

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Tratamiento de la Epilepsia y del Trastorno Bipolar

## **Divalproato de Liberación Extendida en la Epilepsia y la Enfermedad Bipolar**

Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago; Harvard Medical School, Boston;  
University of Cincinnati, Cincinnati, EE.UU.

**Epilepsy & Behavior**  
5(5):746-751, Oct 2004



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Divalproato de Liberación Extendida en la Epilepsia y la Enfermedad Bipolar

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Clinical Comparison of Extended-Release Divalproex versus Delayed-Release Divalproex: Pooled Data Analyses from Nine Trials**

de

**Smith MC, Centorrino F, Welge JA, Collins MA**

integrantes de

Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago; Harvard Medical School, Belmont; University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati y otros centros participantes; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

**Epilepsy & Behavior**

5(5):746-751, Oct 2004

**El divalproato de liberación extendida es significativamente superior a la formulación de liberación retardada en términos de tolerabilidad y preferencia de los pacientes, mientras que se asocia con niveles similares o mejores de eficacia para el control de los síntomas de la epilepsia y el trastorno bipolar.**

## Introducción

La epilepsia y el trastorno bipolar son dos enfermedades frecuentes que se asocian con limitaciones funcionales. En la población estadounidense, la prevalencia de estas afecciones se ha estimado en 0.6% y 1.2%, en orden respectivo. Los antiepilépticos, como la carbamazepina y el divalproato, se consideran entre las alternativas de tratamiento para ambas enfermedades. Se reconoce que el divalproato sódico es eficaz para el tratamiento de las crisis generalizadas y de las crisis parciales complejas, así como en la etapa de mantenimiento y en la fase depresiva de la enfermedad bipolar. Se trata de una combinación de proporciones iguales de valproato sódico y ácido valproico que se disocia en el tubo digestivo para liberar el ión valproato, que constituye la molécula con actividad farmacológica.

Sin embargo, la utilidad clínica de estas drogas puede limitarse como consecuencia de la necesidad de un esquema de dosis frecuentes y de los efectos adversos. En este sentido, se han elaborado formulaciones de divalproato de liberación extendida (DIV-ER) que pueden administrarse en una única toma diaria. El DIV-ER se caracteriza por un menor pico plasmático y con mantenimiento de niveles séricos durante un período más prolongado. El DIV-ER se asocia con una biodisponibilidad de entre un 8% y 20% menor que la correspondiente al divalproato de liberación retardada (DIV). Así, la administración de DIV-ER se vincula con menor fluctuación entre los niveles máximos y mínimos del fármaco y con valores más elevados en el valle de las concentraciones terapéuticas en comparación con el DIV.

Los autores realizaron un análisis combinado de los ensayos disponibles para evaluar la utilidad clínica general del DIV-ER, indicado para el tratamiento de distintas formas de epilepsia y para la profilaxis de la migraña.

## Métodos

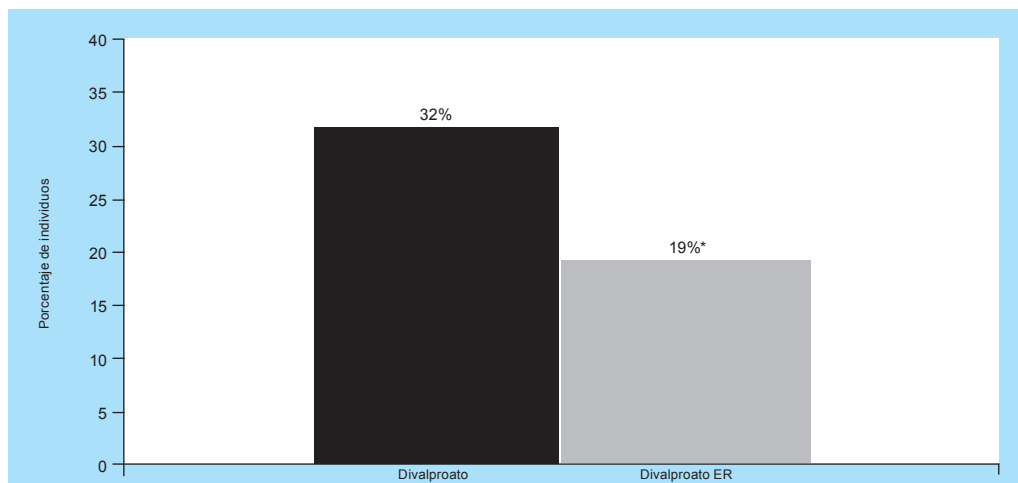
Mediante una revisión efectuada en Medline, se identificaron 9 ensayos clínicos en los cuales se evaluó la se-

guridad y la eficacia de la modificación del tratamiento inicial con DIV para recibir DIV-ER. En estos estudios participaron 213 pacientes con epilepsia y 108 sujetos con enfermedades psiquiátricas. Los datos de estos protocolos se procesaron con pruebas estadísticas apropiadas, si bien se reconocen limitaciones en el análisis combinado como consecuencia de las variaciones significativas en la descripción de los resultados. A tal fin, no se incluyeron todos los protocolos en cada uno de los subanálisis para permitir una evaluación adecuada.

## Resultados

A pesar de que las características demográficas no se describieron de un modo similar en los 9 ensayos, la mayor parte de los participantes eran adultos con una media de edad de 36 años. La distribución por sexos fue equilibrada. La mayoría de los pacientes pasó a recibir una dosis de DIV-ER similar o levemente superior a la dosis de tratamiento previo con DIV. En los 5 ensayos que incluyeron enfermos epilépticos, las dosis diarias respectivas se estimaron en  $1\ 620 \pm 771$  mg y  $1\ 800 \pm 879$  mg, mientras que en los 4 trabajos con pacientes psiquiátricos, los promedios de los valores se calcularon en 861 mg y 1 151 mg, en el mismo orden.

En 4 de estos ensayos ( $n = 82$ ) se registraron los efectos adversos verificados en cada paciente. Mediante la aplicación de una prueba estadística de McNemar, se observó que el 71% de los sujetos tratados con DIV presentó reacciones adversas, que mejoraron en un 79% de los casos al modificar la terapia para recibir DIV-ER. En 40 participantes incluidos en esos 4 protocolos, el temblor se identificó como un efecto adverso asociado con el DIV, que mejoró en forma significativa con la modificación del tratamiento ( $p < 0.001$ ). Asimismo, el 28% de los sujetos que recibía DIV había aumentado de peso, pero este efecto adverso se modificó en casi la mitad de estos enfermos cuando comenzaron a ser tratados con DIV-ER; el incremento de peso se detuvo e, incluso, se produjo descenso ponderal ( $p < 0.001$ ). Del mismo modo, se confirmó una disminu-



**Figura 1.** La comparación de la frecuencia de las crisis informada en 2 estudios (n = 63) indicó que la cantidad de pacientes que experimentó crisis durante el tratamiento con divalproato de liberación extendida (DIV-ER; 19%) fue menor en comparación con la cantidad de pacientes que presentó crisis durante el tratamiento con divalproato de liberación retardada (DIV; 32%; \* p = 0.02).

ción significativa de los efectos adversos gastrointestinales en los individuos que modificaron su tratamiento para recibir DIV-ER (p < 0.001). Se observó, además, una menor incidencia de caída del cabello en estos pacientes, aunque en niveles no significativos (p = 0.50).

En relación con la acción terapéutica, en 2 de los 5 ensayos con enfermos epilépticos se comparó la tasa de convulsiones (n = 63). Mediante un análisis de datos pareados con una nueva prueba de McNemar, se verificó que el DIV-ER se vinculó con una menor proporción de convulsiones respecto del uso de DIV (p = 0.02). En la evaluación de 2 de los 4 protocolos en los que participaron pacientes psiquiátricos, se confirmó que el 90% de ellos permaneció sin modificaciones o, bien, mejoró con el cambio de régimen terapéutico. Se destaca que en 3 de los 9 estudios analizados se determinaron las preferencias de los pacientes en relación con una u otra formulación farmacéutica. El 88% de estos participantes prefirió la utilización de DIV-ER (p < 0.001).

### Discusión

Sobre la base de los resultados de este análisis combinado, los investigadores afirmaron que el DIV-ER fue significativamente superior al DIV en términos de tolerabilidad y preferencia de los pacientes, mientras que se asoció con niveles similares o mejores de eficacia para el control de los síntomas. Esta probable optimización se atribuyó, al menos en parte, a un mayor cumplimiento terapéutico. Asimismo, la mejoría de la tolerabilidad parece relacionarse con menor riesgo de niveles circulantes excesivos de la droga.

Los autores señalan que la mayor parte de los estudios en los cuales se analizó la conversión de un esquema terapéutico con DIV a otro con DIV-ER fueron protocolos farmacocinéticos. Entre los criterios de inclusión se requirió tolerabilidad adecuada y un control apropiado de los síntomas con el uso previo de valproato. Por lo tanto, se estima que estos requerimientos pueden asociarse con limitaciones en la posibilidad de observar cambios en los efectos adversos, la tolerabilidad y los beneficios tera-

péuticos de un nuevo esquema terapéutico con DIV-ER. Sin embargo, señalaron que muchos de estos enfermos tenían convulsiones o efectos adversos no tolerables en el contexto del tratamiento con DIV. Se considera que la optimización de la tolerabilidad pudo mejorar el cumplimiento terapéutico y, con él, la eficacia, si bien en este modelo de análisis no fue posible evaluar la adhesión al tratamiento. También destacan que la mejor tolerancia al DIV-ER había sido demostrada en ensayos anteriores en los que participaron sujetos con migraña, sin epilepsia o afecciones psiquiátricas.

Sólo en algunos estudios se dispuso de datos acerca de los niveles circulantes de valproato con fines comparativos. En trabajos previos se recomendó la administración de una dosis un 8% a 20% mayor de DIV-ER para asegurar concentraciones similares a las obtenidas con DIV.

### Conclusiones

A pesar de las limitaciones metodológicas del análisis, en este ensayo se demostró un incremento significativo de la preferencia de los pacientes por el DIV-ER. Asimismo, se comprobó mejor tolerabilidad con niveles similares o superiores de eficacia para esta formulación, en comparación con el DIV. Los autores enfatizan en la necesidad de realizar ensayos prospectivos futuros, controlados y de mayor duración, para validar estos resultados.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> <b>(Quick Response Code, QR)</b>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/147802">www.siicsalud.com/dato/resic.php/147802</a>