

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Tratamiento del Trastorno Bipolar

Relación entre el Nivel Sónico y la Eficacia del Valproato

University of Colorado School of Medicine, Denver y otros centros participantes EE.UU.

Similar Eficacia entre el Divalproato y la Olanzapina en Pacientes con Manía Bipolar

Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago; Holy Hill Hospital, Raleigh; Abbott Laboratories, Abbott Park y otros centros participantes; EE.UU.

Existen Diferentes Opciones para el Tratamiento de los Pacientes Bipolares

American Psychiatric Association, Arlington, EE.UU.

Eficacia del Valproato para la Prevención de las Recadas en Pacientes Bipolares

University of Texas Health Science Center, San Antonio; Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland; Abbott Laboratories, Abbott Park y otros centros participantes; EE.UU.



Vincent Van Gogh, «Noche estrellada», óleo sobre tela, 1889.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Divalproato en Manía Aguda

Divalproato/Olanzapina

Pautas Terapéuticas

Divalproato/Litio

Divalproato/Litio

Relación entre el Nivel Sérico y la Eficacia del Valproato

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Linear Relationship of Valproate Serum Concentration to Response and Optimal Serum Levels for Acute Mania

de los autores

Allen MH, Hirschfeld RM, Bowden CL y colaboradores

integrantes de

University of Colorado School of Medicine, Denver y otros centros participantes EE.UU.

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por

American Journal of Psychiatry

163(2):272-275, Feb 2006

El control rápido de los síntomas maníacos es un tema fundamental debido a su morbilidad. La información obtenida en diversos estudios permite indicar que el tratamiento con divalproato de sodio es eficaz en pacientes con manía aguda.

Introducción y objetivos

El control rápido de los síntomas maníacos es un tema fundamental debido a su carácter deletéreo para la salud del paciente. La información obtenida en diversos estudios permite indicar que el tratamiento con divalproato de sodio es eficaz en pacientes con manía aguda. No obstante, los estudios sobre la relación entre los niveles séricos de valproato y la eficacia del tratamiento en caso de manía aguda son escasos. De acuerdo con lo recomendado por la *American Psychiatric Association*, el rango terapéutico del valproato se corresponde con una concentración sérica de 50 a 125 µg/ml. Diferentes autores sugirieron que la res-

puesta al tratamiento se vincula con los niveles plasmáticos de la droga o con el aumento de estos niveles. Por ejemplo, Vasudev y col. hallaron una relación positiva significativa entre el aumento semanal de los niveles séricos de valproato y la respuesta clínica. Asimismo, se verificó una correlación positiva entre el cambio del puntaje de la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) y el cambio en los niveles séricos de valproato.

En un estudio efectuado por McCoy y col. se evaluaron las historias clínicas de pacientes bipolares internados con cuadros refractarios al tratamiento, que recibieron terapia complementaria con divalproato. Los pacientes que respondieron al tratamiento de manera más notoria fueron aquellos que presentaron los niveles séricos más elevados de valproato. En otro análisis conjunto de los resultados de 3 estudios se comparó el efecto del tratamiento con una dosis de carga inicial de divalproato de 20 o 30 mg/kg/d frente a la titulación en pacientes con manía aguda. En este caso, la concentración sérica más elevada de divalproato se relacionó con una eficacia clínica más precoz, sin diferencias entre ambos esquemas respecto de la tolerabilidad del tratamiento.

En otro estudio retrospectivo se evaluaron pacientes hospitalizados de más de 60 años con trastorno bipolar u otras enfermedades, tratados con valproato. Los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron mayor probabilidad de tener trastorno bipolar y niveles séricos superiores de valproato en comparación con aquellos que no respondieron al tratamiento. Es decir, la información disponible permite sugerir la existencia de una relación entre los niveles plasmáticos de valproato y la frecuencia y velocidad de la respuesta al tratamiento.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la relación entre los niveles séricos de valproato y la eficacia del tratamiento en pacientes con cuadros de manía aguda.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un análisis conjunto de la información correspondiente a 374 pacientes bipolares internados que participaron en estudios aleatorizados, a doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo sobre el empleo de divalproato de sodio en casos de manía aguda. Todos los pacientes

reunieron los criterios para el diagnóstico de episodio maníaco agudo relacionado con el trastorno bipolar incluidos en la tercera edición revisada o en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III-R o DSM-IV, respectivamente). Luego de un período de detección sistemática y reposo farmacológico de 1 a 3 días, se inició el tratamiento con divalproato o la administración de placebo, que se extendió durante un período de 21 días. La dosis inicial de divalproato fue de 750 mg/d o de 20 mg/kg/d, según se emplearan formulaciones de liberación retardada o prolongada, respectivamente. La dosis se aumentó hasta alcanzar un nivel sérico máximo de 125 µg/ml.

Los resultados del tratamiento se valoraron de acuerdo con el cambio del puntaje de la *Mania Rating Scale* o de la YMRS. No obstante, la respuesta terapéutica se estimó en términos de magnitud de efecto, con el fin de analizar los datos de los diferentes estudios de manera conjunta. La población analizada fue aquella por intención de tratar y el análisis efectuado fue el de la última observación llevada a cabo. El parámetro principal de eficacia empleado en el análisis conjunto fue el cambio promedio del puntaje desde el inicio del estudio hasta la última observación realizada. Los pacientes se dividieron en 7 grupos, a saber: nivel sérico de valproato menor o igual a 55 µg/ml, de 55.1 a 71.3 µg/ml, de 71.4 a 85 µg/ml, de 85.1 a 94 µg/ml, de 94.1 a 107 µg/ml, mayor de 107 µg/ml y placebo.

Resultados

Los resultados del análisis de regresión indicaron una linealidad significativa, sin importar la inclusión o la exclusión de los pacientes asignados a placebo. Esto permite sugerir que la eficacia del tratamiento aumentó a medida que se incrementaron los niveles séricos de valproato. La eficacia del tratamiento en los 5 grupos con niveles séricos de valproato más elevados fue significativamente superior en comparación con la eficacia del placebo. Esta superioridad significativa se verificó a partir de un nivel sérico de la droga de 71.4 a 85 µg/ml en adelante. Asimismo, los pacientes con niveles séricos de valproato de 94.1 a 107 µg/ml o mayores de 107 µg/ml presentaron una respuesta superior en comparación con aquellos con niveles séricos más bajos. Los mayores niveles plasmáticos de valproato se asociaron con una magnitud de efecto elevada y equivalente a un cambio aproximado de 12 puntos en la YMRS.

El índice promedio de interrupción debida a la aparición de eventos adversos fue 3% para la población evaluada en su conjunto. No se observó más de un abandono en cada uno de los grupos. Por ejemplo, entre los pacientes con niveles séricos de valproato de 107 a 180 µg/ml se verificó un caso de interrupción motivada por la aparición de eventos adversos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre cada uno de los grupos y el grupo asignado a placebo en términos de interrupción precoz del tratamiento.

Discusión

El presente análisis conjunto de los resultados del tratamiento de los pacientes bipolares con cuadros de manía aguda permite sugerir que a medida que aumentan los niveles séricos de valproato, también se incrementa su eficacia. Asimismo, el análisis de regresión llevado a cabo indicó una relación lineal entre los niveles séricos de valproato y la eficacia del tratamiento. También se destaca que la eficacia del tratamiento fue mayor entre los pacientes con niveles séricos más elevados de valproato en comparación con lo observado entre los sujetos con los niveles plasmáticos más bajos de la droga. Estos hallazgos coinciden con lo informado en estudios previos efectuados en pacientes con cuadros de manía aguda.

Los autores indican que el empleo de dosis flexibles de las drogas impide analizar con claridad la relación entre la dosis administrada y la respuesta terapéutica. En los estudios en los que participaron los pacientes evaluados en el presente análisis se utilizaron dosis flexibles de valproato. Por lo tanto, los pacientes que no respondieron de manera satisfactoria al tratamiento fueron los que recibieron dosis más altas de la droga. La consideración de las concentraciones séricas de valproato y de los resultados de la evaluación final de los pacientes permitió atenuar las diferencias vinculadas con la formulación, la dosis y la estrategia de titulación de la droga. Esto no hubiese sido posible de haberse tenido en cuenta la dosis de valproato y la respuesta observada en etapas más tempranas del tratamiento. Además, la evaluación de las diferencias terapéuticas en términos de magnitud de efecto permitió valorar el nivel y la importancia de los cambios desde el punto de vista clínico.

De acuerdo con lo sugerido por algunos autores, una magnitud de efecto de 0.2, 0.5 y 0.8 se corresponde con un efecto bajo, moderado o alto, respectivamente. En el presente análisis, la magnitud de efecto vinculada con las concentraciones más elevadas de valproato fue 0.59, valor que supera lo informado en otros estudios sobre el tratamiento de pacientes con cuadros agudos de manía.

Los resultados obtenidos son útiles para la toma de

decisiones terapéuticas por parte de los profesionales, sealan los autores. Puede afirmarse que la dosis de valproato no será óptima hasta alcanzar niveles séricos mayores o iguales a 94 µg/ml. Además, se destaca que los niveles plasmáticos superiores no afectaron la tolerabilidad del tratamiento con divalproato. De acuerdo con lo referido por Goldberg y col., el tiempo transcurrido hasta alcanzar un nivel sérico terapéutico de valproato fue la única de las 10 variables evaluadas que predijo en forma significativa la remisión de los cuadros maníacos agudos, puros o mixtos. Por lo tanto, resulta importante conocer el nivel sérico óptimo y alcanzarlo rápidamente en caso de manía aguda. Se informa que la administración de dosis de carga de 20 a 30 mg/kg/d de valproato es segura. Asimismo, Hirschfeld y col. hallaron ventajas clínicas significativas al administrar dosis de carga de valproato y alcanzar niveles séricos de la droga superiores a 80 µg/ml en comparación con la aplicación del esquema de titulación estándar. En coincidencia, en el presente estudio se observó que el nivel sérico de valproato cercano a 90 µg/ml es el óptimo para el tratamiento de los pacientes con manía aguda. Es decir, el empleo de dosis de carga de valproato permitiría alcanzar una estabilización clínica rápida y se asociaría con tolerabilidad adecuada en pacientes con cuadros agudos de manía.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la inclusión de información perteneciente a diferentes poblaciones de pacientes. Además, solo se evaluó el período agudo de tratamiento, con lo cual no es posible obtener conclusiones sobre la relación entre la concentración sérica de la droga y la respuesta terapéutica correspondiente a otras etapas de tratamiento.

Conclusión

Los autores concluyen que los resultados de este estudio demuestran que existe una relación lineal entre las concentraciones séricas de valproato y la respuesta al tratamiento. Además, en pacientes con manía aguda, los niveles plasmáticos deben superar los 94 µg/ml.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Divalproato en Manía Aguda

Divalproato/Olanzapina

Pautas Terapéuticas

Divalproato/Litio

Divalproato/Litio

Similar Eficacia entre el Divalproato y la Olanzapina en Pacientes con Man a Bipolar

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

A Comparison of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Divalproex Sodium and Olanzapine in the Treatment of Bipolar Disorder

de los autores

Zajacka JM, Weisler R, Sommerville KW y colaboradores

Integrantes de

Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago; Holy Hill Hospital, Raleigh; Abbott Laboratories, Abbott Park y otros centros participantes; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Journal of Clinical Psychiatry

63(12):1148-1155, Dic 2002

El tratamiento con olanzapina o divalproato en los pacientes bipolares que presentan un episodio de man a aguda es equivalente en términos de eficacia pero difiere en cuanto a su tolerabilidad.

Introducción y objetivos

El trastorno bipolar (TBP) afecta significativamente el funcionamiento de los pacientes, en especial durante los episodios maníacos.

El divalproato es un estabilizador del estado de ánimo aprobado para el tratamiento de los pacientes bipolares que cursan episodios maníacos, cuya seguridad y eficacia fueron demostradas en diferentes estudios clínicos. De igual modo, la olanzapina es un antipsicótico atípico aprobado para el tratamiento de los pacientes que presentan man a aguda.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar la eficacia aguda, la seguridad y tolerabilidad a largo plazo del tratamiento con divalproato frente a la

administración de olanzapina en pacientes hospitalizados por man a aguda.

Pacientes y métodos

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos. Participaron pacientes de 18 a 65 años que reunieron los criterios para el diagnóstico de TBP tipo I y habían sido internados debido a la presencia de un episodio agudo de man a. La detección sistemática incluyó un examen físico y la evaluación de los antecedentes clínicos y psiquiátricos, los parámetros de laboratorio y el peso corporal. Además, se aplicaron la *Structured Clinical Interview for DSM-IV*, la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version*, la *Mania Rating Scale* (MRS) y la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Otros parámetros empleados fueron la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) y la escala *Clinical Global Impressions-Part I Severity of Illness* (CGI-S). Para evaluar la presencia de trastornos del movimiento se utilizaron la *Barnes Akathisia Scale* (BAS) y la *Simpson Angus Scale* (SAS).

Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir 10 mg/día de olanzapina o 20 mg/kg/día de divalproato de liberación prolongada en dos tomas diarias. Las dosis utilizadas fueron las empleadas en la práctica clínica y se ajustaron según las necesidades de cada paciente. La titulación fue rápida hasta alcanzar niveles eficaces o hasta un máximo de 1 000 mg + 20 mg/kg/día de divalproato o de 20 mg/día de olanzapina. Luego de un período de internación de 21 días, los pacientes recibieron tratamiento ambulatorio. La terapia tuvo una duración total de 12 semanas.

La eficacia del tratamiento se evaluó mediante las escalas MRS, BPRS, HAM-D y CGI-S. Aquellos pacientes que no cumplieron los criterios de mejoría hasta el día 21 de internación fueron excluidos del estudio. El resto fue seguido en forma ambulatoria.

El parámetro principal de seguridad del tratamiento fue el cambio del peso corporal. Además, se consideraron la aparición de eventos adversos, los signos vitales y los parámetros de laboratorio, y se aplicaron la SAS y la BAS. Los niveles séricos de divalproato se evaluaron los días 3, 6 y 10 de estudio. Se permitió el empleo de medicación de rescate como lorazepam y zolpidem.

El parámetro principal de eficacia fue el cambio del puntaje de la MRS luego de 21 días de tratamiento. En segundo lugar se consideró el resultado de las escalas BPRS, HAM-D y CGI-S y el cambio del puntaje de la MRS en cada oportunidad de evaluación hasta el día 84 de estudio. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento fueron evaluadas según la incidencia de eventos adversos, los cambios en los parámetros de laboratorio, los signos vitales, el peso corporal y la aparición de trastornos del movimiento.

Resultados

Un total de 63 y 57 pacientes recibieron divalproato y olanzapina, respectivamente. No se hallaron diferencias

significativas entre ambos grupos en cuanto a las características de los pacientes y al empleo de drogas de rescate. La media de duración del tratamiento con divalproato y olanzapina fue 39.9 y 45.1 días, respectivamente, en tanto que la dosis promedio diaria máxima fue 2 115 y 14.7 mg, en igual orden. El 38% y 32% de los pacientes tratados con divalproato y olanzapina interrumpieron el estudio antes del día 21, respectivamente, suspensión que tuvo lugar en el 71% y 67% de los casos antes del día 84 de estudio, en el mismo orden. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de frecuencia o motivos de interrupción.

La eficacia del tratamiento luego de 21 días de estudio no arrojó diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco se registraron diferencias sustanciales entre ambos grupos al considerar el cambio medio del puntaje de las escalas HAM-D, CGI-S y BPRS. Las mejorías observadas el día 21 persistieron hasta el final del estudio. El puntaje total o el correspondiente a los síntomas positivos de la BPRS no difirieron significativamente entre ambos grupos.

La olanzapina provocó aumento significativo del peso corporal en comparación con el divalproato, diferencia sustancial desde el día 14, que persistió hasta el día 84 de estudio. No se comprobó correlación entre el peso inicial y el cambio de peso corporal luego de 84 días de estudio. La administración de olanzapina se asoció con una proporción significativamente mayor de somnolencia, aumento ponderal, rinitis, trastornos del sueño y discurso incoherente en comparación con el uso de divalproato. No se detectaron eventos adversos significativamente más frecuentes entre los pacientes tratados con divalproato en comparación con el grupo restante. La interrupción del tratamiento debida a la aparición de eventos adversos se produjo en el 11% de los pacientes tratados con divalproato y en el 9% de los que recibieron olanzapina. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la afectación de los signos vitales y del movimiento. Los únicos eventos adversos graves posiblemente relacionados con la administración de divalproato y olanzapina fueron un caso de somnolencia y uno de cetoacidosis diabética, respectivamente.

Por último, se verificaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de los niveles basales de colesterol total y de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), fosfatasa alcalina, albúmina y recuento de plaquetas con los resultados obtenidos al final de la evaluación.

Discusión

En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, no se observaron diferencias de eficacia entre el divalproato y la olanzapina en caso de man a aguda bipolar. La administración de olanzapina se asoció con una frecuencia de aumento ponderal significativamente mayor que la registrada con el uso de divalproato. Asimismo, los pacientes tratados con olanzapina refirieron una frecuencia sustancialmente superior de eventos adversos, como somnolencia, rinitis y edemas. Por el contrario, el tratamiento con divalproato no provocó ningún efecto adverso con una frecuencia significativamente superior que la olanzapina, a pesar de la administración de una dosis de carga de 20 mg/kg.

La somnolencia fue el efecto adverso más frecuente con ambos esquemas de tratamiento. No obstante, la frecuencia fue significativamente superior en el grupo asignado a olanzapina. Este tratamiento se asoció con casos nuevos de somnolencia luego del día 21 de estudio, que no se verificaron con el empleo de divalproato.

La administración de esta droga se vinculó con la disminución de los niveles medios de colesterol total y de LDLc. Asimismo, provocó la reducción significativa del recuento plaquetario en comparación con la olanzapina. No se observaron efectos adversos ni interrupciones del tratamiento relacionadas con este hallazgo. La importancia de las diferencias significativas entre ambos grupos observadas al evaluar otros parámetros de laboratorio es indeterminada. Se recomienda analizar estos parámetros al administrar olanzapina o divalproato.

Los únicos eventos adversos graves posiblemente relacionados con el tratamiento fueron un caso de somnolencia en un paciente tratado con divalproato y un caso

de cetoacidosis y posterior fallecimiento en un paciente que recibió olanzapina. Son necesarios estudios adicionales sobre la relación entre el tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo y la intolerancia a la glucosa. También debe definirse el mejor modo de evaluación del perfil glucémico en estos casos.

En un estudio previo se informó una eficacia significativamente superior con el empleo de olanzapina que con la administración de divalproato. Esto podrá vincularse con el esquema de titulación de las drogas. De todos modos, existen aspectos metodológicos que limitan la comparación directa de los resultados.

Conclusión

El tratamiento con olanzapina o divalproato en los pacientes bipolares que presentan un episodio de man a aguda es equivalente en términos de eficacia. No obstante, el perfil de eventos adversos y la seguridad a largo plazo del divalproato es más favorable en comparación con la olanzapina.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Divalproato/Olanzapina

Pautas Terapéuticas

Divalproato/Litio

Divalproato/Litio

Existen Diferentes Opciones para el Tratamiento de los Pacientes Bipolares

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder, 2nd Edition

del autor

Hirschfeld RM

Integrante de

American Psychiatric Association, Arlington, EE.UU.

Psychiatry Online Nov 2005

En 2002, la American Psychiatric Association elaboró recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar. Desde entonces, la información disponible al respecto aumentó en forma considerable.

Introducción y objetivos

La prevalencia del trastorno bipolar (TBP) tipo I y II en la población general a lo largo de la vida varía entre el 3.7% y 3.9%, pero puede llegar al 26% entre los individuos con depresión. El *Mood Disorder Questionnaire* y otras herramientas pueden ser de utilidad para mejorar el diagnóstico de TBP. En 2002, la *American Psychiatric Association* publicó la segunda edición de la *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder*, una guía de recomendaciones para la estrategia diagnóstica y terapéutica de estos pacientes. No obstante, ha surgido desde entonces gran cantidad de información adicional al respecto.

En el presente artículo se efectuó una breve revisión de los principales aportes con el objetivo de actualizar estas recomendaciones.

Tratamiento agudo de los pacientes bipolares

Episodios maníacos o mixtos

De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, la monoterapia con 10 o 15 mg/d de olanzapina es

significativamente superior en comparación con el placebo para el tratamiento de los pacientes bipolares que cursan episodios maníacos o mixtos. Además, la administración de olanzapina condujo a resultados similares que el empleo de haloperidol en pacientes con manía aguda y fue superior en aquellos cuyo episodio índice no incluyera síntomas psicóticos. En cuanto a los estudios de comparación entre la olanzapina y el divalproato, los resultados fueron heterogéneos. Entre los eventos adversos observados al administrar olanzapina se incluyen la somnolencia, la xerostomía, los mareos y el aumento ponderal. El tratamiento con olanzapina también fue evaluado como complemento de la administración de estabilizadores del estado de ánimo (EEA). De acuerdo con la información obtenida, la combinación de olanzapina con divalproato o litio resultó beneficiosa en caso de respuesta inadecuada a la monoterapia estabilizadora. No obstante, provocó somnolencia, hiperkinesia y náuseas.

La monoterapia con hasta 6 mg/d de risperidona resultó eficaz para el tratamiento agudo de los pacientes con cuadros de manía. El comienzo de acción tuvo lugar entre los días 3 y 7 de tratamiento. Entre los eventos adversos observados se incluyó la somnolencia, la hiperkinesia y las náuseas. La combinación de risperidona y EEA también fue superior en comparación con la monoterapia estabilizadora, aunque se asoció con aumento de la prevalencia de síntomas extrapiramidales. Los resultados de 2 estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo también permiten sugerir la utilidad del tratamiento con dos tomas diarias de 40 mg de ziprasidona en caso de episodios maníacos o mixtos. Entre los efectos adversos de la ziprasidona se mencionan la somnolencia, los mareos, los síntomas extrapiramidales y las náuseas. La monoterapia con 30 mg/d de aripiprazol en caso de episodios maníacos o mixtos resultó superior al placebo y similar frente al haloperidol, aunque el perfil de tolerabilidad del aripiprazol fue superior que el del agente típico. También se informó la eficacia similar del tratamiento con quetiapina u otras drogas y su superioridad frente al placebo. La quetiapina fue útil como monoterapia o en combinación con litio o divalproato. Entre los efectos adversos de la quetiapina se describen la xerostomía, el aumento ponderal y los mareos.

En 2 estudios se evaluó el empleo de carbamazepina de liberación prolongada para el tratamiento agudo de los pacientes con episodios maníacos o mixtos. En ambos estudios, el empleo de carbamazepina de liberación pro-

longada fue superior a la administración de placebo. Entre los efectos adversos del tratamiento se refieren los mareos, la somnolencia, las náuseas, la ataxia y el prurito. Uno de los aspectos clínicos más significativos asociados con la administración de antipsicóticos atípicos es el perfil de efectos adversos metabólicos. El riesgo de diabetes mellitus, dislipidemia y aumento ponderal se incrementa con la administración de clozapina y olanzapina. Por lo tanto, es importante evaluar el peso corporal, la circunferencia abdominal, la presión arterial y los perfiles glucémico y lipídico de los pacientes que reciben estas drogas, comenta el autor.

Episodios depresivos

Los episodios depresivos tienen consecuencias más negativas que los maníacos en términos de duración y afectación de la calidad de vida de los pacientes. Según lo informado en un estudio a doble ciego y controlado con placebo, tanto la monoterapia con olanzapina como la combinación entre olanzapina y fluoxetina fueron superiores frente al placebo, en términos de eficacia, para

el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar tipo I. No obstante, el tratamiento combinado se asoció con mayor nivel de respuesta y fue aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento agudo de los pacientes bipolares depresivos. Las dosis medias de olanzapina y fluoxetina empleadas para el tratamiento combinado fueron 7.4 y 39.3 mg/d, respectivamente. No se observaron casos de viraje maníaco asociados con la monoterapia con olanzapina o con la combinación de olanzapina y fluoxetina.

La eficacia de la monoterapia con quetiapina para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar tipo I o II se observó en un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. En ese caso, tanto el empleo de 300 como de 600 mg/d de la droga fue eficaz en comparación con la administración de placebo. No se observaron diferencias entre ambas dosis en términos de eficacia. Tampoco se verificaron diferencias entre la administración de quetiapina o placebo en términos de viraje maníaco. La administración de 600 mg/d, sin embargo, se asoció con un nivel de tolerabilidad menos favorable en comparación con el empleo de 300 mg/d de quetiapina.

En un estudio se comparó la administración de venlafaxina o paroxetina en pacientes bipolares tratados con EEA que cursaban un episodio depresivo mayor. Ambos tratamientos provocaron mejoras significativas, sin diferencias sustanciales en términos de seguridad. No obstante, el viraje maníaco se observó en el 3% de los pacientes tratados con paroxetina y en el 13% de los que recibieron venlafaxina. En otros estudios controlados se constataron resultados favorables ante el empleo de pramipexol en caso de depresión bipolar en pacientes tratados con EEA. El tratamiento no se asoció con eventos adversos graves.

Terapia de mantenimiento a largo plazo

La utilidad de la lamotrigina para la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP tipo I se evaluó en 2 estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo y con litio. En uno de los ensayos se incluyeron pacientes que habían tenido episodios depresivos recientes, en tanto que el otro análisis comprendió sujetos con episodios maníacos o hipománicos recientes. Luego de una fase inicial de estabilización, los pacientes recibieron lamotrigina, litio o placebo durante 18 meses. En el primer estudio, la administración de 200 o 400 mg/d de lamotrigina o de 0.8 a 1.1 mEq/l de litio resultó superior al empleo

de placebo, en términos de prevención de nuevos episodios. Mientras que la lamotrigina fue superior al placebo para prevenir la aparición de depresión, el litio fue superior al placebo para prevenir los episodios maníacos, hipománicos o mixtos. Las erupciones fueron el único efecto adverso más frecuente al administrar lamotrigina en comparación con el placebo. Los únicos efectos adversos más frecuentes del litio frente al placebo fueron el temblor y la somnolencia. En cuanto a los pacientes con un episodio maníaco o hipománico recientes, tanto la lamotrigina como el litio resultaron superiores en comparación con el placebo para retrasar la aparición de un nuevo episodio. Sin embargo, el litio fue superior al placebo para evitar el surgimiento de un episodio maníaco y ninguna de las drogas fue superior frente al placebo para evitar la aparición de episodios depresivos. El análisis conjunto de ambos estudios indicó la superioridad de la lamotrigina frente al placebo para retrasar la aparición de nuevos episodios y para evitar los episodios depresivos, maníacos, hipománicos o mixtos. En cuanto al litio, su superioridad frente al placebo tuvo lugar al considerar el tiempo transcurrido hasta la aparición de cualquier episodio y la prevención de los episodios maníacos, hipománicos o mixtos, pero no los depresivos. Puede concluirse que la lamotrigina y el litio son drogas útiles para la terapia de mantenimiento de los pacientes bipolares, señala el autor. Mientras que la lamotrigina fue más útil para evitar los episodios depresivos, el litio lo fue para evitar los episodios maníacos.

En un estudio aleatorizado y a doble ciego se observó que la mediana del período transcurrido hasta la remisión de los episodios maníacos o mixtos fue más breve al administrar olanzapina que con el empleo de divalproato. Sin embargo, no se observaron diferencias entre ambas drogas al evaluar los índices de remisión. La olanzapina provocó somnolencia, xerostomía, aumento ponderal e incremento de los niveles de alanina aminotransferasa, entre otros cuadros. En cambio, el divalproato provocó náuseas y nerviosismo.

La utilidad de la olanzapina también se evaluó en un estudio de comparación frente al litio realizado en pacientes que cursaban un episodio maníaco o mixto. Luego de un período de tratamiento agudo, los sujetos que alcanzaron la remisión fueron distribuidos en forma aleatoria para

recibir monoterapia con olanzapina o litio durante 52 semanas. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con ambas drogas en cuanto a la aparición de recaídas maníacas o depresivas. No obstante, la olanzapina fue superior al evaluar las recurrencias maníacas o mixtas. No se verificaron diferencias entre ambos grupos en términos de recurrencia depresiva. La administración de litio se asoció con una frecuencia superior de insomnio y de interrupciones debidas a la aparición de efectos adversos en comparación con el empleo de olanzapina.

En un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado se evaluó la utilidad del tratamiento combinado con litio, carbamazepina o valproato y perfenazina en comparación con la monoterapia con estabilizadores. La terapia combinada no se asoció con beneficio alguno. De hecho, tuvo efectos negativos en términos de recaídas, abandono, disforia, depresión y síntomas extrapiramidales. En otra investigación, se observó que la terapia combinada con olanzapina y EEA fue superior a la administración de estabilizadores y placebo para evitar las recaídas sintomáticas. No obstante, la terapia combinada se asoció con una frecuencia superior de temblor, aumento ponderal y somnolencia.

En cuanto a las intervenciones psicosociales, la combinación de terapia centrada en la familia y farmacoterapia resultó superior en comparación con el abordaje estándar de las crisis combinado con farmacoterapia. Esta superioridad tuvo lugar en términos de cumplimiento terapéutico, mejoría sintomática y número de recaídas. También se informó la utilidad de la terapia cognitiva en combinación con farmacoterapia al evaluar los episodios bipolares, su duración y la cantidad de admisiones. La psicoeducación destinada a mejorar el estilo de vida y la detección sintomática sería otra estrategia para disminuir las recurrencias a largo plazo, indica finalmente el autor.

Eficacia del Valproato para la Prevención de las Recadas en Pacientes Bipolares

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

A Randomized, Placebo-Controlled 12-Month Trial of Divalproex and Lithium in Treatment of Outpatients with Bipolar I Disorder

de los autores

Bowden CL, Calabrese JR, Wozniak PJ y colaboradores

Integrantes de

University of Texas Health Science Center, San Antonio; Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland; Abbott Laboratories, Abbott Park y otros centros participantes; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

Archives of General Psychiatry

57(5):481-489, May 2000

La terapia de mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar es sumamente importante; no obstante, en la mayoría de los estudios efectuados en esta población se han evaluado solo los resultados del tratamiento de la etapa aguda.

Introducción y objetivos

La terapia de mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar (TBP) es sumamente importante. No obstante, en la mayoría de los estudios efectuados en pacientes bipolares se ha evaluado solo el tratamiento en la etapa aguda de la enfermedad. Si bien en estudios sobre la terapia de mantenimiento de estos pacientes realizados hace más de 25 años se informó que el litio es una droga eficaz para prevenir los episodios maníacos y depresivos, los resultados de investigaciones más recientes indicaron una evolución menos favorable vinculada con su administración. Debe considerarse que la cantidad de estudios controlados con placebo sobre la terapia de mantenimiento de los pacientes bipolares efectuados durante los últimos 25 años es muy limitada. Asimismo, las investigaciones realizadas con anterioridad presentan limitaciones que impiden la interpretación adecuada de sus resultados. Por ejemplo, en la mayoría de los casos no se emplearon criterios diagnósticos o parámetros de evaluación validados y las poblaciones evaluadas fueron heterogéneas.

En estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados se demostró que el divalproato tiene una eficacia similar a la del litio en pacientes con síntomas maníacos. Asimismo, en ensayos abiertos se sugirió su utilidad para disminuir la frecuencia e intensidad de los episodios maníacos y depresivos. De todos modos, no existe información suficiente sobre la terapia de mantenimiento con valproato obtenida mediante estudios a doble ciego y controlados con placebo.

El presente estudio se realizó con el objetivo de comparar la eficacia del tratamiento con divalproato frente a la administración de placebo o litio para prevenir la aparición de nuevos episodios en pacientes bipolares en remisión. En segundo lugar, se evaluó la relación entre el tratamiento agudo de los episodios maníacos y la terapia de mantenimiento.

Pacientes y métodos

El estudio fue multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, a doble ciego y de grupos paralelos. Participaron pacientes de 18 a 75 años que reunieron los criterios incluidos en la tercera edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III-R) para el diagnóstico de TBP. Todos presentaban un episodio índice de carácter maníaco de acuerdo con el resultado de la *Structured Clinical Interview for DSM-III-R* y habían tenido al menos un episodio maníaco durante los 3 años anteriores. No se incluyeron pacientes que cursaban episodios depresivos o que los habían presentado recientemente. En cambio, se permitió la participación de sujetos que presentaban síntomas maníacos o eutimia. No se incluyeron pacientes con antecedentes de intolerancia al litio o al divalproato. Tampoco se permitió la participación de individuos con antecedentes de abuso de alcohol durante los últimos 6 meses o que consumían sustancias o presentaban detección urinaria positiva de drogas de abuso. Los pacientes que recibían tratamiento concomitante con fármacos que pudiesen afectar los resultados o aquellos que presentaban trastornos del sistema nervioso central o enfermedades neuromusculares o sistémicas no controladas fueron excluidos. Lo mismo tuvo lugar en caso de ideación suicida grave, psicoterapia individual actual o embarazo. Una vez iniciada la fase de mantenimiento se excluyeron a los sujetos que requirieron hospitalización o bien presentaron un puntaje mayor o igual a 16 en la *Mania Rating Scale* (MRS) o efectos adversos intolerables, entre otros criterios.

La etapa inicial del estudio fue abierta y tuvo una duración máxima de 3 meses. Esta fase estuvo destinada al trata-

miento del episodio maníaco. El tratamiento fue administrado por cada investigador según su criterio clínico, aunque no se permitió el empleo de antipsicóticos de depósito o terapia electroconvulsiva. Luego de esa etapa, se llevó a cabo la distribución aleatoria para administrar una terapia de mantenimiento durante un período de 52 semanas. Los criterios para participar de la fase aleatorizada del estudio fueron la presencia de puntajes menores o iguales a 11 y 13 en la MRS y en la *Depressive Syndrome Scale* (DSS), respectivamente. Asimismo, los pacientes debían presentar un puntaje mayor de 60 en la *Global Assessment Scale* (GAS) en 2 evaluaciones consecutivas. Los individuos fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir divalproato, litio o placebo en una proporción 2:1:1. La droga asignada se administró en tres tomas diarias y la dosis se aumentó en forma progresiva hasta alcanzar niveles séricos de 71 a 125 µg/ml de valproato o de 0.8 a 1.2 mmol/l de litio, en ausencia de eventos adversos.

Los pacientes fueron controlados en forma semanal o quincenal durante las primeras 12 semanas de terapia de

mantenimiento. Luego, los controles fueron mensuales. Se permitió la administración de hasta 6 o 10 mg/d de lorazepam o haloperidol, respectivamente. El lorazepam solo se podía administrar durante un máximo de 14 días durante el primer mes de estudio y de 7 días con posterioridad. El empleo de haloperidol solo se permitió durante la segunda semana de toma consecutiva de lorazepam en el primer mes de estudio. Los autores se aseguraron que el objetivo de la administración de lorazepam o haloperidol fue minimizar la recurrencia de síntomas maníacos vinculada con la interrupción del tratamiento administrado durante la fase abierta del estudio.

El parámetro principal de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de un episodio de afectación del estado de ánimo. En segundo lugar, se consideró el tiempo transcurrido hasta la aparición de un episodio maníaco o depresivo y el cambio medio del puntaje de las escalas MRS, DSS y GAS durante la terapia de mantenimiento. La manía se definió en presencia de un puntaje mayor o igual a 16 en la MRS o ante la necesidad de internación. Se consideró que existía depresión frente a la necesidad de instituir tratamiento antidepresivo o a la interrupción del estudio debido a la aparición de sintomatología depresiva. La gravedad sintomática se valoró mediante una versión de la *Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version* que incluyó los ítems de la MRS.

Resultados

La cantidad de pacientes incluidos en la fase abierta y en la de mantenimiento fue 571 y 372, respectivamente. Durante la fase abierta del estudio, 117, 124, 50 y 81 de los 372 pacientes incluidos luego en la fase de mantenimiento recibieron monoterapia con divalproato, monoterapia con litio, tratamiento combinado con ambas drogas, o ningún fármaco, respectivamente. Los motivos más frecuentes de interrupción incluyeron la presencia de síntomas maníacos o depresivos y la ausencia de cumplimiento terapéutico durante la fase abierta del estudio. Luego, 187, 91 y 94 pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir divalproato, litio o placebo, respectivamente. El puntaje inicial de la MRS entre los pacientes asignados a divalproato, litio o placebo fue 3.4 ± 3.7, 3.2 ± 3.7 y 3.4 ± 3.4, respectivamente. Respecto de la DSS y de la GAS, los puntajes iniciales respectivos fueron 4.6 ± 4.6, 4.5 ± 4.6 y 5.3 ± 4.2, y 69.8 ± 8.2, 70.4 ± 7.7 y 70.5 ± 7.4.

No se observaron diferencias significativas en términos de características demográficas al comparar los pacientes asignados a los distintos grupos (divalproato, litio o placebo)

en la fase de mantenimiento. El 61% de los participantes tenían antecedentes de al menos una internación psiquiátrica y el 18% habían sido internados durante el episodio índice. Los pacientes que participaron de la distribución aleatoria presentaron una enfermedad significativamente menos grave en comparación con aquellos que no lo hicieron. No se observaron diferencias significativas entre los individuos asignados al tratamiento con litio o con divalproato en cuanto al puntaje de las escalas obtenido al inicio del estudio, en el momento de la distribución aleatoria.

La concentración promedio de valproato y de litio transcurrido un mes de terapia de mantenimiento fue 84.8 ± 29.9 µg/ml y 1.0 ± 0.48 mEq/l, respectivamente, valores que se mantuvieron estables durante los meses siguientes y variaron entre 0.6 y 156 µg/ml en el caso del valproato y entre 0.1 y 2.7 mEq/l en el del litio. La administración de divalproato se asoció con un índice inferior de abandono en comparación con el empleo de litio o placebo. Entre los pacientes tratados con litio se observaron índices significativamente superiores de interrupción de la terapia debido a aspectos relacionados con la tolerabilidad o falta de cumplimiento terapéutico en comparación con lo observado ante el empleo de placebo. No obstante, fue mayor la cantidad de pacientes asignados a placebo que abandonaron el estudio por otros motivos. El índice de interrupción debida a la aparición de síntomas recurrentes de manía o depresión fue significativamente inferior ante la administración de divalproato que con el uso de placebo. Asimismo, la posibilidad de abandono del estudio debido a la aparición de síntomas depresivos fue significativamente inferior entre los pacientes que recibieron divalproato y la continuidad del tratamiento fue mayor al administrar divalproato en comparación con el empleo de litio o placebo.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto del tiempo promedio transcurrido hasta la aparición de un episodio de afectación del estado de ánimo. No obstante, se verificó una tendencia a favor del divalproato en comparación con el litio. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto de la duración de la terapia de mantenimiento hasta la aparición de un episodio maníaco, aunque el tiempo transcurrido hasta el surgimiento de depresión fue más prolongado entre los pacientes tratados con divalproato que en aquellos que recibieron litio.

No se verificó un cambio significativo del puntaje de la

MRS durante la terapia de mantenimiento. El puntaje de la DSS indicó menor deterioro vinculado con la aparición de síntomas depresivos entre los pacientes tratados con divalproato en comparación con aquellos que recibieron placebo. Cuando se evaluó en especial el subtipo maníaco, este puntaje también empeoró en menor medida con el empleo de divalproato o placebo que con la administración de litio. Las diferencias mencionadas se vincularon con una respuesta desfavorable a la terapia de mantenimiento con litio entre los pacientes que no presentaban depresión durante el episodio índice. El empeoramiento del puntaje de la GAS fue inferior tras la administración de divalproato en comparación con el uso de litio. Además, al considerar en especial el subtipo maníaco, la respuesta al litio fue menos positiva entre los pacientes que no presentaron síntomas depresivos durante el episodio índice.

La etapa de mantenimiento en los pacientes tratados con divalproato en la fase abierta del estudio y asignados a continuar con la misma droga durante la fase de mantenimiento fue un 46% más extensa que en los sujetos asignados a placebo. Asimismo, la posibilidad de interrupción del tratamiento debido a la aparición de un episodio afectivo fue un 42% inferior entre los pacientes tratados con divalproato, que además presentaron un tiempo más prolongado hasta la aparición de recurrencias en comparación con los que recibieron litio. Durante la fase abierta, este último grupo no difirió del resto en cuanto al índice de interrupción temprana o al tiempo transcurrido hasta la aparición de recurrencias. Además, la duración promedio del período de mantenimiento tendió a ser mayor en el grupo tratado con divalproato que en el grupo que recibió litio.

La incidencia de temblor y aumento ponderal fue significativamente superior entre los pacientes tratados con divalproato en comparación con aquellos asignados a placebo. La administración de divalproato también se asoció con una incidencia significativamente superior de sedación, infecciones y acfenos en comparación con el tratamiento con litio. El recuento plaquetario y de leucocitos disminuyó significativamente en los pacientes tratados con divalproato frente a aquellos que recibieron placebo. La administración de litio se asoció con una frecuencia significativamente superior de temblores en comparación con el placebo, y con una incidencia de sed y poliuria sustancialmente superior al administrar litio en comparación con el empleo de divalproato. El litio también se vinculó con un aumento significativo del recuento de leucocitos y de los niveles plasmáticos de ácido úrico, calcio y creatinina en comparación con la administración de placebo.

Los niveles séricos de valproato se correlacionaron con el cambio promedio del puntaje de la MRS y con la disminución del recuento de leucocitos y plaquetas. También se observó una asociación entre los niveles séricos de valproato mayores de 125 µg/ml y el aumento ponderal. La litemia no se relacionó con el cambio del puntaje de la MRS o de la DSS. No obstante, se verificó una correlación entre la presencia de litemias mayores de 1.5 mEq/l y la incidencia de temblores y diarrea.

Discusión

Según refieren los autores, el presente estudio fue el primero que permitió comparar la terapia de mantenimiento con divalproato, litio o el uso de placebo en pacientes bipolares, de manera aleatorizada y a doble ciego. Los resultados obtenidos no permiten afirmar que el tratamiento con divalproato tiene una eficacia superior a la administración de litio o placebo para prevenir los episodios maníacos graves, de acuerdo con la definición aplicada en el presente estudio, según los expertos. No obstante, agregan, el divalproato resultó significativamente superior al litio o el placebo en términos de otros resultados evaluados, como los índices de recurrencia de episodios afectivos lo suficientemente graves para requerir la interrupción del estudio. Además, el divalproato fue algo más eficaz que el litio para controlar la sintomatología depresiva subclínica, y su administración continua desde la fase abierta del estudio se asoció con mayor cumplimiento de la terapia de mantenimiento en comparación con el uso de placebo.

En cuanto al litio, la eficacia vinculada con su administración coincidió con lo informado en estudios previos efectuados en pacientes bipolares, aunque fue menor que en otras investigaciones controladas con placebo. La menor

respuesta al litio observada en este análisis podría relacionarse con la proporción mayor de pacientes que lo recibieron y abandonaron el estudio debido a aspectos de intolerancia o incumplimiento en comparación con aquellos asignados a divalproato o placebo. Además, la cantidad de pacientes que recibieron el tratamiento con litio fue menor que la de aquellos asignados al tratamiento con divalproato. Esto podría haber disminuido la posibilidad de efectuar comparaciones adecuadas entre ambos grupos. Las litemias fueron relativamente elevadas entre los pacientes que recibieron la droga, pero no se relacionaron con los cambios de los síntomas depresivos o maníacos. Al respecto, los autores señalan que es posible que el nivel sérico elevado de litio haya afectado de manera negativa la evaluación de la eficacia del tratamiento. En cambio, los niveles séricos de valproato se correlacionaron en forma positiva con la sintomatología maníaca, posiblemente debido al empleo de dosis más elevadas de la droga ante la continuidad de los síntomas maníacos.

La inclusión de un grupo placebo se vinculó, en parte, con la ausencia de estudios controlados con placebo sobre la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP. Con el fin de reducir el riesgo de recaídas entre los pacientes que habían recibido un tratamiento activo durante la fase abierta y fueron asignados al grupo placebo, la disminución de dicho tratamiento fue paulatina durante las primeras 2 semanas de terapia aleatorizada. Asimismo, se permitió el empleo concomitante de otras drogas durante el primer mes de terapia de mantenimiento para disminuir los síntomas de interrupción. No se observaron síntomas de rebote asociados con el cambio de una droga por otra.

Los expertos destacan que la evolución de los pacientes que recibieron placebo fue sorprendentemente buena.

Esto podría vincularse con la inclusión de sujetos con formas leves de TBP y con el requerimiento de un período mínimo de 3 meses de remisión del cuadro maníaco para ingresar al estudio. También debe considerarse que, en algunos pacientes, los episodios maníacos remitieron sin tratamiento específico y que muchos individuos con antecedentes de enfermedad grave se negaron a participar del estudio debido a la posibilidad de recibir placebo. Además, los episodios índice de manía fueron más graves entre los pacientes que no calificaron para recibir tratamiento aleatorizado y es sabido que las diferencias entre el tratamiento activo y el placebo son más notorias en presencia de cuadros clínicos más graves. A esto debe sumarse el entorno terapéutico estructurado que incluyó un nivel significativo de apoyo brindado por el personal combinado con la educación de los pacientes y sus familiares, así como con el control del cumplimiento del tratamiento. Como resultado, se registró una proporción inferior a la esperada de recaídas maníacas entre los pacientes asignados a placebo y una evaluación inadecuada de la variable principal del estudio.

Conclusión

Los resultados obtenidos son similares a lo informado en estudios abiertos respecto de la eficacia del valproato para la prevención de las recaídas maníacas o depresivas. Los autores recomiendan que las investigaciones futuras que evalúen la terapia preventiva de los pacientes con TBP incluyan indicadores de eficacia más sensibles comparados con los aplicados en el presente estudio.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siic.salud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Abbott Laboratories Mexico. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en México, xxxx de 2010. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 11.723.

El estabilizador de la membrana neuronal¹

VALPROATO	Epival ER
DOSIS TOTAL DIARIA (mg)	Una vez al día (mg)
500 – 875	1000
1000 – 1375	1500
1500 – 1750	2000
1875 – 2250	2500
2375 – 2750	3000
2875 – 3125	3500

Liberación prolongada que favorece el apego a la terapia:

Epival ER
Valproato semisódico

“1 sola toma al día”²



- Epival comprimidos
Reg. No. 082M87SSAIV
Clave IPP: IEAR-06350122070035/RM 2006
- Epival ER Tabletas
Reg. No. 487M2001SSAIV
Clave IPP: BEAR-06350160100150/RM 2007

1. Van Dongen AMJ, Van Erp MG, Voskuyl RA. Valproate reduce excitability by block of sodium and potassium conductance. *Epilepsia* 2007;27(3):177-182.
2. EPIVAL® ER Información para Prescribir Amplia Reg. No. 487M2001 SSA IV Clave IPP: BEAR-06350160100150/RM 2007.
3. Henry TR. The History of Valproate in Clinical Neuroscience. *Psychopharmacology Bulletin* 2003;37(2):5-16.
4. Drug treatment of Epilepsy. ILAE. Disponible en: <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/Brochuresforchapters.cfm6>