de Farmacia (120,000 tabletas) en el mismo periodo de tiempo.
5. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **divalproato 125mg tableta**, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Cayetano Heredia, no se encuentra justificada para las indicaciones solicitadas.
6. La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, solicita se levanten las observaciones realizadas en la conclusiones N° 3 y 4, y sean consideradas en las posteriores solicitudes.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en noviembre del 2005.
3. Ewa Posner. Absence seizures in children. Clinical evidence accesado en novembre 2005 en <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/chd/0317/0317.jsp>
4. Organización Mundial de la Salud. 14º Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, con acceso en http://www.who.int/medicines/publications/EML14_SP.pdf
5. Ministerio de Salud. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005, con acceso en http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/degeco/PNME_2005.pdf
6. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British National Formulary N° 50. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado Noviembre 2005.
7. Drug Dex - Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Noviembre del 2005



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

8. Thompson – Micromedex Drug Information for the Health Care Professional, Volume 1, USP DI 24th Edition, 2005.
9. Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. Paediatr Drugs 2001;3:379–403.
10. Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, et al. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). Dev Med Child Neurol 1982;24:830–836.
11. Sato S, White BG, Penry JK, et al. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. Neurology 1982;32:157–163.
12. Martinovic Z. Comparison of ethosuximide with sodium valproate as monotherapies of absence seizures. In: Parsonage M, et al. Advances in epileptology: 14th Epilepsy International Symposium. New York: Raven Press, 1983:301–305.
13. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizure in children and adolescents (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
14. Suzuki M, Maruyama H, Ishibashi Y, et al. The clinical efficacy of sodium dipropylacetate and ethosuximide for infantile epilepsy by double-blind method: especially focusing on pure minor seizure. Igakunoayum 1972;82:470–488.
15. Rantala H, Tarkka R, Uhari M, A meta-analysis review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. Journal of Pediatrics, 1997; 134(6):922 – 925.
16. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW; on behalf of the epilepsy monotherapy trialists. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
17. Sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del Estado (SEACE), accesado en noviembre del 2005 en <http://www.seace.gob.pe/>
18. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAUM. Accesado en noviembre del 2005.
19. EMEA Public Statement, EMEA/CHMP/202649/2004, 21 December 2004 (<http://www.emea.eu.int>).
20. Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. Epilepsia 2004; 45(9):1049-53
21. Ewa B. Posnera, Khalid Mohamedb, Anthony G. Marsonb. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigina. Seizure (2005) 14, 117–122

Lima, 31 de Diciembre de 2005

SVL/MHP/mhp

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durm@digemid.minsa.gob.pe

