



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION 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° 38-2005:**  
**Valproato sódico solución 250 mg/5ml suspensión**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

Medicamento solicitado:	Valproato 250mg/5ml suspensión
Institución:	Hospital San Bartolomé – DISA V Lima Ciudad
Alternativas del PNME 2002:	No consigna en la solicitud
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Epilepsia – síndrome convulsivo
Motivo por el cual fue solicitado:	Contraindicación a todas las alternativas que se disponen en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. (PNME) Necesidad de forma farmacéutica jarabe para ser usado por niños pequeños de menos de cinco años o niños especiales con problemas de deglución Necesidad de una vía de administración alterna no considerada en el PNME

Otros datos de la Solicitud:

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Abr-May-Jun 2004	30	300	132

**II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:**

Alternativas del PNME:	Valproato sódico 300 mg tabletas Valproato sódico 500 mg tabletas Valproato sódico 150mg/5ml jarabe
DCI:	Acido valproico
ATC:	N03AG01 Acido valproico <sup>1</sup>
DDD:	1.5 g (O) <sup>1</sup>
Grupo Terapéutico OMS:	5. Antiepilepticos / anticonvulsivantes <sup>1</sup>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

Disponibilidad en el mercado según PERUDIS<sup>2</sup>:

Compañía	Nombre comercial
<b>a) Medicamento solicitado:</b>	
<b>Valproato de Sodio 250mg/5ml jarabe (1 Registros Sanitarios)</b>	
ABBOTT LABORATORIES DE MEXICO S.A. DE C.V.	DEPAKENE 250 mg/5 mL
<b>b) Medicamentos alternativos del petitorio:</b>	
<b>Valproato sódico 300 mg tabletas (3 Registros Sanitarios)</b>	
CORPORACION INFARMASA S.A.	ORFIRIL 300 mg
LAB. AC FARMA S.A.	VALPRAX 300 mg
LABORATORIO LAFI LTDA.	EPIVAL 300 mg
<b>Valproato sódico 500 mg tabletas (4 Registros sanitarios)</b>	
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
<b>Valproato de Sodio 150mg/5ml jarabe (1 Registros Sanitarios)</b>	
CORPORACION INFARMASA S.A.	ORFIRIL 150 mg/5 mL

Fecha de búsqueda bibliográfica: Noviembre 2005\*

Condición(es) clínicas evaluadas: Epilepsia - Síndrome Convulsivo

## **TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA Y EL SINDROME CONVULSIVO**

- Más que una enfermedad, la epilepsia consiste en un síntoma que puede deberse a trastornos que comprometan al cerebro. La epilepsia, más que una enfermedad aislada, constituye un grupo de trastornos<sup>3</sup>. La epilepsia es una afección común, con una prevalencia estimada en el mundo desarrollado de 5 a 10/1.000, y una incidencia anual de 50/100.000 personas. Cerca de 3% de las personas son

\* La búsqueda se limitó a ensayos realizados en epilepsia, descartándose los ensayos en otras indicaciones terapéuticas.



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

diagnosticadas de epilepsia alguna vez en su vida. Los factores de causa/riesgo incluyen:

- a. lesiones en el nacimiento o neonatales,
  - b. trastornos congénitos o metabólicos,
  - c. lesiones en la cabeza,
  - d. tumores,
  - e. infecciones del cerebro o la meninge,
  - f. abuso de drogas o de alcohol,
  - g. defectos genéticos,
  - h. enfermedades cerebrales degenerativas,
  - i. enfermedad cerebrovascular o
  - j. enfermedades desmielinizantes.
- Las convulsiones se clasifican, según el tipo, en parciales (divididas en parcial simple, parcial compleja y convulsiones secundarias tónico-clónicas generalizadas), o generalizadas (divididas en tónico-clónicas generalizadas, ausencias y convulsiones mioclónicas, tónicas y atónicas.
- La epilepsia también se puede clasificar según su causa:
- a. Las epilepsias generalizadas idiopáticas (tales como la epilepsia juvenil mioclónica o la epilepsia de ausencias infantiles) son principalmente de origen genético.
  - b. Las epilepsias sintomáticas se derivan de conocidas anomalías cerebrales; por ejemplo, la epilepsia del lóbulo temporal puede deberse a defectos congénitos, esclerosis temporal mesial o a un tumor.
  - c. Las epilepsias criptogénicas son aquéllas que no se pueden clasificar como idiopáticas ni como sintomáticas y en las cuales no se ha identificado el factor causal, aunque se sospecha.
- En la mayoría de las personas con epilepsia el pronóstico es bueno. Cerca de 70% evolucionan hacia la remisión de la enfermedad, definida como la ausencia de convulsiones durante cinco años, con o sin tratamiento. Esto significa que 20% a 30% de los individuos progresan hacia una epilepsia crónica, tratada con frecuencia con múltiples fármacos antiepilépticos. Cerca del 60% de las personas no tratadas después de su primer episodio no vuelven a presentar convulsiones durante los 2 años siguientes<sup>3</sup>. Las intervenciones efectivas<sup>3</sup> consisten en:
- reducir el riesgo de convulsiones posteriores y mejorar su pronóstico;
  - mejorar la calidad de vida;
  - suspender los fármacos antiepilépticos en los individuos que están en remisión sin causar una recidiva de las convulsiones; y
  - minimizar los efectos adversos del tratamiento

### **FARMACOLOGIA DEL VALPROATO**

- El ácido valproico (bajo la forma de valproato de sodio) es un medicamento esencial considerado en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>4</sup>, Valproato de sodio se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente<sup>5</sup> (PNME 2005) en las presentaciones de tableta oral de 300 mg y 500 mg, y en jarabe por 150mg/5ml.



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

- El ácido valproico se presenta en comprimidos de 125, 250, 500 mg, y jarabe oral que contiene en 5 ml entre 150 a 250 mg del medicamento. 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.
- 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)<sup>6, 7, 8</sup>.
- 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 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 mioclonías. También es eficaz en la profilaxis de las convulsiones febriles.<sup>6, 7, 8</sup>
- 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 desaparece más tarde que sus niveles séricos.<sup>6, 7, 8</sup>
- Valproato sódico es una prodroga 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. Dosis orales equivalentes de los productos conteniendo divalproato de sodio y cápsulas conteniendo ácido valproico administran sistémicamente cantidades equivalentes de ión valproato.<sup>6, 7, 8</sup> La solución oral puede administrarse por vía rectal, pero su absorción es relativamente lenta, por lo que es poco adecuada para el tratamiento del estado de mal epiléptico en que debe recurrirse a la administración intravenosa.<sup>6, 7, 8</sup>
- El 95 % se une 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 cinética dosis-dependiente de tipo decreciente. Su concentración en cerebro, líquido cefalorraquídeo 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 conjugación con ácido glucurónico 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.<sup>6, 7, 8</sup>
- 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



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

estrecho monitoreo del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas de valproato.

- 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;
- epilepsia

- 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 co-medición

### **SEGURIDAD DEL VALPROATO**

- Valproato tiene la categoría D de riesgo en el embarazo <sup>6, 7, 8</sup>. 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. <sup>6, 7, 8</sup>
- 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). <sup>6, 7, 8</sup>



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

- 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.<sup>6, 7, 8</sup>
- Las cápsulas 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.<sup>6, 7, 8</sup>
- 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.<sup>6, 7, 8</sup> 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.<sup>6, 7, 8</sup>
- El intervalo óptimo de niveles séricos es de 50 a 100 mg/l; en las epilepsias generalizadas idiopáticas suelen ser eficaces niveles de 50 mg/l, mientras que en las epilepsias parciales pueden necesitarse niveles por encima de 75 mg/l que no suelen alcanzarse cuando se asocia el valproato a fármacos inductores; en pacientes resistentes pueden necesitarse niveles de hasta 150 mg/l, pero niveles por encima de 100 mg/l pueden producir efectos tóxicos, como temblor. La monitorización de los niveles séricos de valproato debe hacerse antes de la dosis de la mañana y es particularmente útil para controlar las interacciones con fenitoína o fenobarbital, y para controlar el cumplimiento. El valproato puede utilizarse como anticonvulsivo en el tratamiento del estado de mal epiléptico refractario, en que se administra una dosis de choque de 15-20 mg/kg por vía intravenosa o rectal (por vía oral es mal tolerada).<sup>6, 7, 8</sup>
- 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 la inhibición de la epóxido-hidrolasa que cataboliza los metabolitos reactivos; además, produce alteraciones del tubo neural (1-2 %), que son más frecuentes en monoterapia. La lactancia no está



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

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.

*Principales Interacciones Medicamentosas del valproato*

Medicamento	Efecto
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 el metabolismo 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 EPILEPSIA Y SINDROME CONVULSIVO**

- El ácido Valproico se considera medicamento de primera línea para el tratamiento generalizado de la epilepsia y el síndrome convulsivo: convulsiones tónico-clónicas, convulsiones parciales simples y convulsiones parciales complejas, carbamazepina generalmente se prefiere debido a su menor toxicidad. Acido valproico y carbamazepina tienen menos efecto en la función cognoscitiva y en las alteraciones de conducta en comparación con fenobarbital, fenitoína y primidona. Tanto valproato como carbamazepina se prefieren a estos agentes para tratar las convulsiones en niños. **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Valproato sódico es el tratamiento



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

preferido para las convulsiones típicas de ausencia, particularmente si están asociadas con convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

- **Tratamiento con fármacos antiepilépticos después de una convulsión única.-**  
Los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) encontraron que el tratamiento de un único episodio convulsivo con fármacos antiepilépticos, comparado con ningún tratamiento, redujo la recidiva de las convulsiones al cabo de 2 años.<sup>9, 10</sup> Sin embargo, no se encontraron evidencias de que el tratamiento alterara el pronóstico a largo plazo. El tratamiento prolongado con fármacos antiepilépticos es potencialmente dañino.<sup>9, 10</sup>
- **Tratamiento con monoterapia en la Epilepsia parcial y generalizada:**
  - No se encontraron ensayos clínicos controlados versus placebo de carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o valproato como monoterapia en personas con epilepsia parcial, pero un consenso amplio sostiene que todos ellos son efectivos<sup>3</sup>. Las revisiones sistemáticas no encontraron evidencia fiable sobre la que basar una elección entre los fármacos antiepilépticos en términos del control de las convulsiones. Las revisiones sistemáticas encontraron que es más probable suspender el tratamiento con fenobarbital que con carbamazepina.<sup>3</sup>
  - Se encontraron tres revisiones sistemáticas<sup>11, 12, 13</sup> que compararon carbamazepina<sup>11</sup> versus valproato sódico, fenobarbital y fenitoína. Una revisión sistemática (fecha de búsqueda 2003, 5 ECA, 1.265 personas, de las cuales 830 tenían epilepsia parcial y 395 epilepsia generalizada, edad de 3 a 83 años, seguimiento < 5 años) comparó el valproato sódico versus la carbamazepina. La revisión sistemática incluyó un metanálisis del subgrupo de personas con epilepsia parcial. El valproato sódico, comparado con la carbamazepina, disminuyó la remisión a 12 meses, e incrementó de forma significativa el riesgo de una primera convulsión (HR > 1 para un evento que es más probable con valproato sódico; remisión: HR 0,82 IC95% 0,67 a 1,00; primera convulsión: HR 1,22 IC95% 1,04 a 1,44). Se realizó una prueba de interacción estadística que resultó significativa para el tiempo hasta la primera convulsión, pero no para el tiempo hasta la remisión de 12 meses. Estos análisis de subgrupo, por lo tanto, deben interpretarse con cautela. Otra revisión sistemática<sup>12</sup> (fecha de búsqueda 2002, 4 ECA, 680 personas, de las cuales 523 tenían epilepsia parcial) comparó carbamazepina versus fenobarbital. Para las personas con epilepsia parcial no encontró diferencias significativas en la remisión durante los siguientes 12 meses (HR > 1 para un evento más probable con fenobarbital: HR 1,03 IC95% 0,72 a 1,49). Sin embargo, encontró que el fenobarbital incrementaba de manera significativa el tiempo hasta la primera convulsión comparado con carbamazepina (HR > 1 para un evento más probable con fenobarbital; HR 0,71 IC95% 0,55 a 0,91). Otra revisión sistemática<sup>13</sup> (fecha de búsqueda 2003, 3 ECA, 552 adultos y niños, de los cuales 431 tenían epilepsia parcial) comparó carbamazepina con fenitoína. La revisión no presentó resultados por separado para las personas con epilepsia parcial.
- **Tratamiento de la epilepsia parcial resistente a los medicamentos**
  - La adición de fármacos de segunda línea (gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrina o zonisamida) Las revisiones sistemáticas en personas con epilepsia parcial resistente a los medicamentos encontraron que la adición de gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrina o zonisamida al tratamiento usual redujo la frecuencia de convulsiones en comparación con agregar placebo.<sup>3</sup> Las revisiones encontraron que agregar cualquiera de los fármacos mencionados incrementó la frecuencia de efectos adversos, en comparación con agregar placebo. No se





"Año de la Infraestructura para la integración"

encontraron evidencias sólidas en los ECA para fundamentar una elección entre los medicamentos. <sup>3</sup>

	Clásicos						Nuevos			
	BZD	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	FBM	GBP	LTG	VGB
<b>1. Tipo de crisis</b>										
Generalizadas										
Ausencias	±	*	+	*	*	+	±	*	+	*
Atónicas	±	*	*	*	*	±	+	*	+	*
Mioclónicas	±	*	±	±	*	+	+	*	+	±
Espasmos infantiles	±	*	*	*	*	+	*	*	*	+
Tónico-clónicas	±	+	*	+	+	+	+?	+?	+?	+?
Parciales	±	+	*	+	+	+	+	+	+	+
<b>2. Tipo de epilepsia</b>										
Generalizada										
Idiopática										
Ausencias	±	*	+	*	*	+	*	*	+?	*
Mioclónica	±	*	±	*	*	+	*	*	+?	*
Tónico-clónica	±	+	*	+	+	+	*	*	+?	*
Secundaria										
Síndrome de Lennox	±	*	*	*	*	+	+	*	+?	*
Síndrome de West	±	*	*	*	*	+	*	*	*	+
Mioclona progresiva	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Parcial										
Simple y compleja	±	+	*	+	+	+	+	+	+	+
Secundaria generalizada	±	+	*	+	+	+	+	+	+	+
<b>3. Mecanismo de acción</b>										
Inhibición de los canales de sodio	±	+	*	±	+	+	±	+?	+	*
Facilitación GABAérgica	+	*	*	+	*	+	±	?	*	+
Inhibición glutamatérgica	*	*	*	*	*	*	+	*	+	*
Inhibición de los canales T de calcio	*	*	+	*	*	+	?	*	*	*

BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamazepina; ESM: etosuximida; FBM: felbamato; GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; VGB: vigabatrina; VPA: valproato sódico; +: eficacia demostrada; ±: eficacia dudosa; +?: eficacia no demostrada o variable dependiendo del tipo de epilepsia. Las benzodiazepinas pueden tener una eficacia inicial mayor, pero suele desarrollarse tolerancia.

## **COSTOS DE DIVALPROATO**

- No se han identificado en las bases consultadas, estudios farmacoeconómicos publicados. Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de valproato de sodio en forma oral se muestran los precios comparativos para el caso de tratamiento de epilepsia en niños:

### ▪ **NIÑOS:**

Medicamento	MINSAs (S/)	Dosis diaria	Coste/día (S/)	Δ S/(%)
Valproato sódico 500 mg tableta	0.48	400 mg/día	No aplica	
Valproato sódico 300 mg tableta	0.35	400 mg/día	No aplica	-
Valproato sódico 150 mg/5ml x120 ml	10.08	400 mg/día	1.12	- (100%)
Valproato sódico 250 mg/5ml x120 ml	14.00	400 mg/día	0.93	- (83%)



### III. CONCLUSIONES

1. De acuerdo a la revisión realizada y a la evidencia encontrada se puede afirmar que valproato medicamento de primera línea, eficaz y seguro. Esta considerado como medicamento esencial por la Organización Mundial de la Salud en el cual también están consideradas carbamazepina, fenitoína y fenobarbital El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005 incluye todos estos agentes por lo que tanto la epilepsia como el síndrome convulsivo son enfermedades cubiertas por el mencionado petitorio
2. Valproato 150 mg/5ml se encuentra disponible en el país con un único registro sanitario vigente lo cual genera una situación de monopolio. Existen sin embargo disponibilidad de otras presentaciones de 200 y 250 mg/5ml. De acuerdo a la evaluación realizada la presentación farmacéutica de valproato por 250 mg/5ml resulta más costo efectivo que la de 150 mg/5ml (un 27% menor), en el caso de pediatría.
3. Tratándose del cambio de concentración del principio activo (al ser ambas formas de administración del ácido valproico) esta solicitud debió remitirse antes de la correspondiente adquisición según lo contemplado en el artículo 3ro inciso b de la Resolución Ministerial 611-2004/MINSA.
4. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **valproato 250mg/5ml solución/suspensión oral**, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital San Bartolomé – DISA V Lima Ciudad, se encuentra justificada para las indicaciones solicitadas.
5. Es recomendación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, que al momento de adquirir valproato en solución/suspensión oral se considere el rango de 150-250mg/5ml.

### 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. Marson A, Ramaratnam S. "Epilepsy". Revisión Sistemática de Clinical Evidence, disponible en <http://www.clinicalevidence.com/cweb/conditions/nud/1201/1201.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](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](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
8. Thompson – Micromedex Drug Information for the Health Care Professional, Volume 1, USP DI 24th Edition, 2005.
9. First Seizure Trial Group (FIRST Group). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic clonic seizure. Neurology 1993;43:478-483.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

10. Musicco M, Beghi E, Solari A, et al, for the FIRST Group. Treatment of first tonic clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997;49:991-998.
11. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, et al. on behalf of the Epilepsy Monotherapy Trialists. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2003; primary sources Medline, Cochrane Library, Cochrane Epilepsy Group Trials Register, and personal contact with the drug manufacturers and investigators of the relevant trials found.
12. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2002; primary sources Cochrane Epilepsy Group trial register, Cochrane Controlled Trials Register, Medline, Embase, hand searches, and personal contact with trial investigators and manufacturers of carbamazepine.
13. Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, et al. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2003; primary sources Cochrane Epilepsy Group trial register, Cochrane Controlled Trials Register, Medline, Embase, hand searches, and personal contact with trial investigators and manufacturers of carbamazepine.
14. Sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del Estado (SEACE), accesado en noviembre del 2005 en <http://www.seace.gob.pe/>
15. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEaUM. Accesado en noviembre del 2005.

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](mailto:durm@digemid.minsa.gob.pe)

