

DIVALPROATO DE SODIO

El divalproato de sodio es un anticonvulsivante y antimaníaco que está indicado como tratamiento único y combinado en pacientes con crisis epilépticas de ausencias simples y complejas y como tratamiento combinado en pacientes con crisis múltiples que incluyen crisis de ausencia, o sea la pérdida del conocimiento acompañadas por ciertas descargas epilépticas generalizadas sin otros signos clínicos detectables.

Si bien el divalproato de sodio se disocia al ion valproato en el tracto gastrointestinal, aun no se ha establecido el mecanismo por el cual el valproato ejerce su acción terapéutica. Se ha sugerido que su actividad antiepiléptica se debe a concentraciones cerebrales aumentadas del ácido gamma-amino-butírico (GABA).

El divalproato de sodio también está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Los síntomas típicos de manía incluyen hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicios, agresividad y posible hostilidad.

Además, se prescribe el divalproato de sodio para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. Sin embargo no hay evidencia que avale el uso de divalproato de sodio en el tratamiento del episodio agudo de este tipo de cefalea.

Este medicamento se presenta en forma de jarabe, cápsulas, comprimidos y comprimidos de liberación controlada.



Dosis y Administración:

Epilepsia:

Dosis inicial: Se recomienda 15 mg/kg por día de divalproato de sodio, con incrementos de 5 a 10 mg/kg/día a intervalos de una semana hasta alcanzar el control de las crisis o hasta que la aparición de efectos colaterales imposibilite mayores aumentos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Cuando la dosis diaria total supera los 250 mg diarios es aconsejable establecer un régimen de administración fraccionada en 2 o 3 tomas.

Se debe tener en cuenta que las concentraciones séricas terapéuticas de divalproato para la mayoría de los pacientes epilépticos oscila entre 50 y 100 µg/ml. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores que éstas.

Cambio de Ácido Valproico a Divalproato de sodio: En pacientes que hayan recibido previamente ácido valproico, el tratamiento con divalproato de sodio deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez que el paciente está estabilizado con divalproato de sodio, podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.

Manía:

Dosis inicial se recomienda: 10 mg diarios en tomas divididas.

La dosis se deberá incrementar tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. Las concentraciones máximas generalmente se alcanzan dentro de los 14 días.

La dosis máxima recomendada es de: 60 mg/kg/día.

Migraña:

Dosis inicial: se recomienda 250 mg dos veces al día.

Las dosis pueden oscilar entre 500 mg y 1000 mg por día repartidos en 2 tomas.

Recomendaciones posológicas generales:

Dosificación en pacientes ancianos: La dosis inicial se deberá reducir en este grupo de pacientes, debido a una disminución en el clearance de la fracción libre de valproato y a una posible susceptibilidad a la somnolencia en los ancianos.

Las dosis se deberán ir aumentando más paulatinamente, con monitoreo periódico de la ingesta nutricional e hídrica, deshidratación, somnolencia y otros efectos adversos. También se deberá considerar la reducción de la dosis o la suspensión del valproato en aquellos pacientes con ingesta deficiente en líquidos o alimentos y en pacientes con excesiva somnolencia.

La dosis terapéutica definitiva se deberá alcanzar en base a la respuesta clínica y a la tolerancia del paciente.

Episodios adversos dosis-dependientes:

Se deberá evaluar el beneficio de un mayor efecto terapéutico con dosis más altas contra la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal:

Los pacientes que sufren de irritación gastrointestinal pueden beneficiarse con la administración del fármaco con las comidas o aumentando la dosis lentamente a partir de un nivel inicial bajo.

Reacciones adversas:

Eventos adversos en terapia adjunta de las crisis parciales complejas:

El divalproato de sodio es generalmente bien tolerado de ahí que los efectos adversos sean leves a moderados en severidad. La intolerancia fue la razón primaria de discontinuación en los pacientes tratados con divalproato de sodio (6%) comparado con un 1% de los pacientes tratados con placebo. Como algunos pacientes también estaban tratados con otras drogas antiepilépticas, no es posible determinar en la mayoría de los casos si los siguientes efectos adversos pueden ser atribuidos al divalproato de sodio solamente o la combinación con otras drogas antiepilépticas.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados (incidencia >5%) fueron dentro de los generales: cefalea, astenia, fiebre. Como otros podemos mencionar: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación, somnolencia, temblor, mareos, diplopía, ambliopía/visión borrosa, ataxia, nistagmus, labilidad emocional, anomalías del pensamiento, amnesia, síndrome gripal, infección, bronquitis, rinitis.

Eventos adversos en monoterapia con divalproato de sodio en crisis parciales complejas:

El evento adverso más frecuentemente reportado (incidencia >5%) fue astenia.

Pero también los pacientes pueden tener: náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia, trombocitopenia, equimosis, aumento de peso, edema periférico, temblor, somnolencia, mareos, insomnio, nerviosismo, amnesia, depresión, infección, faringitis, disnea, alopecia o visión borrosa.

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron informados en más del 1% pero en no más del 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio, como ser: dolor de pecho, malestar, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, petequias, mialgia, sacudidas, artralgia, calambres en las piernas, miastenia, ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertensión, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad, incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea o amenorrea.

Efectos adversos en otras poblaciones de pacientes:

Epilepsia: Los efectos adversos informados más frecuentemente en la iniciación del tratamiento con divalproato de sodio son náuseas, vómitos e indigestión. Dichos efectos son transitorios y raramente requieren discontinuación de la terapia. Se han informado diarrea, calambres abdominales y constipación. También han sido informados anorexia con pérdida de peso y aumento del apetito con aumento de peso.

Se observaron efectos sedantes en pacientes que recibían divalproato solo, aunque con mayor frecuencia en pacientes que recibían terapéutica combinada. La sedación habitualmente desaparece con la reducción de la otra medicación antiepiléptica.

Se ha observado temblor (posiblemente relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas delante de los ojos", disartria, mareos, confusión, hipoestesia, vértigo, incoordinación y parkinsonismo con el uso de divalproato.

También se han observado casos de trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad, hostilidad y deterioro del comportamiento con la presencia de trombocitopenia.

Manía:

Las reacciones adversas fueron habitualmente de severidad leve o moderada, pero a veces fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento. (>1% de los pacientes tratados) fueron: alopecia (6%), náuseas o vómitos (5%), aumento de peso (2%), temblor (2%), somnolencia (1%), aumento de TGO y TGP (1%), depresión (1%).

Los eventos adversos más frecuentemente reportados (incidencia >5%) fueron: náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, aumento del apetito, astenia, somnolencia, mareos, temblor.

Migraña:

Los eventos adversos fueron en su mayoría bien tolerados, en general de leves a moderados.

Precauciones y advertencias:

Se advierte que dado que la administración de divalproato de sodio en mujeres embarazadas puede ser perjudicial para el feto, el divalproato de sodio deberá ser considerado para su empleo en mujeres con potencial de quedar embarazadas únicamente después de haber discutido en profundidad sobre este riesgo con la paciente y de haberlo evaluado contra los beneficios terapéuticos potenciales de este fármaco. Esto es especialmente importante cuando se contempla su uso para el tratamiento de una patología espontáneamente reversible, no asociada habitualmente con la generación de daño permanente o riesgo de muerte (migraña). Se debe tener en cuenta que las medicaciones antiepilépticas no se deben suspender en forma abrupta en pacientes que reciben este fármaco, para prevenir crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar el status epilepticus con presencia de hipoxia y riesgo de muerte. En los casos en los que la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo fueran tales que el retiro de la medicación no ofreciera ningún riesgo serio para la paciente, se podrá considerar la interrupción del fármaco antes y durante el embarazo.

Se debe ser precavido cuando se administra el divalproato de sodio a pacientes con antecedentes de hepatopatía. Los pacientes que reciben múltiples anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, aquellos con severos trastornos convulsivos acompañados de retraso mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica pueden constituir un grupo de particular riesgo. Cuando se utilice en estos pacientes, se deberá emplear el divalproato de sodio con extrema precaución y como agente único. Se deberá suspender inmediatamente el fármaco ante la sospecha o evidencia de disfunción hepática significativa. Los pacientes y sus convivientes también deben ser advertidos que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y/o la anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, la cual requiere una consulta médica de urgencia.

Se debe tener en cuenta que se puede observar a pacientes ancianos con somnolencia concomitante con la administración de divalproato de sodio y que puede asociarse con deshidratación, pérdida de peso y desnutrición.

Se recomienda controlar el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación en los pacientes que reciben divalproato de sodio antes de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos, por la aparición de hemorragias, hematomas o trastornos de la coagulación y/o hemostasia.

También se debe considerar la posibilidad de una encefalopatía por amonío en aquellos pacientes que desarrollan de forma inexplicable letargia y vómitos o cambios en el estado mental, y realizarle una medición de los niveles de amonío en sangre.

Se desconoce el efecto del divalproato de sodio sobre el desarrollo testicular y sobre la producción espermática y la fertilidad en seres humanos.

La seguridad y la eficacia del divalproato de sodio para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años. Tampoco fue estudiada para la profilaxis de la migraña en individuos menores de 16 años.

Además no se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia del divalproato de sodio en la profilaxis de las migrañas en pacientes de más de 65 años.

Se advierte que si aparecen síntomas de angioedema, como son la tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con el divalproato de sodio. El riesgo concurrente de medicamentos que pueden causar angioedema como por ejemplo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, puede aumentar el riesgo.

Por último, cabe mencionar que el divalproato de sodio se excreta en la leche materna, por lo tanto, se debe observar con mucha precaución cuando se deba administrar divalproato a una mujer durante este período.

Interacciones:

La fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital pueden duplicar el clearance del divalproato de sodio, por lo tanto los pacientes bajo monoterapia generalmente presentarán vidas medias más prolongadas y concentraciones más elevadas que los pacientes bajo politerapia con drogas anticonvulsivantes.

En cambio, los inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, como los antidepresivos, tienen poco efecto sobre el clearance del divalproato. De ahí que por estas variaciones en el clearance del divalproato, se deberá intensificar el monitoreo de las concentraciones del divalproato y de las drogas concomitantes.

Drogas con las que se ha observado una interacción potencialmente importante:

Alcohol: el divalproato de sodio puede potenciar la actividad depresora del alcohol sobre el sistema nervioso central.

Aspirina: Se debe tener precaución al coadministrar divalproato de sodio y aspirina porque la fracción libre de valproato de sodio se cuadruplica en presencia de la aspirina en comparación con el divalproato solo.

Clonazepam: El uso concomitante de divalproato de sodio puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de crisis de ausencia.

Fenobarbital: Se debe controlar estrechamente a los pacientes que reciben ambos fármacos porque ambas producen depresión del sistema nervioso central.

Felbamato: Es necesario disminuir la dosis del divalproato de sodio cuando se inicie la administración de felbamato.

Meropenem: Se han observado niveles subterapéuticos de ácido valproico cuando se coadministró con meropenem, por lo tanto hay una pérdida del control de las crisis.

Rifampicina: Es necesario un ajuste en la dosis de valproato cuando se coadministre con rifampicina, ya que puede aumentar hasta un 40% el clearance oral del divalproato de sodio.

Amitriptilina / Nortriptilina: La administración concomitante de divalproato de sodio

y amitriptilina raramente ha sido asociada con toxicidad. Se recomienda controlar los niveles de amitriptilina en pacientes tratados concomitantemente con divalproato de sodio. Por lo tanto, en presencia de divalproato de sodio se debe considerar una reducción de la dosis de amitriptilina/nortriptilina.

Diazepam: La coadministración de valproato de sodio (1500 mg/día) aumenta la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90%.

Etosuximida: Los pacientes tratados con divalproato y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deberán ser controlados para detectar alteraciones en las concentraciones séricas de ambas drogas.

Lamotrigina: Deberá reducirse la dosis de lamotrigina cuando se coadministren.

Contraindicaciones:

El divalproato de sodio está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad a la droga y/a otro componente de la formulación.

Este fármaco no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. También está contraindicada a pacientes con conocidos trastornos del ciclo de urea.

Tampoco se debe administrar durante el embarazo y lactancia.

Sobredosificación:

En sobredosis divalproato puede producir somnolencia, bloqueo cardíaco y coma profundo. Si fuera necesario se puede incluir la hemodiálisis o la hemodilúsis junto con la hemoperfusión para eliminar gran parte de la droga. Además el beneficio del lavado gástrico o la emesis variarán según el tiempo transcurrido desde la ingestión del divalproato. La naloxona puede revertir los efectos depresores de la sobredosis de divalproato sobre el SNC, ya que teóricamente la naloxona también podría revertir los efectos antiepilépticos del divalproato. De ahí que se debe usar con precaución en los pacientes con epilepsia.

Generalmente ante una sobredosis se aconseja concurrir al centro asistencial más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología.

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACION	LABORATORIO
DIVALPREX	Divalproato de sodio	Comprimidos	Gador
PROVAL	Divalproato de sodio	Jarabe	Medipharma
VALCOTE	Divalproato de sodio	Comprimidos o Capsulas	Abbott
VALCOTE ER	Divalproato de sodio	Comp. de Lib Contr.	Abbott
VALCOTE SPRINKLE	Divalproato de sodio	Comprimidos o Capsulas	Abbott
VALNAR	Divalproato de sodio	Comprimidos	Ivax Arg.

www.cofa.org.ar

