



Centro especializado en el tratamiento de los trastornos ansiosos, depresivos y de la personalidad S. C.

VALPROATO

INFORMACIÓN GENERAL

Las diferentes formulaciones: ácido valproico, valproato sódico y divalproex sódico son esencialmente el mismo fármaco, todas se convierten en ácido valproico en el cuerpo. El término general valproato se utiliza comúnmente para designar las diferentes preparaciones de ácido valproico y, por lo tanto, también se utilizará en este texto.

El uso anterior del valproato era para el tratamiento de las convulsiones, pero investigaciones posteriores demostraron que también era eficaz para el trastorno bipolar y la prevención de la migraña. Actualmente, el valproato está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de las convulsiones y la manía y la prevención de la migraña (solo con las preparaciones de liberación retardada y prolongada). Amplios estudios clínicos han demostrado que el valproato es un agente antimaníaco eficaz, y es casi tan eficaz como el litio en el tratamiento de la manía aguda. Los pacientes con episodios mixtos (que presentan características de manía/hipomanía y depresión en el mismo episodio) y tipos de trastorno bipolar de ciclo rápido (uno o más episodios de manía, hipomanía o depresión mayor en un año) pueden mostrar una mejoría mayor con valproato que con litio. En el tratamiento del trastorno bipolar como agente profiláctico, los datos actuales sugieren que el valproato puede ser eficaz para prevenir la manía, pero en otras fases del espectro bipolar, como los episodios depresivos, puede no ser tan eficaz. El valproato generalmente se tolera mejor que el litio y se prescribe ampliamente para el tratamiento del trastorno bipolar.

INFORMACIÓN SOBRE LA DOSIFICACIÓN

Para el tratamiento de la manía aguda, la dosis inicial habitual de valproato de liberación retardada (Depakote) es de 500 mg dos veces al día, con un aumento de la dosis de 250 mg/día cada 3-4 días hasta alcanzar un nivel terapéutico. Generalmente, la dosis objetivo para el tratamiento de la manía aguda es de 1000-3000 mg/día. Los comprimidos de liberación retardada se pueden convertir en dosis de una vez al día con valproato de liberación prolongada. Al iniciar la terapia con valproato, los médicos pueden solicitar niveles sanguíneos de ácido valproico durante las primeras semanas para saber si se ha alcanzado el nivel óptimo con la dosis.

El valproato también está disponible en una formulación inyectable (Depacon): un polvo que debe diluirse antes de la administración intravenosa. El Depacon rara vez se utiliza por vía intravenosa para pacientes psiquiátricos. Se utiliza en entornos hospitalarios cuando se necesita una alternativa intravenosa en pacientes que temporalmente no pueden tomar medicamentos orales para controlar sus convulsiones.

El ácido valproico también está disponible en solución oral o jarabe con una concentración de 250 mg/5 ml. El líquido se absorbe inmediatamente, no tiene una acción sostenida y debe dosificarse tres o cuatro veces al día. Los pacientes a menudo se quejan de irritación gastrointestinal con el ácido valproico líquido, especialmente con dosis más altas. Los pacientes que tienen dificultad para tragar los comprimidos pueden cambiar a divalproex sódico (cápsulas de liberación retardada de Depakote Sprinkle), que solo están disponibles en cápsulas de 250 mg. Las cápsulas se pueden abrir y espolvorear en una cucharada de pudín de puré de manzana y tragar toda la mezcla inmediatamente.

EFFECTOS SECUNDARIOS COMUNES

Los efectos secundarios más comunes asociados con el valproato son sedación, cansancio y síntomas gastrointestinales, que incluyen náuseas, calambres y diarrea. Cambiar la dosis total o mayoritariamente cerca de la hora de acostarse puede disminuir la sedación diurna. Los comprimidos de liberación retardada y de liberación prolongada con cubierta entérica de valproato se asocian con menos efectos secundarios gastrointestinales que las cápsulas de jarabe de valproato.

Los pacientes que toman valproato pueden experimentar temblores y alteración de la coordinación en los movimientos voluntarios (ataxia). Por lo general, estos efectos secundarios son temporales y desaparecen a medida que se desarrolla tolerancia al medicamento. Algunos pacientes pueden experimentar pérdida de cabello (alopecia) mientras toman valproato, lo que puede deberse a la interferencia del medicamento con la absorción de zinc y selenio. Tomar un multivitamínico diario con minerales que contengan zinc y selenio puede detener y prevenir la caída del cabello. El valproato puede inducir un aumento de peso significativo y es la razón más común por la que los pacientes interrumpen el tratamiento con valproato. Para controlar su peso, los pacientes que toman valproato pueden necesitar seguir una dieta sensata y un régimen de ejercicio.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES

El valproato puede causar somnolencia y afectar el estado de alerta, especialmente al inicio del tratamiento. Los pacientes deben tener precaución al conducir o realizar tareas que requieran estar alerta.

Se han producido casos de toxicidad hepática con resultado fatal en pacientes que tomaban valproato. Si bien parece que el riesgo es mayor en niños menores de 2 años, el riesgo disminuye significativamente en adultos. El valproato está contraindicado en pacientes con diagnóstico de enfermedad mitocondrial porque existe un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda y muerte en pacientes con esta enfermedad que toman valproato. Debido a que es difícil predecir cuándo puede ocurrir toxicidad hepática, se recomiendan pruebas de función hepática antes del tratamiento y cada 6 meses a partir de entonces. Los pacientes deben informar a su médico sobre cualquier síntoma de problemas hepáticos, incluyendo fatiga, síntomas similares a los de la gripe, pérdida de apetito, náuseas y coloración amarillenta de los ojos y la piel (ictericia).

Otra reacción adversa potencialmente rara al valproato es la pancreatitis. Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortal, que pueden producirse poco después de iniciar el tratamiento o después de varios años de uso, en niños y adultos que tomaban valproato. Los primeros síntomas de advertencia de pancreatitis incluyen dolor abdominal intenso, pérdida de apetito, náuseas y vómitos. El paciente debe buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Con poca frecuencia, el valproato puede provocar una disminución de las plaquetas (trombocitopenia), que son pequeñas células de la sangre que son importantes para la formación de coágulos. Por lo general, la trombocitopenia es leve y tiene pocas o ninguna consecuencia clínica. En casos raros, la trombocitopenia grave puede provocar disfunción de la coagulación y sangrado. Los pacientes deben informar a su médico sobre la aparición de hematomas o sangrado que no se coagula rápidamente.

Otra preocupación con el valproato es que puede estar asociado con el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico. El riesgo puede ser mayor para las mujeres que comienzan a tomar valproato antes de los 20 años. El síndrome incluye quistes ováricos, obesidad, menstruaciones irregulares, acné, vello facial y niveles elevados de testosterona, entre otros

síntomas. A menudo, la interrupción del valproato mejorará significativamente los síntomas del síndrome de ovario poliquístico. Las mujeres que toman valproato, especialmente las adolescentes, deben controlar el aumento de peso, las irregularidades menstruales, el acné y el crecimiento excesivo de vello.

Otra posible reacción adversa con el valproato es la elevación de los niveles de amoníaco. El amoníaco es un subproducto natural de la descomposición de las proteínas en el cuerpo; se convierte en otro metabolito (urea) y luego se excreta en la orina. Un nivel alto de amoníaco en la sangre se conoce como hiperamonemia. La causa puede ser trastornos genéticos relacionados con el metabolismo del amoníaco, enfermedades que resultan en insuficiencia hepática aguda como la cirrosis o una reacción adversa a un medicamento como el valproato. La hiperamonemia asociada con la terapia con valproato puede ocurrir a pesar de la función hepática normal. En pacientes que refieren cansancio, náuseas y vómitos, la determinación del nivel de amoníaco en suero puede ayudar al médico a determinar si existe hiperamonemia. Si no se tratan, los niveles elevados de amoníaco pueden provocar cambios agudos en el estado mental, como deterioro de la función cognitiva, desorganización grave del comportamiento y estado de confusión agudo (delirio). La degeneración de la función cerebral inducida por el amoníaco se conoce como encefalopatía hiperamonémica. Si los niveles de amoníaco están elevados, se debe interrumpir el tratamiento con valproato; además, en pacientes con trastorno del ciclo de la urea, un trastorno genético causado por una deficiencia de las enzimas del metabolismo del amoníaco, el valproato está contraindicado debido al riesgo de encefalopatía hiperamonémica.

RIESGO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Se ha informado de una mayor incidencia de defectos de la médula espinal (espina bífida) y desarrollo anormal del cerebro en los hijos de las mujeres que tomaron valproato durante el primer trimestre del embarazo, lo que dio como resultado puntuaciones más bajas de coeficiente intelectual. Las mujeres no deben tomar valproato si están embarazadas. El valproato sólo debe considerarse si es fundamental para la salud de la mujer y los posibles beneficios superan los posibles riesgos para el feto, y debe evitarse en el primer trimestre si es posible. El riesgo de defectos de la médula espinal puede reducirse si la madre toma 1 mg de ácido fólico, una vitamina B, diariamente durante el embarazo. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los posibles riesgos para el feto si quedan embarazadas mientras toman este medicamento.

Las pacientes pueden obtener más información sobre el riesgo del valproato durante el embarazo en el Registro de Medicamentos Antiepilépticos (AED) de Norteamérica en el Embarazo llamando al número gratuito 1-888-233-2334. Esto debe hacerlo la propia paciente. Se recomienda a las pacientes que toman el medicamento durante el embarazo que se inscriban en el registro. También se puede encontrar información sobre el registro en el siguiente sitio web: www.aedpregnancyregistry.org.

Las madres lactantes no deben tomar valproato porque pasa a la leche materna y puede ser perjudicial para el bebé si se ingiere. Si no es posible dejar de tomar el medicamento, no se debe iniciar la lactancia o se debe interrumpir.

POTENCIALES INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

El valproato se descompone (metaboliza) en el hígado. En presencia de ciertos medicamentos, el valproato puede afectar su metabolismo al inhibir las enzimas del hígado que metabolizan estos medicamentos. El valproato se ha asociado con un aumento de los niveles sanguíneos de antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, desipramina, doxepina),

warfarina (Coumadin), carbamazepina, fenobarbital, tolbutamida, etosuximida y zidovudina. En combinación con warfarina, el valproato puede aumentar los niveles del anticoagulante y predisponer al paciente al riesgo de sangrado. Con la coadministración, puede ser necesaria una dosis menor de warfarina, así como una estrecha monitorización de la actividad anticoagulante.

Los fármacos que inhiben el metabolismo del valproato pueden aumentar sus niveles en sangre y aumentar el riesgo de toxicidad. Afortunadamente, no hay muchos fármacos que inhiban significativamente el metabolismo del valproato. Sin embargo, los fármacos que mejoran el metabolismo del valproato pueden reducir los niveles de valproato y disminuir su eficacia terapéutica. La carbamazepina, la rifampicina y los inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir) para el tratamiento del VIH pueden disminuir los niveles de valproato. Estas interacciones generalmente plantean pocos problemas, pero los médicos deben tenerlas en cuenta cuando estos fármacos se utilizan concomitantemente con valproato. Sin embargo, una reducción clínicamente significativa de la concentración sérica de valproato implica la administración concomitante de antibióticos carbapenémicos (p. ej., ertapenem, imipenem, meropenem), que pueden reducir la eficacia terapéutica del valproato, y se debe considerar una terapia antimicrobiana alternativa.

La interacción de lamotrigina (Lamictal) y valproato es motivo de preocupación. El valproato puede duplicar los niveles sanguíneos de lamotrigina, y se han informado reacciones cutáneas graves con la administración concomitante de lamotrigina y valproato. Cuando estos dos medicamentos se usan juntos, las dosis de lamotrigina se deben reducir y luego aumentar gradualmente para prevenir reacciones adversas.

SOBREDOSIS

La sobredosis de valproato puede ser mortal, dependiendo de la cantidad ingerida y de la edad y el tamaño de la persona. Los síntomas incluyen somnolencia, confusión, convulsiones, bloqueo cardíaco (interferencia con la conducción del latido cardíaco) y coma. La intervención médica inmediata, que incluye hemodiálisis, lavado gástrico y medidas generales de apoyo que mantienen la producción de orina y permiten la excreción del fármaco, puede dar como resultado la eliminación significativa del fármaco y mejorar el resultado en situaciones de sobredosis.

Toda sospecha de sobredosis debe tratarse como una emergencia. La persona debe ser llevada al departamento de emergencias para observación y tratamiento. También debe llevarse el frasco de la prescripción del medicamento (y cualquier otro medicamento sospechoso de haber causado la sobredosis), ya que la información en la etiqueta de la prescripción puede ser útil para el médico tratante para determinar la cantidad de píldoras ingeridas.

También se puede contactar a la Asociación Estadounidense de Centros de Control de Envenenamientos (www.aapcc.org) a través de su línea de ayuda al 1-800-222-1222, y pueden proporcionar la ubicación del centro de envenenamiento local.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO

- Si olvida tomar una dosis, tómela lo antes posible. Si está cerca de la próxima dosis programada, omita la dosis olvidada y continúe con su programa de dosificación habitual. No tome dosis dobles.
- Depakote ER, la forma de liberación prolongada, está destinada a una dosificación de una vez al día. Trague los comprimidos enteros y no los triture ni los mastique. Si se

produce malestar estomacal, tome Depakote ER después de las comidas o con alimentos.

- La cápsula de Depakote Sprinkle debe abrirse y espolvorearse en una pequeña cantidad de puré de manzana e ingerirse entera.
- Póngase en contacto con su médico si tiene síntomas abdominales persistentes, incluidos dolor, pérdida de apetito, náuseas, vómitos e ictericia.
- El valproato puede causar sedación y somnolencia, especialmente durante el inicio de la terapia, y afectar su estado de alerta. Tenga cuidado al conducir o realizar tareas que requieran estar alerta.
- No consuma alcohol con valproato porque el alcohol puede intensificar la sedación y la somnolencia.
- Guarde el medicamento en su envase original, resistente a la luz y con la etiqueta, lejos del calor y la humedad. El calor y la humedad pueden precipitar la descomposición del medicamento y hacer que este pierda sus efectos terapéuticos.
- Mantenga el medicamento fuera del alcance de los niños. La sobredosis aguda en niños pequeños es muy peligrosa.

Si tiene alguna pregunta sobre su medicación, consulte a su médico.

Tomado de: Chew, H. R., Hales, R. E y Yudofsky S. C. (2017). *What your patients need to know about psychiatric medications*. EE. UU.: American Psychiatric Association Publishing.