



## ORIGINALES

## Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada

M<sup>a</sup> Teresa Martínez-Lazcano<sup>1</sup>, Sara Esplá-González<sup>1</sup>, Paola Herraiz-Robles<sup>1</sup>, Pilar Hernández-Pérez<sup>2</sup>, Raquel Chillerón-Cuenca<sup>2</sup> y Emilio Pol-Yanguas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Sant Joan D'Alacant. <sup>2</sup>Licenciada en Farmacia. <sup>3</sup>Centro Dr. Esquerdo Sant Joan D'Alacant. España.

### Resumen

**Objetivo:** El ácido valproico es utilizado frecuentemente en psiquiatría para tratar la esquizofrenia y otras afecciones fuera de indicación de ficha técnica ("off-label"). A pesar de ello, su efectividad no ha sido suficientemente demostrada y su uso no está exento de efectos adversos. El presente estudio tiene como objetivo principal conocer la frecuencia de uso de ácido valproico tanto en las indicaciones recogidas en ficha técnica, como su utilización "off-label" en pacientes psiquiátricos.

**Método:** Se diseñó un estudio transversal el 7 de julio de 2014 con una muestra de 167 pacientes residentes en un centro psiquiátrico. Se analizaron las siguientes variables: datos demográficos, tratamiento con ácido valproico y pauta posológica, tratamiento farmacológico asociado, monitorización de los parámetros de seguridad, interacciones y concentraciones de ácido valproico.

**Resultados:** El ácido valproico se prescribió en 1 de cada 3 pacientes del centro. Se utilizó según las indicaciones aprobadas en ficha técnica en 8 (15%) de los 53 pacientes analizados: 5 (9%) de ellos con trastorno bipolar y 3 (6%) diagnosticados de epilepsia. Otros 5 pacientes (9%) se incluyeron en la indicación extendida de trastorno esquizoafectivo. El 76% (40) de los pacientes evaluados tenían prescrito ácido valproico fuera de indicación. La media de dosis de ácido valproico fue de 1,26 Dosis Diarias Definidas/paciente/día. Se encontró una media de 6 fármacos asociados al ácido valproico. El 18% de los pacientes presentó trombocitopenia.

**Conclusiones:** El ácido valproico se utiliza frecuentemente en pacientes psiquiátricos fuera de indicación. Debería valorarse el beneficio-riesgo en esta población.

### PALABRAS CLAVE

Ácido valproico; Off-label; Esquizofrenia; Psiquiatría; Antipsicóticos

### Use of valproic acid in long stay units of psychiatry

#### Abstract

**Objective:** Valproic acid is often used in psychiatry to treat schizophrenia and other conditions outside of indication ("off-label"). However, its effectiveness has not been sufficiently demonstrated and its use is not exempt of adverse effects. This study's main objective is to determine the frequency of use of valproic acid in approved indications and the "off-label" use in psychiatric patients.

**Methods:** A cross-sectional study on July 7, 2014 with a sample of 167 patients residents in a psychiatric center was designed. Demographics, valproic acid treatment, posology and associated drug treatment, monitoring safety parameters, interactions and valproic acid concentrations.

**Results:** Valproic acid is prescribed in 1 of 3 patients of the center. It was used in the approved indications in 8 (15%) of the 53 patients analyzed: 5 (9%) of them with bipolar disorder and 3 (6%) diagnosed with epilepsy. Other 5 patients (9%) were included in the extended schizoaffective disorder indication. 76% (40) of the evaluated patients were prescribed valproic acid off-label. The mean dose of valproic acid was 1.26 Defined Daily Dose / patient / day. An average of 6 drugs associated with valproic acid was found. 18% of patients had thrombocytopenia.

**Conclusions:** Valproic acid is often used off-label in psychiatric patients. It should be assessed the benefit-risk in this population.

### KEYWORDS

Valproic acid; Off-label; Schizophrenia; Psychiatry; Antipsychotics

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lateredesantapola@hotmail.com (María Teresa Martínez Lazcano).

## Introducción

El ácido valproico (AVP) es un antiepiléptico ampliamente usado. Según su ficha técnica<sup>1</sup> está indicado para epilepsias generalizadas o parciales y para el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado, no se tolera o no responde de forma adecuada, como ocurre en episodios maníacos mixtos<sup>2</sup>. También se puede considerar su uso para la continuación del tratamiento después de un episodio maníaco en aquellos pacientes que hayan respondido a AVP para manía aguda.

En cuanto al perfil de seguridad<sup>1</sup>, los efectos adversos más frecuentes son: temblor (dosis dependiente) y síntomas gastrointestinales, especialmente náuseas. Un efecto potencialmente grave, que se presenta entre el 1 y 10% de los pacientes, es trombocitopenia (dosis dependiente) que requiere monitorización analítica. Es un fármaco teratogénico<sup>3</sup>, con clasificación "D" de la Food and Drug Administration (FDA), por lo que no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario<sup>1</sup>.

La utilización de fármacos fuera de indicación ("off-label") es común en la práctica clínica, especialmente en el campo de la psiquiatría<sup>4,5</sup>. Los estabilizadores del humor son útiles para atenuar los cambios de humor en el trastorno bipolar, pero su uso se ha extendido a los pacientes con esquizofrenia, ya que se cree que pueden ser útiles para controlar los impulsos y la agresividad. El AVP es uno de los estabilizadores del humor más utilizado en psiquiatría. Actualmente se usa como coadyuvante en tratamientos de esquizofrenia<sup>6</sup>; sin embargo no hay estudios concluyentes sobre de su efectividad<sup>7</sup>. Estudios no controlados sugieren efectos beneficiosos del AVP en estados de ansiedad y en trastornos de estrés post-traumático<sup>8</sup>.

El uso de medicamentos fuera de indicación está regulado por el Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, en el que se indica que las condiciones para la prescripción de medicamentos, cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, tendrá carácter excepcional<sup>9</sup>. Entre las actividades del servicio de farmacia hospitalaria se encuentra la de realizar estudios de utilización de medicamentos, según la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios<sup>10</sup>. El objetivo principal del presente estudio es conocer la frecuencia de uso de AVP tanto en las indicaciones recogidas en ficha técnica, como su utilización "off-label". Los objetivos secundarios son: evaluar las dosis utilizadas de AVP y fármacos asociados, la polifarmacia en pacientes psiquiátricos, el seguimiento de los parámetros seguridad, el perfil de interacciones, y la influencia que el resto de fármacos "psiquiátricos" ejercen sobre la dosis de AVP.

## Métodos

Se diseñó un estudio transversal en el que se incluyeron los pacientes ingresados en un centro de psiquiatría

de estancia prolongada, tratados con AVP (n=53) el día 7 de julio de 2014, independientemente del diagnóstico, edad, sexo, la unidad a la que pertenecieran o cualquier otro factor diferencial.

Los datos de las historias clínicas se obtuvieron a través de la base de datos informatizada del centro, que incluye a todos los pacientes internos. Se elaboró una ficha de recogida de datos (Fig. 1) en la que se registró: número de historia clínica, unidad de ingreso, edad, sexo, fecha de ingreso, diagnóstico principal y asociados, indicación o no por ficha técnica, test positivo al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), embarazo, pauta posológica del tanto del AVP como del resto de medicamentos asociados, el resultado de los parámetros bioquímicos que se recomienda monitorizar según ficha técnica del AVP y de los niveles plasmáticos.

En cuanto a los datos recogidos, en algunos casos fue necesario establecer criterios operativos para clasificar la información:

Se consideró que el AVP estaba indicado según ficha técnica en los diagnósticos de epilepsia y trastorno bipolar, incluso cuando el paciente no se encontraba en episodio maníaco. El trastorno esquizoafectivo se trató como una extensión de la indicación, analizándose en un grupo diferente.

Respecto al tratamiento farmacológico las dosis se expresaron en Dosis Diaria Definida (DDD)<sup>11</sup>.

Los medicamentos "psiquiátricos" incluidos en el tratamiento se clasificaron en los siguientes grupos: Grupo 1: Ansiolíticos-hipnóticos (N05B)<sup>11</sup> más clonazepam; Grupo 2: Antipsicóticos excluyendo el litio (N05A)<sup>11</sup>; Grupo 3: Antidepresivos (N06A)<sup>11</sup>; Grupo 4: Eutimizantes, excluyendo el AVP e incluyendo lamotrigina, carbamazepina y litio; Grupo 5: otros antiepilépticos (N03)<sup>11</sup> menos pregabalina, clonazepam, AVP, lamotrigina y carbamazepina; Grupo 6: pregabalina; Grupo 7: biperideno. Se calcularon las dosis totales de cada uno de los grupos expresadas en DDDs<sup>11</sup>.

Se revisó la prescripción de omeprazol, porque podría sugerir la presencia de molestias gastrointestinales, efecto adverso del AVP.

Se incluyó el biperideno, que podría sugerir la aparición de efectos extrapiramidales.

Se tuvo en cuenta la toma de anticonceptivos en mujeres, ya que el AVP es un medicamento teratogénico (categoría "D" FDA).

Respecto a los parámetros analíticos se recogieron los datos más recientes. Los valores se clasificaron en cuatro categorías: en rango, por encima, por debajo y no solicitado.

Los niveles plasmáticos de AVP se consideraron en rango si se encontraban entre 50-100mcg/ml<sup>12</sup>. La frecuencia rutinaria de solicitud debería ser de tres meses en adelante, nunca inferior. También se consideró que la petición de la determinación estaba indicada en caso de inicio, cambio de dosis o sospecha de incumplimiento.

<b>NHC:</b>	
<b>Servicio:</b>	
<b>Edad:</b>	<b>Sexo:</b>

- **Diagnóstico:**
- **Indicación por ficha técnica:**
- **VIIH:**
- **Embarazo:**
- **Tratamiento con ácido valproico (pauta y DDD):**

<b>Fármacos asociados y dosis</b>	<b>Grupo</b>	<b>DDDs</b>

<b>Grupo</b>	<b>DDDs totales</b>
<b>Grupo 1: Ansiolíticos-hipnóticos (incluido clonazepam)</b>	
<b>Grupo 2: Antipsicóticos</b>	
<b>Grupo 3: Antidepresivos</b>	
<b>Grupo 4: Eutimizantes (lamotrigina, carbamazepina y</b>	
<b>Grupo 5: Otros Antiepilépticos</b>	
<b>Grupo 6: Pregabalina</b>	
<b>Grupo 7: Biperideno</b>	

Figura 1. Hoja de recogida de datos.

<b>Análítica</b>					
	<b>Resultado</b>	<b>En rango</b>	<b>Fuera de rango</b>		<b>No solicitado</b>
			<b>Por encima</b>	<b>Por debajo</b>	
<b>Plaquetas</b>					
<b>ALT</b>					
<b>AST</b>					
<b>Bilirrubina</b>					
<b>Fosfatasa alcalina</b>					
<b>Tiempo de protrombina</b>					
<b>Proteínas</b>					
<b>Amilasa</b>					
<b>Amonio sérico</b>					
<b>PBG en orina*</b>					
<b>ALA en orina**</b>					

\* Porfobilinógeno; \*\* Delta-aminolevulinato

- **Determinación de niveles:**

**Resultado:**

- **Interacciones (indicar número, fármacos implicados y efecto):**

**Número de interacciones totales:**

**Interacciones de amplia evidencia:**

- **Interacción con relevancia clínica:**

**Interacciones de evidencia menor:**

Figura 1 (cont). Hoja de recogida de datos.

Con el programa Bot Plus 2.0<sup>13</sup>, se identificaron las interacciones en el tratamiento completo de cada paciente. Solamente se comunicaron al médico responsable las interacciones de amplia evidencia y relevancia clínica; por otra parte se registraron el resto, descartando las que sólo se apoyaban en casos aislados o consideraciones teóricas.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia y porcentaje. Para establecer la asociación se elaboraron tablas de contingencia, aplicando el test de Chi cuadrado, con corrección de continuidad o Fisher, si procediera. Las variables cuantitativas se expresaron mediante valores centrales (media y mediana), desviación típica, máximo y mínimo, y cuartiles superior e inferior. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la recta de regresión. Entre variables cuantitativas y cualitativas, se realizó la prueba no paramétrica, U de Mann-Whitney. Se consideró que había diferencias cuando el valor de p fue menor de 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa G-Stat<sup>14</sup>.

## Resultados

De un total de 167 pacientes ingresados en el centro Dr. Esquerdo el 7 de julio, se identificaron 53 pacientes que tenían prescrito AVP, ingresados en las diferentes unidades del centro (Tabla 1). Por unidades, el 20% de los pacientes en tratamiento con AVP se encontraban en la unidad de trastornos de conducta (R2) y el 17% en el polivalente de mujeres. Respecto a las variables demográficas: 35 pacientes (66%) eran hombres y 18 mujeres (34%), con una edad media de  $50 \pm 15$  años. Sólo 2 de los 53 pacientes eran VIH positivo y no se encontraron casos de embarazo.

El AVP se utilizó (Tabla 2) según las indicaciones aprobadas en ficha técnica en 8 (15%) de los 53 pacien-

tes analizados: 5 (9%) de ellos con trastorno bipolar y 3 (6%) diagnosticados de epilepsia. Otros 5 pacientes (9%) se incluyeron en la indicación extendida de trastorno esquizoafectivo. El 76% (40) de los pacientes evaluados tenían prescrito AVP fuera de indicación; los diagnósticos fueron: esquizofrenia (27), retraso mental sin diagnóstico de epilepsia (9) y 4 pacientes con afecciones diversas como psicosis ordinaria, síndrome de Asperger, trastorno de la personalidad y adicción a sustancias.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con valproato sódico comprimidos de liberación retardada; no se prescribieron otros derivados del AVP como por ejemplo, valpromida. La DDD de AVP es de 1500mg. Al calcular las DDDs por paciente, se obtuvo una media de 1,26 (Tabla 3). El 51% de los pacientes en tratamiento con AVP, tenía prescrita una dosis superior a 1DDD y en el 11% de los casos era superior a 2 DDDs.

Ningún paciente recibió monoterapia con AVP. La media de fármacos asociados al tratamiento fue de 6, con un máximo de 13 y un mínimo de 1. El 29% de los pacientes tenía asociados entre 1 y 2 fármacos, el 23% entre 3 y 6 fármacos y el 43% entre 7 y 8 fármacos. En el 5% de los casos, el tratamiento prescrito superó los 8 fármacos en asociación. Una media de 3 fármacos "psiquiátricos", clasificados en la división de grupos del apartado anterior, estaban incluidos en el tratamiento.

La tabla 4 muestra el número de usuarios de cada uno de los grupos de fármacos "psiquiátricos" asociados a AVP y la distribución de dosis empleadas expresadas en DDDs. El 96 % de la población estudiada tomaba fármacos del grupo 2 (antipsicóticos); la media de dosis fue de 3,5 DDDs y en un paciente llegó hasta 9,39. Como se puede observar en la figura 2, a medida que aumenta la dosis de AVP lo hace también la de antipsicóticos.

**Tabla 1.** Frecuencia de pacientes que toman ácido valproico por unidad

Unidad	Total pacientes	Pacientes con ácido valproico	Porcentaje por unidad	Porcentaje total
CEEM-1 hombres	19	3	16	6
CEEM-1 mujeres	21	6	29	11
R2	21	11	52	20
R3	18	3	17	6
R4 hombres	16	7	44	13
R4 mujeres	13	3	23	6
POLIVALENTE hombres	23	7	30	13
POLIVALENTE mujeres	17	9	53	17
GERIATRÍA hombres	19	4	21	8
TOTAL	167	53		100

\*CEEM-1: Centro especial para el tratamiento de enfermedades mentales (pacientes con problemas sociales en rehabilitación funcional).

R2: Unidad de trastornos de conducta.

R3: Unidad de pacientes con deterioro cognitivo.

R4: Unidad de pacientes con retraso mental.

**Tabla 2.** Utilización de valproico según indicación.

Diagnóstico	Total pacientes	Edad media	Porcentaje
Trastorno bipolar *	5	47,8	9
Epilepsia *	3	51,3	6
Trastorno Esquizoafectivo**	5	51,6	9
Esquizofrenia***	27	47,3	51
Retraso mental sin epilepsia***	9	59	17
Psicosis ordinaria***	1	66	2
Síndrome de Asperger***	1	22	2
Trastorno de personalidad***	1	51	2
Adicción a sustancias***	1	33	2

\*: Indicación dentro de ficha técnica.

\*\*: Indicación extendida.

\*\*\*: Fuera de indicación según ficha técnica.

**Tabla 3.** Dosis de ácido valproico expresada en DDDs.

	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Cuartil inferior	Cuartil superior
<b>DDD valproico</b>	1,26	1,20	0,45	0,33	2,33	1,00	1,67

**Tabla 4.** Dosis en DDDs en las distintas categorías de interés, asociadas a ácido valproico.

	DDD							
	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Cuartil inferior	Cuartil superior
<b>Grupo 1</b>	37 (70%)	1,04	0,50	1,22	0,03	4,00	0,19	1,13
<b>Grupo 2</b>	51 (96%)	3,05 29,90**	2,75 24,99**	1,75 22,63**	0,30 1**	9,39 99,90**	1,60 13,57**	4,05 40,14**
<b>Grupo 3</b>	4 (8%)	1,27	0,88	1,19	0,33	3,00	0,54	2,00
<b>Grupo 4</b>	8 (15%)	0,87	0,80	0,36	0,40	1,35	0,60	1,20
<b>Grupo 5</b>	9 (17%)	0,90	0,83	0,45	0,40	2,00	0,67	0,99
<b>Grupo 6</b>	2 (4%)				0,25	0,50		
<b>Grupo 7</b>	9 (17%)	0,38	0,4	0,16	0,2	0,6	0,2	0,4

\*Grupo 1: Ansiolíticos-hipnóticos, más clonazepam; Grupo 2: Antipsicóticos excluyendo el litio; Grupo 3: Antidepresivos; Grupo 4: Eutimizantes, excluyendo el ácido valproico e incluyendo lamotrigina, carbamazepina y litio; Grupo 5: otros antiepilépticos menos pregabalina, clonazepam, ácido valproico, lamotrigina y carbamazepina; Grupo 6: Pregabalina; Grupo 7: biperideno

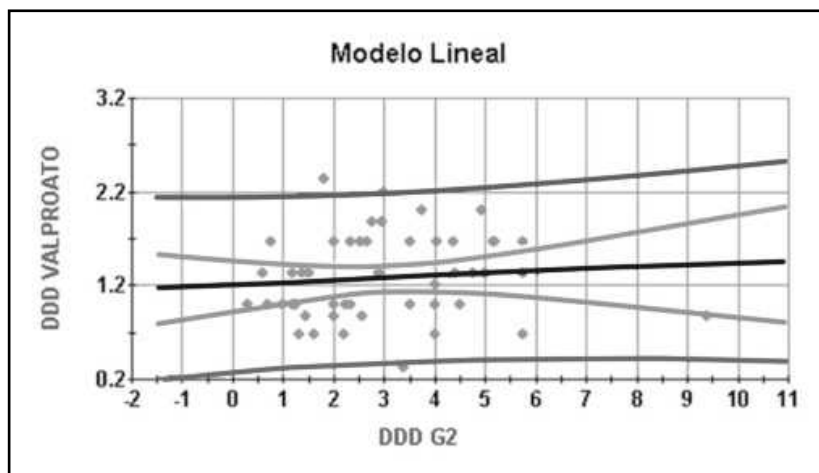
\*\*Dosis de antipsicóticos expresadas como equivalentes de olanzapina.

Las dosis de antipsicóticos también se expresaron según equivalentes de olanzapina<sup>15</sup>, siendo la dosis media de 29,9 mg/día (rango: 1-99,9 mg/día).

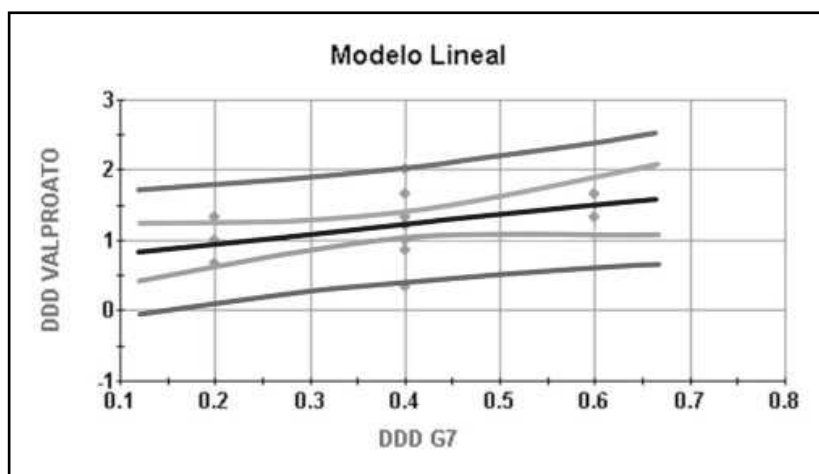
La figura 3 muestra la recta de regresión entre dosis de AVP y de biperideno entre los que hay una correlación significativa ( $p < 0,05$ ).

Los pacientes en tratamiento con AVP para indicación dentro de ficha técnica, utilizaron dosis significativamente mayores de otros eutimizantes, que los usuarios de AVP "off-label".

En la población estudiada, 14 pacientes (26%) estaban en tratamiento con omeprazol y a 39 (74%) no se



**Figura 2.** Regresión lineal de las DDDs de ácido valproico frente a las DDDs de antipsicóticos del grupo 2.



**Figura 3.** Regresión lineal de las DDDs de valproico frente a las DDDs de biperideno.

les administró. Al revisar la toma de anticonceptivos en las mujeres, el 22% (4) tenía prescrito algún tipo de anticonceptivo.

Se detectó una media de 3 interacciones farmacológicas en los tratamientos revisados. Las interacciones más frecuentes fueron; clonazepam- AVP (25); haloperidol- biperideno (15); AVP – clozapina (11); haloperidol-carbamazepina (11); topiramato- valproico (7). Sólo se detectó un caso de interacción definida como de amplia evidencia y relevancia clínica: clozapina y carbamazepina, ya que puede producirse un descenso de los niveles plasmáticos del fármaco antipsicótico con el consiguiente riesgo de pérdida del control de la enfermedad. Tampoco deben utilizarse ambos fármacos porque interactúan aumentando el riesgo y/o gravedad de la supresión de la médula ósea<sup>1</sup>.

Los resultados de las analíticas de seguimiento se resumen en la tabla 5. El tiempo de protombina, PBG (porfobilinógeno) en orina y ALA (delta-amonilevulinato)

en orina no se solicitó a ningún paciente. Respecto a los niveles de AVP: 43 (81%) pacientes presentaban los niveles en rango terapéutico, 7 (13%) por debajo de rango, 1 (2%) por encima de rango y en 2 (4%) pacientes no se solicitó la determinación. La media de los niveles plasmáticos fue de  $71,95 \pm 19,65$ mcg/ml.

## Discusión

El AVP se prescribió en el centro Dr. Esquerdo en 1 de cada 3 pacientes, lo que refleja la elevada frecuencia de uso de este medicamento en psiquiatría. Además, en la mayoría de los casos (76%) se utiliza fuera de indicación, coincidiendo con lo publicado en otros estudios<sup>4,5,6</sup>. Sin embargo, los posibles beneficios clínicos del AVP en estos pacientes no están claramente demostrados. Una revisión sistemática<sup>7</sup> sobre la utilización de AVP en esquizofrenia (indicación no aprobada por ficha técnica) concluyó que no se disponía de datos suficientes para avalar su uso o

Tabla 5. Resultados analíticos.

	En rango	Por encima	Por debajo	No solicitado
<b>Plaquetas</b>	43 (81%)		10 (19%)	
<b>ALT</b>	48 (90%)	2 (4%)		3 (6%)
<b>AST</b>	48 (90%)	2 (4%)		3 (6%)
<b>Bilirrubina</b>	15 (28%)	1 (2%)		37(70%)
<b>Fosfatasa alcalina</b>	44 (82%)	4 (8%)	1 (2%)	4 (8%)
<b>Proteínas</b>	29 (55%)		5 (9%)	19 (36%)
<b>Amilasa</b>	29 (54%)	3 (6%)	1 (2%)	20 (38%)

no en esta patología. En uno de los estudios analizados se observó una disminución de la agresividad respecto al grupo control, pero sólo se incluyeron 30 pacientes, lo que no permite extrapolar estos resultados a la práctica habitual. Sin embargo, se observó que los pacientes que recibieron AVP presentaban con mayor frecuencia sedación respecto al grupo con placebo. Estudios realizados<sup>16,17</sup> en pacientes esquizofrénicos tratados con AVP en combinación con otros antipsicóticos, muestran diferentes resultados en función de la duración del tratamiento. En el estudio de Casey y cols.<sup>16</sup>, publicado después de la revisión sistemática citada anteriormente<sup>7</sup>, se realizó un seguimiento inferior a un mes y los resultados de la monoterapia con olanzapina o risperidona frente a la terapia combinada con AVP reflejaron una mejoría de los síntomas psicóticos en ambos grupos, que fue superior en los pacientes esquizofrénicos tratados en combinación. En un estudio realizado durante 12 meses<sup>17</sup> el tratamiento combinado con AVP mejoró en menor medida la sintomatología respecto al grupo tratado con monoterapia.

La carga antipsicótica asociada presentó una media de 3 DDDs, siendo el máximo recomendado en las guías para el tratamiento de mantenimiento de 2 DDDs<sup>18</sup>. Se tomaron como referencia las DDDs que recoge la Organización Mundial de la Salud por ser la unidad más empleada internacionalmente y que permite establecer comparaciones de una forma más generalizada. Si se siguen las guías de dosificación de antipsicóticos<sup>15</sup>, elaboradas por consenso de expertos, el rango objetivo según equivalentes de olanzapina sería de 10,2 a 25,5 mg/día y la media de la dosis máxima recomendada de 30,9 mg/día. En nuestra población se obtuvo una media de 29,9 mg/día, dentro del rango establecido como dosis máxima. Además, cabría esperar un descenso en la dosis de antipsicóticos cuando se asocia a AVP y al contrario, se ha observado una correlación positiva entre las dosis de valproico y las de antipsicóticos. En lo que respecta a las DDDs de eutimizantes (grupo 4), aumentaron considerablemente en aquellos pacientes situados dentro de indicación, lo que muestra una alta politerapia en este grupo. Según lo descrito en la literatura, los pacientes con politerapia son los más susceptibles de padecer ideación suicida<sup>19</sup>, lo que habría de tenerse en cuenta en la población psiquiátrica.

Además el uso de la asociación de terapia anticonvulsiva parece no mostrar más beneficios que la monoterapia<sup>20</sup>.

Respecto a las interacciones, el programa Bot Plus 2.0<sup>13</sup> clasifica la interacción haloperidol – biperideno, como una asociación a evitar, por posible hiperpirexia y antagonismo de los efectos del haloperidol, pero en realidad es de común utilización en la clínica para contrarrestar los efectos extrapiramidales. De hecho, los anticolinérgicos centrales usados en combinación con haloperidol muestran menor frecuencia de efectos secundarios en comparación con el haloperidol en monoterapia o que otros antipsicóticos como la clozapina o la clorpromazina<sup>21</sup>.

Los casos de trombocitopenia encontrados, podrían ser debidos al uso del AVP<sup>1,17,22</sup>. No se encontró ningún caso en los dos pacientes con VIH<sup>23</sup>. Como ningún paciente estaba sólo en tratamiento con AVP podría ser debida a otros fármacos; se revisaron los pacientes con este efecto secundario y sólo uno tomaba clozapina<sup>24</sup> y otro carbamazepina<sup>25</sup> cuyo uso está asociado a trombocitopenia.

En los 9 pacientes (17%) tratados con biperideno las DDDs de este fármaco (Fig. 3), aumentaron a medida que aumentaban las DDDs de AVP. Considerando el uso de biperideno como un indicador de la presencia de efectos extrapiramidales, se podría concluir que este efecto secundario es bastante frecuente con el uso de AVP, de acuerdo con lo que indica la ficha técnica<sup>1</sup> y lo recogido en varios estudios<sup>26,27</sup>.

En nuestro centro, todos los pacientes recibieron valproato sódico, comprimidos de liberación retardada. Estudios realizados en pacientes con demencia<sup>28</sup> demostraron que la utilización de diferentes formas farmacéuticas (liberación convencional o prolongada) no mejoró los síntomas de agitación y sin embargo se produjo un aumento de los efectos adversos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha realizado recientemente nuevas recomendaciones sobre el uso de AVP en niñas y mujeres con capacidad de gestación<sup>29</sup>. Adicionalmente al riesgo ya conocido de teratogenia, estudios recientes indican que el uso de AVP durante el embarazo puede asociarse a alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesa-



rollo de los niños expuestos intraútero. Las mujeres en edad fértil y en tratamiento con AVP deberían recibir algún método anticonceptivo eficaz. En nuestro estudio, todas las pacientes en edad fértil tenían prescrito tratamiento anticonceptivo.

Cuando el AVP, como cualquier otro medicamento, se utiliza fuera de indicación se exige el consentimiento informado por escrito del paciente antes de su administración<sup>9</sup>. Esto podría ser objeto de otro estudio.

Como se ha comentado anteriormente, la prescripción de medicamentos "off-label" es habitual en la práctica clínica y no está exenta de riesgos para el paciente. Sería interesante destacar que como consecuencia de la promoción por parte de la industria farmacéutica del uso de medicamentos fuera de indicación, el Gobierno de Estados Unidos impuso en mayo de 2012 una multa de 1,6 mil millones de dólares al laboratorio titular de la autorización de comercialización por fomentar en centros geriátricos el uso de AVP para controlar la agitación y la agresión en ancianos con esquizofrenia<sup>5</sup>. Desde los servicios de farmacia se debería asegurar un correcto uso de la medicación "off-label" de acuerdo a la legislación vigente<sup>9</sup>, ya que su uso debe tener un carácter excepcional valorando siempre la relación beneficio-riesgo para el paciente.

La principal limitación del presente estudio es el diseño transversal del mismo, ya que sólo se puede conocer la utilización del AVP en un momento puntual pero no permite saber si se van a producir cambios en la prescripción ni mucho menos en qué dirección. Sin embargo, esta limitación no es tal si se considera que los pacientes del estudio están ingresados en una unidad de estancia prolongada en la que las pautas de tratamiento suelen ser crónicas.

En conclusión, los datos obtenidos muestran que el AVP es frecuentemente utilizado en pacientes psiquiátricos fuera de indicación. Muchos pacientes muestran efectos secundarios que podrían ser derivados de su uso, por lo que se deberían realizar estudios para valorar el balance beneficio-riesgo. Sería aconsejable realizar un protocolo para su uso en estas indicaciones, con el fin de que realizar un adecuado seguimiento que permitiera que su utilización fuera lo más beneficiosa posible para el paciente, minimizando los efectos adversos.

## Bibliografía

1. Ficha técnica del ácido valproico. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60351/FT\\_60351.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60351/FT_60351.pdf). (Acceso: 1 de julio de 2014).
2. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48:62-8.
3. Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem*. 2013; 46: 1323-38.
4. Medrano J, Pacheco L, Zardoya MJ. Uso no autorizado de psicofármacos El nuevo real decreto 1015/2009. *Norte de salud mental*. 2009; 35: 79-88.
5. Roehr B. Abbott pays \$1.6bn for promoting off label use of valproic acid. *BMJ*. 2012; 344: e3343.
6. Horowitz E, Bergman LC, Ashkenazy C, Moscona-Hurvit I, Grinvald-Fogel H, Magnezi R. Off-Label Use of Sodium Valproate for Schizophrenia. *PLOS ONE*. 2014; 9: e92573. doi: 10.1371.
7. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004028. DOI: 10.1002/14651858.CD004028.pub3.
8. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. Psychopharmacological treatment with antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (Suppl. 419): 1-22.
9. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio. *Boletín Oficial del Estado*, nº174 (20/07/2009).
10. Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Ley 29/2006 de 26 de julio. Artículo 82: estructuras de soporte para el uso racional de los medicamentos en los hospitales.
11. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). (Acceso: 1 de julio de 2014).
12. Goikolea JM. Valproate in bipolar disorders. *Psiquiatr Biol*. 2008;15 Supl 1:1-14.
13. BotPLUS2.0. Disponible: <http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/Bot-PLUS-2-0.aspx>. (Acceso: 18 de Agosto de 2014).
14. Programa estadístico G-Stat. Disponible en: [www.g-stat.es](http://www.g-stat.es). (Acceso: 1 de julio de 2014).
15. Gardner D, Murphy A, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini R. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-93.
16. Casey DE, Daniel DG, Tamminga C, Kane JM, Tran-Johnson T, Wozniak P et al. Divalproex ER combined with olanzapine or risperidone for treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:1330-8.
17. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 481-9.
18. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA et al. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010 Jan; 36 (1): 71-93.
19. Gazalle FK, Hallal PC, Tramontina J, Rosa AR, Andreazza AC, Zanatto V et al. Polypharmacy and suicide attempts in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29: 35-8.
20. Kemp DE, Gao K, Fein EB, Chan PK, Conroy C, Obral S et al. Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012; 14:780-9.
21. Marken PA, Stanislav SW. Schizophrenia. Young LY, Koda-Kimble MA. *Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs*. Sixth Edition. Vancouver. 1995; Chapter:75:12.
22. Trannel TJ, Ahmed I, Goebert D. Occurrence of Thrombocytopenia in Psychiatric Patients Taking Valproate. *Am J Psychiatry* 2001; 158:128-130.
23. De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Brandão RA, de Albernaz Muniz RZ, de Lima GM et al. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis*. 2011; 15:e808-11.
24. Hampson ME. Clozapine-induced thrombocytosis. *Br J Psychiatry*. 2000; 176:400.
25. Taher AT, Arabi M, Sibai H, Nasreddine W, Otrrock ZK, Musallam KM et al. Carbamazepine-induced thrombocytopenia. *Blood Cells Mol Dis*. 2012; 48:197-8.

26. R Andrade R, García-Espinosa A, Pérez-Montoto A, Toledo-Sotomayor G, Ramón-González Y, Frades-García V. Neuropsychiatric symptoms caused by valproic acid. *REV NEUROL* 2010;50:62-63.
27. Schreur LI, Middeljans-Tijssen CW, Hengstman GJ, Olde Rikkert MG. Cognitive impairment and parkinsonism due to use of sodium valproate. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 2009; 40:29-33.
28. Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD003945. DOI: 10.1002/14651858.CD003945.pub3.
29. Alerta AEMPS Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. Disponible: [http://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). (Acceso: 7 de Noviembre de 2014).