



Fármaco anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica.

## **USO CLÍNICO**

Epilepsias generalizadas o parciales (**A**):

- Generalizadas primarias: crisis tónico-clónicas, atónicas, ausencias y crisis mioclónicas.
- Crisis parciales simples y complejas.
- Crisis parciales simples secundariamente generalizadas.
- Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut). Tratamiento preventivo de cefalea primaria (**E**: *off label*).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

No se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, por lo que la dosis óptima debe determinarse según la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospeche efectos adversos, además de la monitorización clínica hay que considerar la determinación de las concentraciones plasmáticas. El rango de eficacia se sitúa en los 50-125 µg/ml (300-752 µmol/l).

### **Convulsiones:**

**Vía oral:** 10-15 mg/kg/día administrado en dos o tres tomas con incrementos semanales de 5-10 mg/kg/día hasta control. Para el mantenimiento de la dosis se recomienda 30-60 mg/kg/día. Los niños en tratamiento con más anticonvulsivantes pueden necesitar dosis mayores a 100 mg/kg/día en 3-4 tomas.

Para la conversión a monoterapia: si el paciente está en tratamiento con otros antiepilépticos introducir progresivamente valproico durante 2-8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 o 1/4 parte la dosis del antiepiléptico en uso.

Administración:

- Comprimidos: tragar enteros sin masticar ni triturar, preferentemente con comidas.
- Solución oral: tomar en medio vaso de agua y con comidas, nunca con bebidas carbonatadas.

### **Vía intravenosa:**

- Si el paciente recibe tratamiento oral, la misma dosis, pero administrando la dosis total en 4 tomas o en perfusión continua.

- Si no existe tratamiento previo oral, administrar 15 mg/kg en forma de inyección lenta (3-5 minutos) y continuar después de 30 minutos con una perfusión continua a 1 mg/kg/hora hasta un máximo de 25 mg/kg/día.

## **Estatus epiléptico:**

Dosis de carga: 20-40 mg/kg a pasar en 5-10 minutos.

Mantenimiento: perfusión a 1-5 mg/kg/hora dependiendo de si está o no en tratamiento con inductores o inhibidores enzimáticos.

## **Profilaxis de migraña (E: *off-label*):**

- Niños  $\geq 5$  años y adolescentes  $\leq 16$  años: 10-15 mg/kg/día dividido en dos dosis. Dosis máxima 250 mg/dosis.
- Niños  $> 16$  años: 250 mg 2 veces al día. Dosis máxima 1000 mg/día (**E: *off-label***).
- No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a valprotato sódico o alguno de sus excipientes.
- Hepatitis aguda y crónica.
- Antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos.
- Porfiria hepática.
- Hepatopatía previa o actual o disfunción actual grave de hígado o páncreas.
- Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados y del ciclo de la urea.
- En pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), por ejemplo, el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG.

## **PRECAUCIONES**

### **Disfunción hepática grave:**

Es más frecuente en lactantes y niños menores de 2 años de edad con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquellos con lesión cerebral, retraso mental o patología metabólica o degenerativa congénita, especialmente en el curso de los 6 primeros meses de tratamiento. A partir de los 3 años de edad la aparición se reduce y disminuye progresivamente con la edad:

Síntomas:

- Inespecíficos de inicio súbito: astenia, anorexia, letargia y somnolencia en ocasiones con vómitos repetidos y dolor abdominal.
- Recidiva de convulsiones en pacientes con epilepsia.

Detección:

- Previo al inicio del tratamiento realizar hemograma, coagulación y pruebas de función hepática.
- Durante el tratamiento si la protrombina está anormalmente baja, hay reducción del fibrinógeno y factores de coagulación, incremento de bilirrubina y elevación de las transaminasas hay que suspender el tratamiento. La hepatotoxicidad puede continuar a pesar de suspenderlo. Al comienzo del tratamiento puede detectarse un incremento leve de los enzimas hepáticos que es un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico.

## Pancreatitis:

- Síntomas: náuseas, vómitos y anorexia. Los pacientes que experimenten dolor abdominal agudo deben ser sometidos rápidamente a una exploración clínica y determinación de amilaseemia.
- Factores de riesgo: crisis graves, deterioro neurológico, tratamiento anticonvulsivo, insuficiencia hepática. El riesgo disminuye a medida que aumenta la edad.
- Actuación: Suspender el tratamiento.

## Otros:

- Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática.
- En niños pequeños en los que se vaya a utilizar valproato y no hay todavía un diagnóstico etiológico definitivo, determinar previamente glicina, amonio y ácido láctico para no enmascarar una metabolopatía (**E: off-label**).
- Durante el tratamiento los pacientes no deberán ingerir alcohol. Puede aparecer ideación y comportamiento suicida.
- Riesgo teratogénico, no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil, a menos que sea claramente necesario. Los prescriptores se deben asegurar que los padres/cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con valproato tenga la menarquia.

Actualización de la AEMPS, con fecha 13 de febrero de 2018, sobre las recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación:

- En niñas y en mujeres con capacidad de gestación, no se debe utilizar ácido valproico, excepto que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos.
- En mujeres embarazadas no se debe utilizar ácido valproico en el trastorno bipolar.
- En caso de epilepsia solamente se podrá utilizar si no es posible otra alternativa terapéutica.
- El plan de prevención de embarazos incluye la evaluación de la posibilidad de embarazo en todas las mujeres, y el entendimiento y aceptación por parte de la paciente de las condiciones del tratamiento (que incluyen el uso de métodos anticonceptivos, pruebas de embarazo regulares y consulta con el médico en el caso de planificar un embarazo o existencia de este). El tratamiento deberá revisarse al menos anualmente.

Actualización de la AEMPS, con fecha 13 de octubre de 2014, sobre las recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación:

- Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y los riesgos, considerándose otras alternativas terapéuticas. Si finalmente se decidiese continuar con el tratamiento:
- Se utilizará la menor dosis eficaz de ácido valproico, fraccionando la dosis diaria en varias tomas a lo largo del día. Preferiblemente se utilizarán formulaciones de liberación prolongada.
- Se iniciará precozmente la monitorización prenatal para vigilar el desarrollo del feto.
- Se informará al pediatra y profesional de enfermería encargados de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

- Molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea), suelen ocurrir al inicio del tratamiento y normalmente desaparecen en pocos días.
- Incremento de peso.
- Existe un riesgo particular de daño hepático grave en bebés y niños pequeños, especialmente menores de 3 años. Los niños pequeños también corren un riesgo especial de pancreatitis.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Alopecia.
- Trombocitopenia.
- Temblor.
- Irritabilidad.
- Hiperamoniemia.

**Sobredosificación:** confusión, sedación/coma, miastenia e hipo o arreflexia. Monitorizar función cardiorrespiratoria. En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico que puede ser útil hasta 10-12 horas tras la ingestión. Administrar carbón activado, mejor antes de los 30 minutos de la ingestión. En casos de sobredosis masiva, se han utilizado con éxito hemodiálisis y hemoperfusión.

En caso de encefalopatía hiperamoniémica o hepatotoxicidad debida a sobredosis/toxicidad se usa L-carnitina (consultar ficha correspondiente).

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- El ácido valproico incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, zidovudina, nimodipino, etosuximida felbamato, paliperidona, rufinamida y temozolomida.
- Los carbapenemes y rifampicina reducen los niveles de valproico por lo que deben evitarse. Si no se puede modificar antibioterapia considerar modificar la terapia anticonvulsivante.
- Puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos y benzodiazepinas.
- Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) reducen las concentraciones séricas de valproato.
- El uso concomitante de valproato y anticoagulantes o ácido acetilsalicílico puede incrementar la tendencia a hemorragia.
- La mefloquina incrementa el metabolismo del ácido valproico pudiendo llegar a producir

convulsiones epilépticas.

- Se ha observado una reducción de los niveles en sangre de valproato en pacientes que reciben tratamiento antibiótico con carbapenemes y rifampicina.
- La administración concomitante de valproato y topiramato se ha asociado a encefalopatía o hiperamonemia.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

La biodisponibilidad del valproato sódico es aproximadamente del 100%.

**Comprimidos:** preservar de la humedad y conservar a temperatura ambiente. Valproato sódico es una sustancia muy higroscópica por lo que pueden reblandecerse adquiriendo una consistencia pastosa, lo cual no supone una pérdida de actividad terapéutica.

**Solución oral:** conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

**Inyectable:** reconstituir y administrar intravenoso directo lento (3-5 min) o diluido en cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5% en perfusión 24 horas.

**Condiciones de conservación:** mantener el envase preservado de humedad y conservar a temperatura ambiente. No exponer la solución a la luz.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Disponible en: [www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH\\_FV\\_3-acido-valproico.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.pdf)
- Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. Información para profesionales sanitarios de la AEMPS. Disponible en: [www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_16-valproato.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm)
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch)
- Phelps SJ, Hak EB, Crill CM. The teddy bear book: Pediatric Injectable Drugs. 8<sup>th</sup> edition. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists; 2007.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 27/04/2021]. Disponible

en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

- Uso *off-label*: protocolos de Neuropediatría de la Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7-ttoepilepsia.pdf>
- Verdú A, García A, Martínez B. Manual de Neurología Infantil. 1.ª edición. Publimed; 2014.
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 25.ª edición. España: Adis; 2020.

**Fecha de actualización:** abril de 2021.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**