



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA

Doctorado en Pediatría, Obstetricia, Ginecología,

Medicina Preventiva y Salud Pública

**COMPARATIVA DE NIVELES PLASMÁTICOS, IMPLICACIONES
CLÍNICAS Y COSTES ENTRE PACIENTES TRATADOS CON
VALPROICO ENDOVENOSO GENÉRICO FRENTE A PACIENTES
TRATADOS CON VALPROICO ENDOVENOSO INNOVADOR**

Tesis doctoral presentada por

Mónica Marín Casino

para acceder al grado de Doctor en Medicina

Directores:

Dr. Antonio Mur Sierra

Dr. Jaume Roquer González

Barcelona 2014

**Departamento de Pediatría, Obstetricia, Ginecología, Medicina Preventiva y
Salud Pública**

Antonio Mur Sierra, Profesor Titular del Departamento de Pediatría de la Universitat Autònoma de Barcelona. Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar.

Jaume Roquer González, Profesor Visitante de la Universitat Pompeu Fabra. Jefe de Servicio de Neurología. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar.

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada "COMPARATIVA DE NIVELES PLASMÁTICOS, IMPLICACIONES CLÍNICAS Y COSTES ENTRE PACIENTES TRATADOS CON VALPROÍCO ENDOVENOSO GENÉRICO FRENTE A PACIENTES TRATADOS CON VALPROÍCO ENDOVENOSO INNOVADOR", presentada por **Mónica Marín Casino** para optar al grado de Doctor, ha sido realizada bajo su dirección y, considerándola finalizada, autorizan su presentación para que ésta sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmamos el presente documento.

Barcelona, a 19 de junio de 2014.



Antonio Mur Sierra



Jaume Roquer González

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a:

Mi director de tesis, Dr. Mur, por su apuesta e interés en el desarrollo de este proyecto. Por su inestimable apoyo, consejos y confianza demostrada a lo largo de todo el trabajo, y su siempre positiva implicación, orientación y opinión, dándome su plena confianza.

Mi director de tesis, Dr. Roquer, por todas sus horas dedicadas a la corrección, sus interesantes sugerencias en la escritura de esta tesis, resolviendo cuestiones de interpretación clínica con sus conocimientos y experiencia profesional.

Al Dr. Saballs, cuya amistad influyó en mi formación, me dio la oportunidad de realizar esta tesis doctoral y mantener la ilusión de una meta alcanzable. Por su perseverancia durante todo el camino tortuoso.

A todas las personas que me han ayudado, a animarme a realizar y finalizar esta tesis.

Y de forma muy especial,

A Javier, por sus valiosos consejos, por darme el apoyo necesario, que me ha permitido obtener mis objetivos, siempre dispuesto a escucharme y ayudarme en los momentos de estrés. Mi gran motor y apoyo incondicional.

A mis padres, Ovidio y Antonia, por su comprensión y paciencia, que han sufrido los efectos de escribir una tesis. Gracias a su amor, trabajo y sacrificio, ya que gracias a ellos he llegado hasta aquí.

A todos ellos, muchas GRACIAS!

Abreviaturas

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
ADN	ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
ALT	alanino aminotransferasa
APCR	aplasia pura de células rojas
API	agua para inyección
AST	aspartato aminotransferasa
AUC	<i>area under curve</i> ; área bajo la curva
AVC	accidente vascular cerebral
CK	creatinquinasa
Cl	<i>clearance</i> ; aclaramiento
Cmax	concentración máxima
Conc	concentración
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP450	citocromo p450
DHEAS	dehidro-epiandrosterona sulfato
DI	dosis de inicio = dosis de impregnación
DM	dosis de mantenimiento
EEG	electroencefalograma
EFG	especialidad farmacéutica genérica
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMG	electromiograma
FAE	fármaco antiepiléptico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPIA	<i>Fluorescence polarization immunoassay</i> ; inmunoensayo de polarización fluorescente
GABA	ácido gamma-aminobutírico
GGT	gamma glutamil transpeptidasa
Hb	hemoglobina
HDL	<i>high density lipoprotein</i> ; lipoproteína de alta densidad
HSA	hemorragia subaracnoidea

IC	intervalo de confianza
IgA	inmunoglobulina A
IL-6	interleukina 6
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IMC	índice de masa corporal
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IV	intravenoso/a
LCR	líquido cefalorraquídeo
LDL	<i>low density lipoprotein</i> ; lipoproteína de baja densidad
LIN	límite inferior de la normalidad
LSN	límite superior de la normalidad
OR	odds ratio; razón de Odds
RMN	resonancia magnética nuclear
RR	riesgo relativo
SD	desviación estándar
SEN	Sociedad Española de Neurología
SIADH	secreción inapropiada de hormona antidiurética
SNC	sistema nervioso central
SNS	sistema nacional de salud
T4	tiroxina
TAC	tomografía axial computerizada
TCE	traumatismo craneoencefálico
TSH	tirotropina; hormona estimulante del tiroides
UPDRS	<i>Unified Parkinson Disease Rating Scale; Escala unificada para la evaluación del Parkinson</i>
Vd	volumen de distribución
VIH	virus inmunodeficiencia humana
VPA	ácido valproico

Índice

I. Introducción	13
1. Ácido valproico	15
1.1 Estructura.....	15
1.2 Historia	15
1.3 Acciones farmacológicas y mecanismo de acción	16
1.4 Utilización vía intravenosa.....	16
1.5 Características farmacocinéticas.....	18
1.6 Dosificación del VPA IV.....	20
1.7 Administración.....	23
1.8 Niveles plasmáticos.....	23
1.9 Monitorización de niveles plasmáticos	24
1.10 Efectos adversos.....	25
1.11 Interacciones farmacocinéticas	50
2. Medicamentos genéricos	57
2.1 Medicamento innovador y medicamento genérico	57
2.2 Bioequivalencia	59
2.3 Diferencias en los medicamentos genéricos	61
2.4 Posibles ventajas de los genéricos	62
2.5 Posibles desventajas de los genéricos.....	63
2.6 Confianza en los genéricos	64
3. Utilización de genéricos en epilepsia	68
3.1 FAE genéricos: diferencias con otros genéricos	68
3.2 Posibles inconvenientes de los FAE genéricos.....	70
3.3 Experiencias con VPA genérico	83
II. Objetivos y justificación	89
1. Primer objetivo.....	92
2. Segundo objetivo	93
3. Tercer objetivo	93
4. Cuarto objetivo.....	94
III. Material y Método	95
1. Ámbito del estudio	97
1.1 Periodo de estudio	97
1.2 Pacientes	97
1.3 Diseño del estudio.....	97
1.4 Criterios de inclusión	98
1.5 Criterios de exclusión	98
1.6 Análisis clínico.....	98
1.7 Análisis del tratamiento antiepiléptico	98
1.8 Análisis de los niveles plasmáticos	99
1.9 Método de determinación de niveles plasmáticos de VPA.....	99

1.10 Definiciones.....	99
2. Análisis estadístico	101
2.1 Estadística descriptiva.....	101
2.2 Análisis de regresión logística binomial.....	101
2.3 Análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meyer	102
2.4 Comparación de curvas de supervivencias. Prueba no paramétrica o prueba del logaritmo del rang o log-rank ²	103
IV. Resultados.....	105
1. Epidemiología	107
1.1 Descripción de la población a estudio	109
1.2 Estancia media de los pacientes	109
1.3 Mortalidad	111
1.4 Datos clínicos.....	112
1.5 Causa de la patología epiléptica	113
1.6 Motivo de tratamiento con VPA IV.....	114
2. Tratamiento con VPA IV	115
2.1 Motivo inicio VPA IV	115
2.2 Duración tratamiento con VPA IV.....	115
2.3 Respuesta terapéutica de VPA IV	117
En el proceso de creación del modelo se incluyó el conjunto de las variables grupo innovador/genérico, comorbilidad, polifarmacia antiepiléptica y tratamiento de <i>status epilepticus</i> . Finalmente, la única variable incluida y considerada como factor de riesgo independiente de presencia de crisis fue la indicación de <i>status epilepticus</i> (figura 16).....	119
2.4 Motivo finalización VPA IV	120
3. Terapia antiepiléptica.....	122
3.1 Terapia antiepiléptica concomitante al tratamiento con VPA IV	122
3.2 Terapia antiepiléptica post tratamiento con VPA IV	124
4. Dosificación de VPA IV	125
5. Determinación de niveles de VPA.....	127
5.1 Motivo de solicitud de niveles de VPA.....	127
5.2 Niveles de VPA	128
6. Interacciones con VPA.....	134
6.1 VPA- carbamazepina	134
6.2 VPA- claritromicina /eritromicina	134
6.3 VPA- doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem	135
6.4 VPA- fenitoína	135
6.5 VPA- fenobarbital / primidona.....	136
6.6 VPA- isoniazida	137
6.7 VPA- rifampicina.....	137
6.8 VPA- risperidona	137

6.9 VPA- ritonavir	138
6.10 VPA- tipranavir	138
6.11 VPA- tocilizumab	138
6.12 VPA- topiramato	138
6.13 VPA- inductores	139
6.14 VPA- inhibidores.....	139
7. Efectos adversos VPA	140
7.1 Bioquímica y hematología al inicio de VPA IV.....	140
7.2 Bioquímica y hematología al final de VPA IV	141
7.3 Evolución de la bioquímica durante tratamiento VPA IV	141
7.4 Toxicidad durante tratamiento VPA IV	143
8. Coste VPA	147
8.1 Coste tratamiento VPA IV	147
8.2 Coste tratamiento antiepiléptico	150
8.3 Coste tratamiento farmacológico total	151
8.4 Coste monitorización.....	152
8.5 Coste por estancia hospitalaria	153
V. Discusión.....	155
1. Primer objetivo.....	157
2. Segundo objetivo	165
3. Tercer objetivo	178
4. Cuarto objetivo.....	187
VI. Conclusiones	199
1. Primer objetivo.....	201
2. Segundo objetivo	202
3. Tercer objetivo	203
4. Cuarto objetivo.....	204
VII. Bibliografía	205

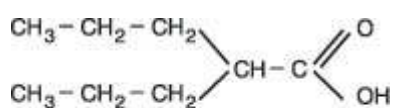


1. Ácido valproico

1.1 Estructura

El ácido valproico (VPA) (llamado también ácido 2-propilvalérico o ácido n-dipropilacético), es una molécula alifática de cadena ramificada simple con 8 átomos de carbono, estructuralmente relacionado con el GABA (ácido gamma-aminobutírico) (figura 1).

Figura 1: Estructura del ácido valproico.



Ácido valpróico

1.2 Historia

El VPA fue sintetizado por primera vez por Beverly S. Burton en Estados Unidos en 1882¹. Debido a su escasa solubilidad acuosa y a su elevada solubilidad en solventes orgánicos, no se consideró clínicamente útil y se utilizó como disolvente orgánico. Cuando científicos alemanes intentaron encontrar durante la II Guerra Mundial un sustituto de la manteca, redescubrieron la síntesis del VPA (60 años después del descubrimiento de Burton). Posteriormente fue muy popular en la industria y comenzó a utilizarse como diluyente en la industria farmacéutica.

En 1963, Georges Carraz, investigador de Laboratoire Berthier (Grenoble, Francia), evaluó la actividad anticonvulsivante de una serie de compuestos de khellina (disueltas en VPA). Fue imposible establecer una correlación directa entre la actividad anticonvulsivante y la dosis del compuesto evaluado, ya que era el disolvente el que presentaba dicha actividad. Carraz descubrió de forma fortuita que todas las soluciones contenían VPA y que era el responsable de la actividad anticonvulsivante.

De ahí en adelante la investigación se centró en esta droga, y su uso como antiepiléptico se autorizó en Francia en 1967, en Holanda y Alemania en 1968, en España en 1970, en Reino Unido en 1973 y en Estados Unidos en 1978^{2,3}.

1.3 Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

El VPA presenta actividad antiepiléptica, antimaníaca y antimigrañosa^{4, 5}. El VPA es un antiepiléptico de amplio espectro, presentando actividad frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales, ausencias, mioclonías, espasmos y crisis tónicas⁴.

Este amplio espectro de actividad puede atribuirse a sus múltiples mecanismos de acción⁵:

- inhibe los canales de calcio
- incrementa la síntesis del GABA por estimulación de la ácido glutámico-descarboxilasa
- reduce la degradación del GABA por inhibición de la ácido succínico-deshidrogenasa y de la GABA-transaminasa.

En conjunto, se produce un incremento de las concentraciones de GABA a nivel cerebral, inhibiendo la propagación de las crisis.

Su máxima actividad antiepiléptica se produce a las 2 semanas tras el inicio del tratamiento^{6, 7}.

1.4 Utilización vía intravenosa

La administración de VPA por vía intravenosa (IV) comenzó a utilizarse hace 2 décadas en la profilaxis de las convulsiones tras intervenciones neuroquirúrgicas, en el tratamiento del mal epiléptico, y en las convulsiones neonatales^{4, 8-10}.

La administración de VPA IV está indicada como alternativa al VPA oral cuando, por cualquier circunstancia, no se quiera o no se pueda recurrir a la vía oral (por ejemplo pacientes inconscientes o pacientes que se van a ser intervenidos quirúrgicamente), no es posible administrarlo por dicha vía o para iniciar el tratamiento con rapidez en situaciones de urgencia^{4, 10, 11}. Se recomienda limitar la administración del VPA por vía IV y pasar a la vía oral tan pronto sea posible. Entre las indicaciones de VPA IV se encuentran:

1. Profilaxis en neurocirugía:

Puede utilizarse VPA IV en la profilaxis de crisis epilépticas en la cirugía cerebral como alternativa a fenitoína^{8, 11}. Con carácter profiláctico, VPA se administra, al igual que fenitoína, durante 7 días. Sin embargo, se considera una alternativa, ya que cuando se comparó la administración de VPA y fenitoína en pacientes con TCE (traumatismo craneoencefálico), la mortalidad fue mayor para VPA (13%) que para fenitoína (8.5%)¹².

2. Tratamiento agudo de las crisis:

Los pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) pueden presentar crisis por descompensación, por incumplimiento terapéutico o por otros factores desencadenantes. Los tratamientos habituales de las crisis epilépticas son benzodiazepinas IV (diazepam o clonazepam), así como fenitoína IV. VPA sería una alternativa para aquellos pacientes que ya estén en tratamiento previo con VPA oral¹³.

Asimismo, VPA IV también se utiliza para aumentar con rapidez las concentraciones plasmáticas de VPA en pacientes con niveles infraterapéuticos¹⁴.

3. Tratamiento inmediato del *status epilepticus*:

Se considera que un paciente padece un *status epilepticus* cuando presenta una actividad epileptógena continua durante 30 minutos, o tiene 2 o más crisis seguidas sin recuperación de conciencia entre ellas¹⁵. Sin embargo, el tratamiento suele iniciarse en los primeros 10 minutos, es decir, antes de los 30 minutos necesarios para definir *status*. Su tratamiento suele ser diazepam junto a fenitoína IV. VPA IV podría ser una alternativa al no ser depresor del Sistema Nervioso Central (SNC), cuando quiera evitarse la administración de fenitoína IV o cuando se debería administrar fenitoína muy lentamente (pacientes con alteraciones cardíacas o ancianos). Asimismo, VPA IV puede ser una alternativa a los pacientes tratados previamente con VPA oral, cuando se considera que el *status epilepticus* es debido a incumplimiento terapéutico. En el *status epilepticus* convulsivo parcial, se recomienda no utilizar fármacos depresores que requieran la intubación del paciente.

En el *status epilepticus* no convulsivo generalizado de ausencias típicas o atípicas, VPA ha demostrado una buena respuesta¹⁶⁻¹⁹.

En el *status epilepticus* no convulsivo parcial, puede utilizarse VPA en los casos refractarios a diazepam junto a fenitoína²⁰.

La principal finalidad de la utilización de VPA IV es conseguir un efecto rápido. En el estudio de Campistol y col., la administración de dosis de inicio (DI) de 20 mg/kg y posteriormente 1 mg/kg/h en infusión continua en 19 pacientes pediátricos (1 día-7 años) permitió controlar el *status epilepticus* en el 58% de los casos y reducirlo en el 26%²¹.

En el estudio de Czapinski y col., se consiguió la recuperación del *status epilepticus* en el 80% de los 20 pacientes tratados con VPA IV²². Su eficacia fue mayor en los pacientes con status inferior a las 3 h.

En el estudio de Giroud y col., el *status epilepticus* cedió en menos de 12 minutos en 10 de los 12 pacientes con status generalizado, y en 6 de los 11 pacientes con status parcial²³. En el 83% de los pacientes hubo respuesta, sin recidiva en las 24 h posteriores.

Todos los estudios sugieren la importancia de la dosis de inicio en la recuperación del *status epilepticus*.

4. Tratamiento de las convulsiones neonatales:

Los FAE más utilizados en el tratamiento agudo de las convulsiones neonatales son fenobarbital y benzodiazepinas²⁵. Sin embargo, VPA puede ser una alternativa a fenobarbital, ya que presenta la ventaja de producir menor somnolencia, manteniendo eficacia similar (47% vs. 53%)¹⁰.

No obstante, su utilización en las convulsiones neonatales es controvertida por el hecho de su hepatotoxicidad, especialmente en niños menores de 2 años.

1.5 Características farmacocinéticas

a) Absorción:

Presenta una biodisponibilidad por vía oral del 90%, retrasándose en presencia de alimentos²⁴. Sin embargo, en el presente estudio, para evitar alteraciones en la absorción, sólo se estudiaron dos presentaciones IV.

b) Distribución:

- su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 90%, especialmente a la albúmina²⁴. Sin embargo, esta unión es saturable, incrementándose su fracción libre (fracción activa) en concentraciones plasmáticas superiores a 50 mcg/mL. Se ha calculado que a concentraciones de 130 mcg/mL la unión a proteínas plasmáticas puede disminuir hasta el 81%²⁵. Sin embargo, existen diversos factores que también se han relacionado con incrementos de su fracción libre, destacando la edad avanzada²⁶, hipoalbuminemia, insuficiencia hepática²⁷, insuficiencia renal²⁸, hiperlipemia, VIH²⁹ o tratamientos concomitantes con ácido acetilsalicílico, fenitoína o carbamazepina, pudiendo alcanzar el 40%³. En los pacientes que presenten alguno de estos factores, es preferible la determinación de la fracción libre, para eliminar posibles interpretaciones erróneas de las concentraciones totales³⁰.

- la concentración en LCR es inferior a la del plasma (10-25%)^{2, 5}.

- su volumen de distribución (Vd) es 0.14 a 0.23 L/kg dependiendo de la población estudiada^{2, 3, 8, 21, 24, 29}. El Vd para el fármaco total es 11 L/1.73m², mientras que para la fracción libre es de 92 L/1.73m². Con este Vd, dosis de 10 mg/kg suelen obtener concentraciones de 50 mcg/dL y con 15 mg/kg niveles de 69 mcg/dL^{8, 23}. No obstante, hay que tener en cuenta que hay pacientes que pueden tener Vd de hasta 0.4 L/kg, por lo que a igual dosis, consiguen la mitad de la concentración plasmática⁴.

- los recién nacidos y los pacientes de edad avanzada presentan un Vd mayor, por una menor unión a proteínas plasmáticas, incrementándose la proporción de VPA en tejidos periféricos⁴. En estas poblaciones, a igual dosis, se obtienen concentraciones de fármaco total inferiores, manteniéndose la concentración libre (fracción activa). Por lo tanto, no se recomienda incrementar la dosis en estos pacientes.

En los estudios en los que se ha analizado su administración rápida, se ha observado un incremento brusco de sus niveles plasmáticos, disminuyendo posteriormente de forma rápida. Este comportamiento indica una distribución bicompartimental, con una fase inicial (alfa) de 30 minutos y una segunda fase (beta) de eliminación más lenta.

Introducción

En el estudio de Nitsche y col. se administró 1 g VPA IV en 5 minutos a 5 voluntarios sanos³¹. Los niveles iniciales eran de 101 mg/L, disminuyendo posteriormente a 88 mg/L a los 30 minutos (semivida alfa 0.6 h) y a 54 mg/L a las 6 h (semivida beta 12 h).

c) Eliminación:

Se elimina principalmente (>95%) por metabolismo hepático, especialmente por oxidación (40%) y glucuronidación (30-50%), dando lugar a numerosos metabolitos²⁴. En su metabolismo está implicado el citocromo p450 (vía minoritaria, aproximadamente 10%).

Su aclaramiento se encuentra entorno a 0.5 L/h⁴. Presenta una semivida de eliminación entre 10-20 h, siendo menor en niños (6-9 h).²⁴ Entre sus metabolitos destaca el 2-en-valproico, con actividad antiepiléptica, y el 4-en-valproico con efectos hepatotóxicos y teratógenos²⁴. Debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, menos de un 3% se elimina por la orina y se dializa aproximadamente un 20%.

1.6 Dosificación del VPA IV

- **Dosis inicial o de impregnación (DI):**

En los pacientes no tratados previamente con VPA oral, se recomienda la administración de una dosis de carga, especialmente cuando se quieren alcanzarse niveles terapéuticos con rapidez⁴. Asimismo, el tratamiento de una situación aguda puede requerir dosis más elevadas que el tratamiento de mantenimiento. En el *status epilepticus* las dosis recomendadas son 30 mg/kg, mientras que en el status parcial o no convulsivo pueden ser suficientes dosis de 15-20 mg/kg. De esta manera, hay estudios en los que se obtiene una buena respuesta con dosis de 15 mg/kg^{22, 23}, mientras que hay otros autores que recomiendan 20 mg/kg³² o hasta 30 mg/kg⁹.

Si se desea obtener unos niveles de 75 mcg/mL (75 mg/L), puede calcularse la dosis:

$$DI = \text{Conc} \times Vd$$

$$DI = 75 \text{ mg/L} \times 0.2 \text{ L/kg} = 15 \text{ mg/kg}$$

En el caso de los pacientes tratados previamente con VPA oral con niveles infraterapéuticos o que hayan pasado más de 16 h desde la última administración, la DI debe ser inferior⁴.

$$DI = (\text{Conc final} - \text{Conc inicial}) \times Vd$$

Por ejemplo si se parte de un nivel de 25 mg/L, para alcanzar el mismo nivel de 75 mg/L:

$$DI = (75 \text{ mg/L} - 25 \text{ mg/L}) \times 0.2 \text{ L/kg} = 10 \text{ mg/kg}$$

En el caso de que hayan pasado más de 24 h desde la última administración, puede utilizarse la dosis completa, ya que se consideran que los niveles plasmáticos serán despreciables.

En el caso de no iniciar con DI, se alcanzará un nivel estable a las 5 semividas, es decir, entre 48-72 h tras iniciar el tratamiento.

Por último, si el paciente presenta niveles terapéuticos con el tratamiento oral, al pasar a la terapia IV no es necesario administrar la dosis inicial.

- **Dosis de mantenimiento (DM):**

Las DM por vía IV deben ser las mismas que se estaban administrando por vía oral. Dependiendo de la gravedad de la situación, la dosis puede dividirse en 4 administraciones/día (separadas de 6h) o administrarse en perfusión continua³³. La superioridad de la perfusión continua frente a la administración intermitente se ha estudiado en modelos animales³⁴.

La DM depende de la Conc y de la eliminación del fármaco (aclaramiento (CI)).

$$DM = \text{Conc} \times CI$$

En el caso de pretender mantener unos niveles de 75 mg/L, considerando un CI de 0.5 L/h (ver apartado 1.5 c):

$$DM = 75 \text{ mg/L} \times 0.5 \text{ L/h} = 37.5 \text{ mg/h}$$

$$DM \text{ diaria} = 37.5 \text{ mg/h} \times 24 \text{ h} = 900 \text{ mg}$$

Introducción

Sin embargo, esta concentración media disminuirá hasta la próxima administración, por lo que siempre debe realizarse el cálculo sobre una concentración superior, por ejemplo, 100 mg/L.

$$DM = 100 \text{ mg/L} \times 0.5 \text{ L/h} = 50 \text{ mg/h}$$

$$DM \text{ diaria} = 50 \text{ mg/h} \times 24 \text{ h} = 1200 \text{ mg}$$

Asimismo, en los pacientes en tratamiento concomitante con FAE inductores como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona, el CI de VPA aumenta hasta 1.01 L/h, por lo que la DM debe incrementarse⁴.

De la misma forma, la edad puede también influir en la eliminación del VPA. Los recién nacidos y los menores de 2 meses de edad, metabolizan en menor cantidad que los niños y los adultos, debido a la inmadurez del sistema glucuroniltransferasa que metaboliza el VPA. Por el contrario, los niños entre 3 meses y 1 año, metabolizan el doble que los adultos, y similar al CI de los niños de 10 años. En los pacientes de edad avanzada (de 68 a 89 años de edad), el CI de VPA está reducido un 39% con respecto al de los adultos⁴.

Por lo tanto, en los recién nacidos y mayores de edad se recomienda reducir la dosis a la mitad, y en los niños doblarse respecto a las recomendaciones de los adultos.

- Pautas estándar:

En ocasiones de forma orientativa, se pueden utilizar pautas estándar, que se basan en modelos poblacionales, y posteriormente ajustar en base a los niveles plasmáticos obtenidos y las características de cada paciente, así como la respuesta terapéutica (tabla 1).

La administración IV de VPA sólo está recomendada para el tratamiento temporal en pacientes con incapacidad para administrar el tratamiento vía oral. No obstante la administración IV de VPA por periodos superiores a 14 días no se ha estudiado, por lo que es recomendable su paso a vía oral tan pronto como la evolución clínica lo permita.

Tabla 1: Pautas estándar de administración de VPA IV: Dosis inicial y dosis de mantenimiento

Dosis inicial (DI)		
Sin recibir VPA previo: 15-20 mg/kg	Con VPA previo con niveles insuficientes: 10-15 mg/kg	Con VPA previo con niveles adecuados: No administrar
Dosis mantenimiento (DM)		
	Infusión continua	Infusión intermitente
Recién nacido	0.25 mg/kg/h = 6 mg/kg/día *0.5 mg/kg/h = 12 mg/kg/día	1.5 mg/kg/6h * 3 mg/kg/6h
Niños 1-10 años	1 mg/kg/h = 24 mg/kg/día *1.5 mg/kg/h = 36 mg/kg/día	6 mg/kg/6h *9 mg/kg/6h
Niños > 10 años - adultos	0.5 mg/kg/h = 12 mg/kg/día *1 mg/kg/h = 24 mg/kg/día	3 mg/kg/6h *6 mg/kg/6h
Adultos > 65 años	0.25 mg/kg/h = 6 mg/kg/día *0.5 mg/kg/h = 12 mg/kg/día	1.5 mg/kg/6h * 3 mg/kg/6h

* con la administración concomitante de inductores

1.7 Administración

La duración de la perfusión IV debe ser de 60 minutos, no superándose la velocidad de 20 mg/minuto. Sin embargo, en ocasiones para evitar disfunción neurológica grave tras *status epilepticus*, es crítico la administración rápida del fármaco para obtener niveles elevados con rapidez³⁵. Se ha reportado la administración de dosis iniciales de 30 mg/kg en perfusiones de 1 h en 4 pacientes (3 niños y 1 adulto)³⁵. La dosis de mantenimiento en los 3 niños iba de los 120 a los 160 mg/kg/día.

Asimismo, se ha descrito la administración rápida de 3 a 6 mg/kg/minuto durante una infusión de 4.17 ó 8.34 minutos, con buena tolerancia y sin efectos adversos cardíacos y/o del SNC³⁶. La Cmax obtenida a los 20 minutos post-infusión era de 64 a 204.1 mcg/mL (media 132.6 mcg/mL). Únicamente se observó dolor pasajero en 5 de los 21 pacientes, que se relacionó con la concentración de la perfusión de VPA.

1.8 Niveles plasmáticos

VPA es un fármaco de estrecho margen terapéutico. Aunque no existe una clara relación entre los niveles plasmáticos y su eficacia, se considera como intervalo

óptimo entre 50-100 mcg/mL⁴. Para reducir la frecuencia de crisis parciales complejas o crisis tónico-clónicas son necesarios niveles superiores a 80 mcg/mL³⁷. Sin embargo, en determinados pacientes, como niños con Síndrome de Lenox-Gastaut o con Síndrome de West pueden requerirse niveles superiores a 100 mcg/mL⁴. Se considera como límite superior del margen terapéutico no sobrepasar los 150 mcg/mL. En pacientes con crisis parciales, suelen ser eficaces niveles de 50 mcg/mL, no obstante, es difícil definir el límite inferior del margen terapéutico³⁸.

Niveles superiores a 100 mcg/mL se ha relacionado con mayor incidencia de efectos adversos.

La fracción libre es la que presenta actividad, sin embargo, se desconoce con precisión su margen terapéutico (aproximadamente 4-20 mcg/mL).

En el estado de equilibrio estacionario, cuando se modifica su administración de vía oral a IV (en perfusión de 1 h), manteniendo la dosis administrada, tanto los niveles obtenidos como las AUC son similares.

1.9 Monitorización de niveles plasmáticos

Debido a que se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico, es recomendable realizar determinación de los niveles plasmáticos de VPA, para en caso necesario, reajustar la dosis.

La muestra para la determinación de niveles de VPA debe extraerse justo antes de su administración, en caso de administración intermitente, o pasadas 4 h en caso de administración en perfusión continua⁴.

En caso de buena respuesta o si el paciente no presenta factores de riesgo de alteración en la distribución o eliminación, puede no ser necesaria la monitorización de los niveles.

1.10 Efectos adversos

En general es un fármaco bien tolerado, siendo su tolerabilidad por vía IV similar a la vía oral⁴. La incidencia de efectos adversos descrita es muy variable, dependiendo del tipo de estudio, dosis administrada, así como la medicación concomitante. Asimismo, la incidencia de efectos adversos reportada es mayor en el caso de los estudios que analizan de forma activa dichos efectos adversos³⁹.

Cuando se administra por vía IV, se han observado reacciones adversas de 3 tipos:

1. reacciones adversas sistémicas relacionadas con la administración rápida.
2. reacciones locales (dolor, tromboflebitis) en el lugar de administración.
3. reacciones adversas habituales del VPA (náuseas, vómitos, somnolencia), pero de mayor frecuencia en el caso de pacientes no tratados previamente con VPA oral.

Por otra parte, la tolerabilidad de VPA IV depende también de los niveles plasmáticos alcanzados, por lo que pueden producirse mayor número de efectos adversos en el tratamiento del *status epilepticus*, ya que se requieren dosis iniciales superiores y con rapidez. Para evitar dichos efectos adversos se recomienda administrar al menos en 1 h (ver apartado 1.7).

En el estudio de Dewinski y col. en el que se administraba VPA IV a 318 pacientes (2-87 años), el 17% presentó reacciones adversas³³. Las más frecuentes fueron náuseas, cefaleas, reacciones en el lugar de administración y somnolencia. Estos efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes en los que iniciaron el VPA IV sin llevar previamente VPA oral de forma crónica.

En el estudio de Ramsay y col., se administró VPA oral a 51 pacientes⁴⁰. A continuación, 17 de ellos se les pasó a VPA IV, volviendo posteriormente de nuevo a VPA oral, no observándose diferencias en la incidencia de efectos adversos (32% vs. 34%).

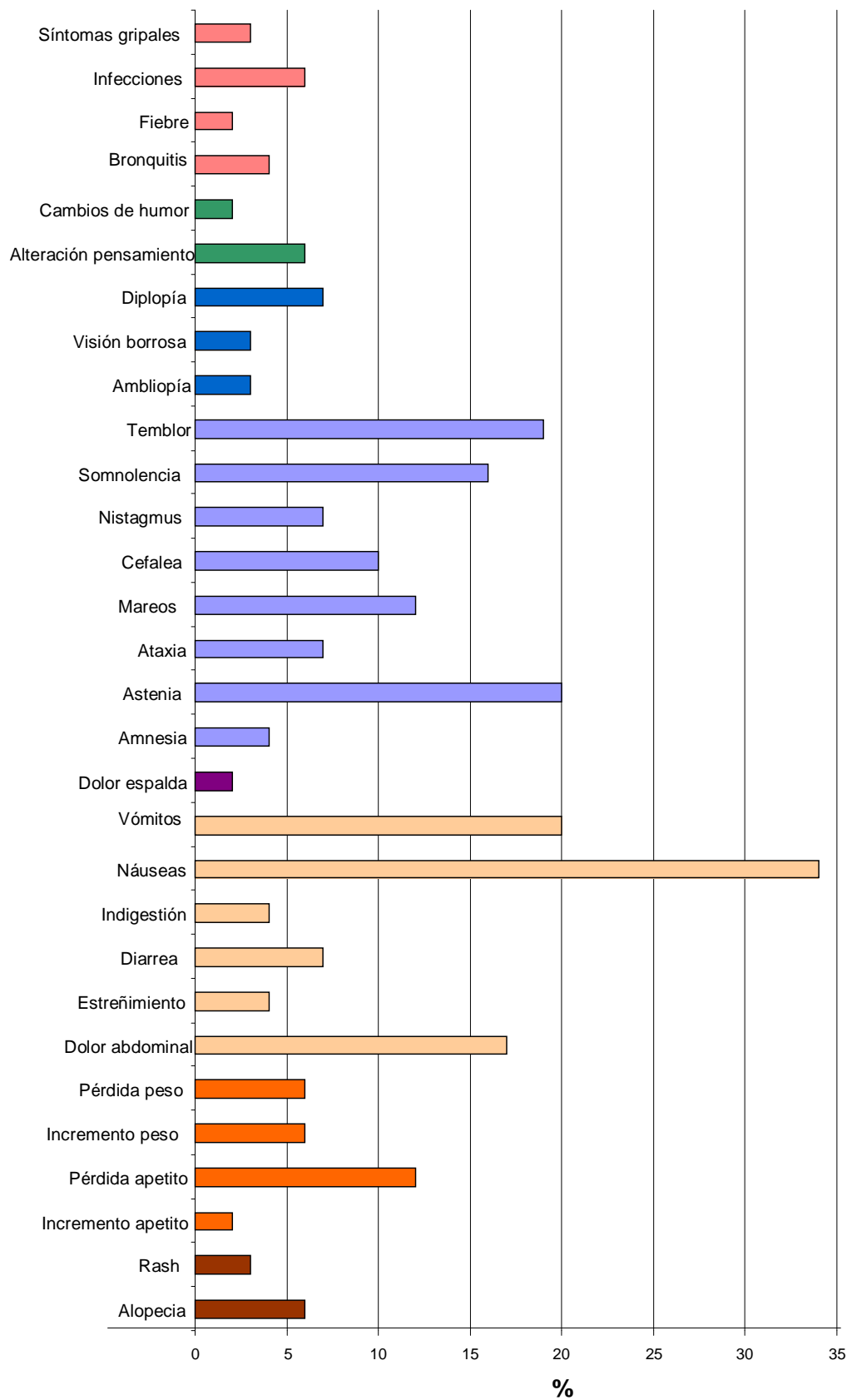
Introducción

En el estudio de Venkataraman y col. se administró VPA IV a 25 pacientes (4-39 años) a dosis de 15 a 44 mg/kg en infusión de 1 h³⁶. Los niveles obtenidos a los 10 minutos de la infusión eran de 71 a 277 mg/L. Únicamente se observó somnolencia en un paciente con niveles superiores a 200 mg/L.

En el estudio de Granneman y col. se administró una pauta de VPA IV 500 mg/12h a 12 voluntarios sanos⁴¹. Tras 10 dosis, se pasó a 1 g/12 h durante otras 10 administraciones. Todas las administraciones se realizaron en 5 minutos. Mientras que las dosis de 500 mg fueron bien toleradas, las dosis de 1 g produjeron aturdimiento en 6 pacientes, mal sabor de boca en 2 y náuseas leves en otro paciente. No se observaron alteraciones cardiovasculares en ninguno de ellos.

En los estudios de Lowe y col.³², Exil y col.⁴² y Campistol y col.²¹, en todos ellos se produjo una tolerabilidad buena en la administración de VPA IV, no observándose reacciones adversas de interés.

Figura 2: Incidencia de efectos adversos de VPA



En la figura 2 se describe la incidencia de los principales efectos adversos a VPA^{43, 44}. Entre los efectos adversos, se ha descrito:

- **efectos cardiovasculares:**

- Hipertensión / hipotensión: incidencia 1-5%. VPA es un tratamiento de elección en el *status epilepticus* debido a su buen perfil cardiovascular. Sin embargo, se ha relacionado intensas hipotensiones con la administración IV del fármaco⁴⁵. White y col. describieron la disminución de la tensión arterial de 130/80 mmHg a 70/55 mmHg, 39 minutos tras la perfusión IV y este efecto se mantuvo durante varias horas, precisando la administración de fluidos IV y terapia hipertensora.

- Edema periférico: incidencia 8% en pacientes que reciben dosis elevadas de VPA⁴⁴.

- Taquicardia: incidencia 1-5%⁴⁴.

- **efectos dermatológicos:**

- Dolor en el lugar de inyección⁴⁴.

- Rash: incidencia 6%⁴⁴.

- Alopecia: incidencia 6-24%. En un estudio clínico dosis-respuesta doble-ciego en tratamiento con dosis elevadas de VPA en monoterapia (conc plasmáticas 80-150 mcg/mL), un 28% sufrían alopecia frente a un 2% de los pacientes con dosis bajas de VPA (conc plasmáticas 25-50 mcg/mL)³⁷.

- Síndromes de hipersensibilidad: pseudo linfomas cutáneos⁴⁶. En un estudio casos-control multicéntrico, se relacionó la aparición de un Síndrome de Stevens-Johnson con la administración de FAE, y concretamente 13 pacientes estaban en tratamiento con VPA (RR: 24 (5.9-infinito))⁴³. El mayor riesgo se produce en las primeras 8 semanas de tratamiento y en tratamiento concomitante con otros FAE.

- **Efectos metabólicos/endocrinos:**

- Deficiencia carnitina: En una revisión bibliográfica, el uso crónico de VPA se relacionó con deficiencia de carnitina, con signos de letargia, debilidad, hipotonía, hepatotoxicidad e hiperamonemia^{47, 48}. El mecanismo por el cual se produce la deficiencia de carnitina podría ser la formación de abundante cantidad de metabolitos de VPA, que se eliminan en parte mediante la combinación con carnitina libre. Su incidencia es mayor en pacientes con VPA en politerapia. Campistol y col. recomiendan suplementos de carnitina en tratamientos con VPA y hepatotoxicidad, intoxicación por VPA, hiperamonemia por VPA, empleo de VPA IV, dieta cetógena junto a VPA, y VPA en politerapia⁴⁷. Asimismo, también se han descrito casos de deficiencia de carnitina, sin alteración de los parámetros hepáticos, y con niveles de VPA dentro de margen terapéutico⁴⁹.

- Alteración de la función tiroidea: En un estudio casos-control, 41 chicas (edad 8-18 años) en tratamiento crónico con VPA (duración tratamiento media 3 años, rango: 0.8-10.3 años), presentaron ligero aumento reversible de los niveles de tirotrópina (TSH) (3.3; SD, 1.5 mU/L; $p < 0.01$), comparado con los controles (2.5; SD, 1.0 mU/L), sin alteración de los niveles de T4 y T4 libre⁴⁶. No obstante, Isojarvi y col. no observaron alteraciones de la función tiroidea en 21 pacientes tratados con VPA en monoterapia⁴⁶.

- Alteraciones sexuales:

- a) niveles hormonas sexuales: En un estudio realizado en 18 pacientes (edades comprendidas entre 15-18 años) en tratamiento con VPA en monoterapia durante al menos 2 años, se observaron niveles disminuidos de testosterona libre y dehidro-epiandrosterona sulfato (DHEAS), que se normalizaron a los 4 meses de retirada del fármaco⁵⁰. En otro estudio en el que se incluyeron 17 mujeres y 22 hombres, se observó que en las mujeres tras 1-3 meses en tratamiento con VPA, los niveles de testosterona, hormona luteinizante, hormona estimulante foliculo y globulina transportadora de hormonas sexuales incrementaron, mientras que los niveles de DHEAS disminuyeron⁵¹. En el caso de los hombres, las concentraciones de progesterona y DHEAS incrementaron, mientras que las gonadotropinas disminuyeron. Con este estudio, se concluyó que un mes de

tratamiento con VPA se relaciona con un incremento de los niveles de andrógenos, pero el resto de perfil hormonal difiere entre hombres y mujeres. En el caso de las mujeres que presenten incremento de los niveles de testosterona al inicio del tratamiento con VPA, se ha descrito un mayor riesgo de alteraciones endocrinas durante el resto de tratamiento.

b) alteraciones menstruales y ovarios poliquísticos: En un estudio caso-control multicéntrico con 37 mujeres en tratamiento con VPA en monoterapia, la frecuencia de ovarios poliquísticos o hiperandrogenismo era del 70% (26/37) comparado con el 19% (10/52) de los controles ($p < 0.001$). Entre las pacientes en tratamiento con VPA, su incidencia era mayor en pacientes obesas (79%, 11/14) frente a las no-obesas (65%, 15/23)⁵¹. Asimismo, también se ha observado diferente incidencia de hiperandrogenismo dependiendo de la edad de la paciente, siendo un 38% en las pacientes prepubertales, un 36% en la pubertales y un 57% en el caso de las postpubertales⁵².

- Hiperamonemia: La administración de VPA puede dar lugar a incrementos de amonio incluso con parámetros hepáticos normales⁵³. Esta elevación del amonio puede ir acompañada de confusión y letargia^{54, 55}. Asimismo se ha descrito casos de hiperamonemia tras la administración de la dosis de carga de VPA IV⁵⁶ o en pacientes con hepatitis C crónica⁵³. Treinta de los 40 participantes del estudio presentaron hiperamonemia transitoria una hora tras la administración de una dosis de 20-30 mg/kg. En el 66% de los pacientes estos niveles se normalizaron a las 24 h. No se observó relación con los niveles de VPA, dosis de VPA, velocidad de perfusión, ni sexo, no obstante, sí hubo relación con la edad ($p=0.015$) y con la administración de inductores ($p=0.035$).

- Hiperhomocisteinemia: En un estudio realizado en 60 niños (edades comprendidas entre 14.2-17.9 años), tras un año de terapia con VPA, se observó un incremento de homocisteína y una disminución de folatos, mientras que los niveles de vitamina B12 se mantenían⁵⁴.

- Alteración de los lípidos: En un estudio realizado con 20 niños en tratamiento con VPA en monoterapia, se observó disminución de triglicéridos

($p < 0.05$) y LDL ($p < 0.05$) y un incremento de HDL ($p < 0.01$) cuando se compararon con el grupo control⁵⁹. Estas alteraciones eran reversible tras un año finalizado el tratamiento.

- Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH): Se han descrito diversos casos de hiponatremia, incremento de hormona antidiurética y desorientación tras tratamiento prolongado con VPA^{60, 61}.

- Incremento del apetito, ganancia de peso: En los años 80 ya se relacionó ganancia de peso con tratamientos con VPA en monoterapia⁵⁵. En un estudio de extensión, en el que se comparó VPA frente a placebo, se observó una incidencia del 6% de incremento del apetito⁴⁴. En otro estudio, se observó que los pacientes en tratamiento con dosis elevadas de VPA presentaron incremento de peso en el 9% de los casos, mientras que sólo un 4% en los pacientes con dosis menores. En un estudio realizado en 87 niños (2-8 años) en tratamiento con VPA, durante los 3.1 años de seguimiento se producía un incremento de 0.8 en su índice de masa corporal (IMC) ($p < 0.001$)⁵⁶. Asimismo se observó una tendencia en el incremento de niños con sobrepeso (inicio 6.9%, final 16%) ($p = 0.081$), especialmente en los primeros 16 meses de tratamiento.

- Pérdida de peso: En un estudio clínico en el que se administró VPA como terapia para el tratamiento de crisis parciales, la pérdida de peso se reportó en el 6% de los pacientes que recibieron VPA ($n=77$) comparado con ningún paciente en el grupo que recibió placebo ($n=70$). Sin embargo, no se ha podido determinar causalidad debido a que los pacientes recibieron concomitantemente otros FAE junto a VPA⁴⁴.

- **Efectos gastrointestinales:**

En diferentes estudios, se han descrito diversos efectos gastrointestinales⁴⁴: dolor abdominal (9-23%), estreñimiento (5%), diarrea (12-23%), hematemesis (1-5%), indigestión (8-13%), pérdida de apetito (4-12%), náuseas (22-48%), vómitos (11-27%)⁵⁵. Sin embargo, la mayoría de pacientes recibían otros FAE concomitantes.

- Pancreatitis: De 45 casos publicados de pancreatitis relacionada con VPA^{62, 64-72}, 3 de ellas se definieron como definitivas, 32 probables y 10 como posibles en la escala de probabilidad de Naranjo⁵⁷. Su aparición no se ha podido relacionar ni con la dosis ni con los niveles plasmáticos de VPA. El 30% de estos pacientes, presentaron la pancreatitis a los 3 meses, el 58% en los 12 primeros meses y el 30% a los 2 o más años desde el inicio de la terapia con VPA. La mayoría de pacientes se recuperaron tras la retirada de VPA, sin embargo 13 de ellos fallecieron.

- **Efectos hematológicos:**

- Leucemia aguda promielocítica: En una niña de 2 años de edad, se relacionó la administración de VPA con alteraciones hematológicas compatibles con leucemia aguda promielocítica⁵⁸. La paciente recibió dosis de 65 mg/kg/día durante un año previo a la aparición de anemia, trombocitopenia, leucocitosis y coagulopatía. Los niveles de VPA se encontraron dentro del margen terapéutico (82 mcg/mL). La paciente se recuperó tras la suspensión del tratamiento con VPA.

- Alteraciones de la coagulación: Se ha descrito que VPA puede producir la inhibición de la agregación plaquetaria⁵⁷⁻⁶². Esta inhibición suele no tener repercusión clínica excepto en pacientes que reciban otros fármacos que afecten a la hemostasia. Asimismo, los niños parecen ser más susceptibles a dicho efecto adverso⁵.

- Deficiencia de factor VII: Se ha descrito el caso de un niño de 3 años de edad que desarrolló deficiencia de factor VII tras el tratamiento con VPA a dosis de 20 mg/kg durante 7 meses⁵⁹. Sus parámetros analíticos eran normales excepto un tiempo prolongado de protrombina (15.6 segundos) y concentraciones reducidas de factor VII (21%). Estos niveles se normalizaron a los 12 meses tras la retirada del antiepiléptico (13 segundos y 50%, respectivamente).

- Mielosupresión: Se han descrito 2 casos de mielosupresión en pacientes de edad avanzada⁶⁰. El primer caso correspondía a un hombre de 62 años de edad en tratamiento con VPA 200 mg/12h. Dos semanas después, el paciente

presentó una leve pancitopenia y sus parámetros se normalizaron a los 12 días tras la suspensión de VPA. El segundo caso corresponde a una mujer de la misma edad, en tratamiento con VPA 1500 mg/día durante 10 años que también presentó una ligera trombocitopenia que empeoró con el incremento de dosis a 1500 mg/12h para alcanzar niveles terapéuticos. Tras el cambio a carbamazepina, sus parámetros se normalizaron. Asimismo se han descrito otros 2 casos de alteraciones hematológicas, como macrocitosis, trombocitopenia y neutrófilos de Pelger-Huet, sin presentar déficit de folatos ni vitamina B12^{83, 84}. En un estudio de 1251 pacientes hospitalizados en tratamiento con VPA, se detectó leucopenia grave ($<4000 \text{ cel/mm}^3$) en 6 pacientes⁸⁵.

- Neutropenia: Se han reportados casos de neutropenia grave relacionados con tratamientos con VPA que se resolvieron tras suspender el tratamiento con el antiepiléptico. Se ha descrito el caso de una paciente de 56 años de edad que su recuento de neutrófilos disminuyó de 2064 cel/mm^3 a 735 cel/mm^3 tras 2 días de tratamiento con VPA 500 mg/8h⁶¹. A los 4 días de tratamiento disminuyeron a 56 cel/mm^3 , y posteriormente hasta 47 cel/mm^3 a pesar de recibir una dosis de filgastrim. Tras la suspensión de VPA, la neutropenia se resolvió.

- Pancitopenia: Se han descrito varios casos de pancitopenia en pacientes en tratamiento con VPA^{87, 88}. En un paciente de 65 años de edad, tras 10 semanas de tratamiento con VPA 750 mg diarios, sus valores hematológicos disminuyeron a 4.7 cel/mm^3 neutrófilos, 4.21 cel/mm^3 hematíes y 137000 cel/mm^3 plaquetas⁶². Sin embargo, cuando la dosis se aumentó a 1000 mg/día, a las 14 semanas sus recuentos hematológicos empeoraron hasta 3.2 cel/mm^3 , 3.83 cel/mm^3 y 106000 cel/mm^3 , respectivamente. Tras la suspensión de VPA, la pancitopenia fue reversible y dosis dependiente.

- Aplasia pura de células rojas (APCR): Se han descrito diversos casos de APCR durante el tratamiento con VPA, especialmente en la población infantil⁸⁹⁻⁹⁵. El primer caso descrito fue de una niña de 9 años de edad que desarrolló APCR tras un periodo de 6 meses de tratamiento con VPA 200 mg/8h, con posterior regeneración de los precursores eritroides de la médula ósea al mes de

suspender el tratamiento con VPA⁶³. Tras la administración de nuevo del antiepiléptico, ésta desarrolló de nuevo el síndrome. No obstante, también se han descrito casos en los que no se ha producido tras la reintroducción del antiepiléptico⁶⁴. En la mayoría de los casos, la APCR se resuelve tras suspender el tratamiento con VPA, sin embargo, en algún caso se ha tenido que realizar tratamiento con ciclosporina para su recuperación, por lo que no sólo estaría implicado un proceso tóxico directo sobre la eritropoyesis, sino que podría estar asociado a mecanismos inmunológicos mediados por linfocitos T⁶⁵.

- Trombocitopenia: El efecto adverso hematológico más importante relacionado con la administración de VPA es la trombocitopenia, posiblemente relacionada con un proceso inmunológico⁷²⁻⁸⁴. Su incidencia varía desde un 1-30%^{73, 75, 76, 85, 86}, sin embargo se ha descrito una incidencia superior en los pacientes de edad avanzada¹⁰², en los tratamiento concomitantes con ácido acetilsalicílico¹⁰² o con niveles plasmáticos de VPA superiores a 110 mcg/mL⁶⁶. Suele tratarse de un efecto transitorio y dosis-dependiente. En un estudio de cohortes de 5 años de la base de datos de la *United Kingdom Department of Health's General Practice Research* de tratamientos con FAE en pacientes de 10 a 74 años, se reportó una incidencia de 1.6/100000 casos de trombocitopenia asociada a VPA⁸⁷. En un estudio prospectivo de 24 inicios de tratamiento en pacientes jóvenes (5 a 25 años), 19 de éstos desarrollaron descenso de su recuento plaquetar⁶⁷. La media de plaquetas disminuyó de 313 a 263 x 10⁹ cel/L tras 4 meses de tratamiento, siendo su mínimo valor (117 x 10⁹ cel/L) al mes de tratamiento. A corto plazo, VPA redujo tanto los factores pro como anticoagulantes (factor VII, factor VIII, proteína C, fibrinógeno) e incrementó la lipoproteína a. En un estudio prospectivo realizado en 25 niños y 15 niñas en tratamiento con VPA durante al menos 3 meses, se observó disminución de ciertas actividades anticoagulantes (proteína C, proteína S y antitrombina) comparado con el grupo control⁶⁸. Los autores relacionaron esta alteración de los factores coagulantes a una acción hepatotóxica del VPA. En un estudio clínico concentración-respuesta de VPA en monoterapia, se observó que el 31% (30/96) de los pacientes asignados a niveles elevados (80-150 mcg/mL) presentaron trombocitopenia (<75 x 10⁹ cel/L) comparado con el 0% (0/46) de los pacientes

con niveles bajos (25-50 mcg/mL)⁶⁹. Sin embargo, ninguno de los pacientes presentaron sintomatología. En un estudio con niños en tratamiento con VPA, tras 6 meses de tratamiento se observó una disminución de plaquetas comparada con los controles (194 vs. 291 x 10⁹ cel/L; p<0.01)⁷⁰. Esta disminución se relacionó con la dosis (r=-0.49; p<0.05) y la concentración plasmática (r=-0.52; p<0.01) de VPA. Se ha reportado una incidencia de trombocitopenia (<200 x 10⁹ cel/L) por VPA en niños del 21.6%⁷¹. Como factores de riesgo de la trombocitopenia se relacionó niveles superiores a 90 mcg/mL y adolescentes de 16 a 21 años. En un estudio de 45 niños con una media de edad de 6 años, se reportaron 15 casos de trombocitopenia (<150 x 10⁹ cel/L) tras 3 a 8 meses de tratamiento con VPA⁷². En el 82% de los casos se relacionó con un incremento de anticuerpos antiplaquetas tipo IgG, observándose una relación inversa entre el recuento de plaquetas y los niveles de dichos anticuerpos. No se encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de VPA. Asimismo se ha descrito el caso de una hemorragia pulmonar grave asociada a trombocitopenia en una paciente de 30 años de edad en tratamiento con VPA en monoterapia⁷³.

- Alteración del factor von Willebrand: Se ha descrito disminución del factor de von Willebrand hasta en un 21% (6/29) de los niños tratados con VPA durante al menos 6 meses¹¹⁷. No se ha podido relacionar con los niveles del antiepiléptico.

- **Efectos hepáticos:**

- Elevación de parámetros hepáticos: La elevación de los parámetros hepáticos tras tratamiento crónico de VPA se ha descrito en múltiples estudios^{75-78, 118, 119}. Es frecuente observar la elevación de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT) y lactato deshidrogenasa con una relación dosis-dependiente. Asimismo, se ha observado elevación de la bilirrubina con peor pronóstico. Se especula que VPA no es una sustancia hepatotóxica, sin embargo, en presencia de alteraciones del metabolismo o la administración de otros fármacos, puede producir toxicidad hepática³. La incidencia reportada de la elevación de transaminasas es entre 1-5%. En un estudio realizado en niños en tratamiento con VPA (42 en monoterapia y 36 en biterapia con carbamazepina), se observó que el efecto de VPA sobre AST era superior que sobre el resto de

enzimas hepáticos⁷⁴. La administración de VPA puede hasta duplicar la media de la actividad catalítica de AST (actividad media 2.02 con respecto a los controles). Sin embargo, sólo un 15% de los niños incrementaron la actividad de la ALT (actividad media 1.38 con respecto a los controles). En un estudio realizado en 564 pacientes en tratamiento con VPA, se observó una mayor elevación de la AST en aquellos pacientes que presentaban hepatitis C, sin embargo, no se pudieron observar diferencias al compararse con otras medicaciones concomitantes^{72, 73}. En base a un estudio que realizó Giroud en 1985 para conocer el grado de inducción enzimática hepática a través de la medida de gamma glutamil transpeptidasa (GGT), VPA se mostró como un inductor débil comparado con fenitoína y fenobarbital⁷⁵. Asimismo, se observó que esta inducción presentaba una correlación con la edad, siendo los mayores de 50 años los que presentaban mayor inducción debida a VPA. En un estudio prospectivo realizado en 50 niños en tratamiento con VPA, los autores observaron una disminución del nivel de proteínas, albúmina, fibrinógeno, asociado con un empeoramiento de la función hepática⁷⁶.

- Hepatitis: Se han descrito diversos casos de hepatitis con desenlace fatal relacionadas con la administración de VPA^{53, 82-88}. Se ha descrito el caso de un niño de 8 años de edad en tratamiento con VPA 40 mg/kg/día que falleció tras una hepatitis viral A benigna⁷⁷. El niño desarrolló ictericia, disminución de la consciencia, letargia, hiperamonemia e incremento de los niveles de VPA. Tras la retirada de VPA, los enzimas hepáticos se normalizaron, sin embargo, la hiperbilirrubinemia y los tiempos de coagulación incrementaron, produciendo su fallecimiento tras 12 días. Los autores determinaron que la hepatotoxicidad asociada a los niveles elevados de VPA contribuyeron al fallo hepático fulminante y la muerte del paciente.

- Hepatotoxicidad: Entre los factores desencadenantes de hepatotoxicidad por VPA se ha descrito la politerapia, retraso mental y una edad inferior a los 2 años, siendo anecdótica en pacientes de edad adulta (1/10000)⁹⁰⁻⁹⁴. El estudio de Dreifuss halló una incidencia de 1/500 en los niños menores de 2 años de edad y politerapia, de 1/12000 en niños mayores de 2 años en politerapia y de 1/45000

en niños mayores de 2 años en monoterapia con VPA⁷⁸. Por lo tanto, el mayor riesgo de hepatotoxicidad fatal se produce en los niños de menor edad (de 0 a 2 años), disminuyendo significativamente con la edad. Estos datos concuerdan con el estudio de Raskind & El-Chaar, que determinó una incidencia de hepatotoxicidad grave en 1/800 niños menores de 2 años, sugiriendo que VPA induce un déficit de carnitina dando lugar a síntomas inespecíficos, hepatotoxicidad e hiperamonemia, especialmente en dicha población⁴⁸. La suplementación de carnitina podría ayudar a evitar dicha hepatotoxicidad. En el estudio de Ugras, comentado anteriormente, la hepatotoxicidad relacionada con VPA dio lugar a una disminución de ciertas actividades anticoagulantes (proteína C, proteína S y antitrombina) comparada con el grupo control⁶⁸. Asimismo se observó una correlación negativa entre los valores de fibrinógeno y los valores plasmáticos de VPA. En la bibliografía se ha descrito un caso de colestasis hepática aguda con fallo hepático en una paciente de 48 años asociada al tratamiento de VPA con temozolamida por un glioblastoma⁷⁹. Un paciente de 52 años de edad, sin factores de riesgo previos, desarrolló una fulminante hepatotoxicidad que progresó a fallo multiorgánico mientras recibía tratamiento con VPA 500 mg/12h como profilaxis de migraña⁸⁰. El paciente presentó alteración del estado mental, anorexia, ictericia y anuria, recuperándose tras 16 días de hospitalización.

- Fallo hepático: Se ha descrito fallo hepático en pacientes en tratamiento con VPA, especialmente en los primeros 6 meses de tratamiento, generalmente precedido de síntomas de vómitos, letargia, anorexia, malestar, edema facial, debilidad, y pérdida de control de las crisis convulsivas. Se recomienda la monitorización frecuente de los parámetros hepáticos, especialmente en los primeros 6 meses de tratamiento. Sin embargo, no siempre pueden observarse parámetros bioquímicos alterados en todos los casos. Una paciente de 39 años de edad desarrolló fallo hepático fulminante tras 4 meses de tratamiento con VPA, falleciendo por fallo multiorgánico y fracaso hepático y renal⁸¹. La paciente presentaba ptosis bilateral congénita y oftalmoplegía crónica progresiva externa, al igual que sus 2 hermanos, síntomas de citopatía mitocondrial, sin embargo, ninguno de ellos había presentado patología hepática previa. Esta alteración

mitocondrial podría haber favorecido la toxicidad por VPA, por lo que en esta población el tratamiento con VPA debería evitarse. Un niño de 10 años de edad con déficit de Acil-CoA deshidrogenasa con anormal beta-oxidación de ácidos grasos, falleció por fracaso hepático tras 3 meses de tratamiento con VPA⁸², así como 2 niños de 5 y 11 años de edad, tras 7 semanas de tratamiento con VPA junto a otros FAE⁸³. En la autopsia de estos 2 últimos casos, se observó una hepatitis colestásica tóxica junto a daño difuso hepatocelular y necrosis masiva. Sin embargo, este efecto adverso puede darse tras tratamientos prolongados, como en el caso de un chico de 15 años de edad que falleció por fallo hepático tras 5 años de tratamiento con VPA, fenitoína y fenobarbital⁸⁴.

- **Efectos inmunológicos:**

- Progresión HIV: VPA puede reducir los valores intracelulares de glutatión e inhibir la actividad de la glutatión deshidrogenasa de los glóbulos rojos, favoreciendo la replicación del VIH. En estudios *in vitro*, se ha observado que la administración de VPA a células infectadas por VIH, incrementan su replicación viral⁸⁵.
- Reacciones de hipersensibilidad inmune: Se han observado reacciones de hipersensibilidad multiorgánica tras 1 a 40 días de tratamiento con VPA, tanto en niños como en adultos^{118, 119}. En caso de aparecer dichos síntomas, debe retirarse inmediatamente su administración.
- Deficiencia de IgA: Los pacientes en tratamiento con VPA pueden presentar valores de IgA inferiores de forma significativa⁸⁶.
- Lupus eritematoso sistémico: Se ha reportado un caso de lupus eritematoso sistémico en una paciente de 30 años de edad, tras 1 año en tratamiento con VPA que presentó incremento de anticuerpos antihistona, artralgias, debilidad muscular, fatiga, fiebre y que los síntomas desaparecieron tras la suspensión del antiepiléptico⁸⁷.

- **Efectos musculoesqueléticos:**

- **Astenia:** incidencia 10-27%^{31, 122-126}. En un ensayo clínico con VPA como terapia adyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas, se reportó astenia en el 27% de los pacientes comparado con el 7% de los pacientes con placebo⁸⁸. Sin embargo, no siempre se pudo asociar al tratamiento con VPA, ya que algunos pacientes estaban en tratamiento con otros FAE. En 2 ensayos clínicos de VPA para el tratamiento de episodios maníacos con desordenes bipolares, se reportó astenia en el 10% de los pacientes en tratamiento con VPA⁸⁹. En 2 ensayos clínicos de extensión para el tratamiento de migraña, se reportó un 20% de astenia comparada con el 9% del placebo⁹⁰. En un ensayo clínico de VPA en monoterapia para el tratamiento de crisis parciales complejas, se reportó un 21% de astenia en pacientes con altas dosis de VPA, comparado con el 10% de los pacientes con bajas dosis³⁷.

- **Miopatía:** En una paciente de 85 años de edad con trastorno esquizoafectivo presentó dolor muscular y debilidad tras 4 días de tratamiento con VPA 300 mg/12h⁹¹. En los datos de laboratorio se observó incremento de mioglobina, creatinquinasa (CK), ALT, AST y creatinina, mientras que sus niveles plasmáticos de VPA estaban dentro de margen terapéutico (46 mcg/mL). A los 15 días de la suspensión de VPA y quetiapina, los niveles de CK y mioglobina se normalizaron. Posteriormente, se reintrodujo quetiapina sin problemas. Un niño de 4 años de edad desarrolló debilidad progresiva en todas sus extremidades a los 4 meses de incrementar la dosis de VPA a 40 mg/kg (16 meses desde el inicio con VPA)⁹². El paciente presentó dificultad para correr, saltar, subir escaleras y ponerse de pie. Sus niveles de VPA eran normales, sin embargo el electromiograma (EMG) era sugestivo de miopatía. Sus niveles de carnitina estaban disminuidos (16 mcmol/L, normal: 20-43 mcmol/L), por lo que se sospechó miopatía inducida por VPA secundaria a deficiencia de carnitina. A los 10 días del cambio a carbamazepina y suplemento de carnitina, el paciente presentó mejora con recuperación clínica total a los 2 meses, demostrable en el EMG. El uso crónico de VPA en niños puede producir déficit de carnitina, resultando en síntomas inespecíficos como letargia, debilidad, hipotonía, hepatotoxicidad e hiperamonemia. Se ha observado una relación inversa entre los niveles de carnitina y la dosis de VPA, así como con

los valores de amonio plasmáticos⁹³. El síndrome conocido como “MELAS” (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y derrame cerebral (*stroke-like*)) se describió en un niño de 12 años de edad en tratamiento con VPA que presentaba una mutación en el ADN mitocondrial, con recuperación tras la suspensión del antiepiléptico⁹⁴.

- **Efectos neurológicos:**

- Alteración del comportamiento: Se han descrito cambios de la conducta en 56 de 88 pacientes pediátricos en tratamiento con VPA en monoterapia, incluyendo irritabilidad, sueño más profundo, hiperactividad, somnolencia, tristeza y agresión⁹⁵.

- Amnesia: Incidencia 4-7%. En un ensayo clínico de VPA en monoterapia para el tratamiento de crisis parciales complejas, se reportó amnesia en el 7% de los pacientes que recibían dosis altas y en el 4% de los pacientes con dosis bajas³⁷.

- Ataxia: Incidencia 8%. En un ensayo clínico de VPA como terapia adyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas, se reportó un 8% de ataxia, comparado con el 1% en el grupo placebo³⁷.

- Atrofia cerebral: En una serie de 16 pacientes en tratamiento con VPA que se les realizó una tomografía axial computerizada (TAC), 11 pacientes (69%) mostraron nueva o progresiva atrofia cerebral. En 2 pacientes que suspendieron el tratamiento con VPA, se observó mejoría de su atrofia en posteriores TAC⁹⁶.

- Coma inducido por hiperamonemia: En una paciente de 56 años de edad, tras el incremento de dosis de VPA de 2000 mg/día a 2500 mg/día, no respondió a ningún estímulo durante un periodo de 3 h⁹⁷. Su valor de amonio era de 85 mcg/ml (margen referencia 22-78 mcg/mL). Posteriormente, la dosis de VPA se incrementó a 3000 mg/día, por lo que la paciente cayó en coma 10 h después. Sus niveles de amonio se elevaron a 921 mcg/mL. Tras descartar otras posibles causas, la hiperamonemia se relacionó con la administración de VPA. Tras 48 h

de la suspensión del antiepiléptico, sus niveles de amonio se normalizaron a 69 mcg/mL y la paciente recobró su consciencia. Un posible déficit de algún enzima del ciclo de la urea podría haber contribuido al desarrollo del coma. La escala de probabilidad de Naranjo, estableció el coma por hiperamonemia relacionada con VPA como probable.

- Demencia: El tratamiento prolongado con VPA se asoció con la aparición de una demencia reversible en un paciente de 21 años de edad⁹⁸. La retirada del fármaco resultó en una mejora espectacular de la memoria y de otras capacidades intelectuales. Este caso sugirió que VPA puede producir un síndrome de demencia por toxicidad directa a nivel del SNC, por un efecto paradójico epileptógeno o por un efecto indirecto sobre el SNC debido a la hiperamonemia.

- Enfermedad desmielinizante del SNC: Un paciente de 23 años de edad presentó una progresión de su enfermedad desmielinizante fulminante tras un episodio de encefalopatía por hiperamonemia inducida por VPA⁹⁹. Tras 3 días del inicio de VPA, su valor de amonio se elevó a 524 mcmol/mL (normal 12-55 mcmol/L) con enzimas hepáticas normales. A los 15 días, la resonancia magnética nuclear (RMN) reveló progresión extensiva de su enfermedad desmielinizante, falleciendo a las 3 semanas. Los autores aconsejaron evitar la utilización de VPA en pacientes con enfermedad desmielinizante.

- Mareo: Incidencia 9-25%. En un ensayo clínico de VPA en monoterapia para el tratamiento de crisis parciales complejas, se reportó mareos en el 18% de los pacientes que recibían dosis altas y en el 13% de los pacientes con dosis bajas³⁷. En un segundo ensayo clínico, se observó una mayor incidencia de mareos comparada con placebo (9% (13/138) vs. 3% (4/141))¹⁰⁰. En el estudio de extensión se observó una incidencia de mareos del 12% (12% vs. 4% en los pacientes con manía, y del 12% vs. 6% en los pacientes con migraña)⁴⁴.

- Encefalopatía: Es uno de los efectos adversos más grave de VPA y frecuentemente asociado a hiperamonemia. En un estudio retrospectivo de 63

pacientes adultos (edad media 34 años) en tratamiento con VPA (mínimo 2 años) con niveles iniciales de amonio normales (<65 mcmol/L), se reportó hiperamonemia (valor medio de amonio 79.4 mcmol/L) en 16 pacientes (25.4%) con una media de tratamiento con VPA de 19.2 años¹⁰¹. Todos ellos pertenecían al grupo en combinación con algún otro FAE (16/47; 34%). Se reportó encefalopatía, definida como un episodio agudo de confusión, pérdida de coordinación, incremento de crisis, fatiga, estupor o estado comatoso, náuseas y vómitos, en 20 casos (31.7%), 18 de los cuales presentaron hiperamonemia, con un valor medio de amonio de 93.5 mcmol/L durante el episodio de encefalopatía. Los síntomas clínicos de neurotoxicidad y los niveles de amonio plasmáticos se normalizaron a los 2-5 días tras tratamiento con lactulosa y/o disminución de la dosis de VPA. Los niveles de amonio eran superiores en los pacientes con encefalopatía, pero sin diferencias estadísticamente significativas (61.3 vs. 47.4 mcmol/L; $p=0.06$). Se ha descrito encefalopatía hiperamonémica, en ocasiones fatal, en pacientes en tratamiento con VPA y alteraciones del ciclo de la urea (especialmente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa)¹⁰². El mecanismo de acción podría ser debido a la inhibición de la anhidrasa carbónica y la glutamina sintetasa cerebral¹⁰³. Un paciente de 88 años desarrolló hiperamonemia y confusión tras 2 meses de tratamiento con VPA 250 mg/6h¹⁰². Sus parámetros hepáticos permanecieron normales, a excepción del amonio (83.6 mcg/mL). El nivel plasmático de VPA era 48 mcg/mL. Tras el cambio a fenitoína, sus síntomas se resolvieron y el nivel de amonio retornó a 63 mcg/mL. Tras reiniciar de nuevo VPA de forma accidental, el nivel de amonio se incrementó de nuevo a 130 mcg/mL. Tras una segunda retirada, el nivel de amonio disminuyó de nuevo a 60 mcg/mL. Asimismo, se han descrito 2 casos de encefalopatía relacionados con la asociación de topiramato a VPA¹⁰³. Los pacientes habían tolerado previamente las combinaciones de VPA con fenobarbital, carbamazepina o lamotrigina, sin embargo, los 2 presentaron encefalopatía tras la administración de VPA y topiramato concomitantemente. En los 2 casos, los niveles de VPA estaban por debajo del margen terapéutico (38 y 48 mcg/mL respectivamente), sin embargo, sus niveles de amonio estaban elevados (116 y 88 mcmol/L respectivamente). Un caso se recuperó tras la retirada de VPA y el otro tras la retirada de topiramato.

Una paciente de 51 años de edad presentó una rápida disminución de su nivel de consciencia (Escala Glasgow 5/15) tras 10 días en tratamiento con VPA 10 mg/kg/día. Tras la retirada de VPA y la administración de levocarnitina, su condición neurológica mejoró en 18 h¹⁰⁴. Un paciente de 23 años de edad con una enfermedad desmielinizante desarrolló un episodio de encefalopatía hiperamonémica inducida por VPA⁹⁹. Debido a que no presentaba control de sus crisis epilépticas con fenitoína y fenobarbital, se le adicionó VPA 500 mg/12h. Tras 3 días presentó letargia y su nivel de amonio se incrementó a 524 mcmol/L con normalidad en sus enzimas hepáticas. El paciente falleció a las 3 semanas por lo que los autores especularon que la hiperamonemia podía haber exacerbado su enfermedad. Una paciente de 31 años de edad con lupus eritematoso sistémico tras 15 meses en tratamiento con VPA fue diagnosticada de nefritis por lupus¹⁰⁵. Se inició hemodiálisis, siendo ésta inefectiva y su nivel de amonio incrementó hasta 500 mcmol/L. A pesar del tratamiento con lactulosa, su nivel de amonio continuó aumentando, falleciendo la paciente.

- Enfermedad extrapiramidal: Se han relacionado algunos casos de síndrome de Parkinson reversible con el tratamiento crónico de VPA¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. En 1979 se describió un caso de síndrome extrapiramidal no respondedor a medicación antiparkinsoniana, en un paciente esquizofrénico de 52 años de edad en tratamiento con VPA 2 g/día¹⁰⁶. En una serie de 36 pacientes en tratamiento con VPA al menos durante 12 meses, 27 (75%) presentaron evidencia de Parkinsonismo. De éstos, 19 (53%) presentaron inestabilidad, 16 (44%) temblor, 30 (80%) deterioro cognitivo, 22 (62%) bradicinesia, 20 (55%) abulia y 16 (44%) signos de la motora neuronal superior. La mayoría de los pacientes mejoraron tras la retirada de VPA⁹⁶. En un paciente de 77 años de edad, diagnosticado de demencia tipo Alzheimer desarrolló movimientos agudos tipo Parkinson, tras una semana de tratamiento con VPA¹¹⁰. El paciente sin historia previa de alteraciones en el movimiento, inició tratamiento con VPA por incremento de su agresividad y comportamiento violento. La dosis de VPA se incrementó gradualmente hasta los 300 mg/día y sus niveles plasmáticos fueron 11 mcg/mL. El paciente experimentó temblor, rigidez, alteraciones en el caminar y bradicinesia y su escala UPDRS (del inglés, *Unified Parkinson Disease Rating Scale*) incrementó de 18 a 59. Los

síntomas parkinsonianos desaparecieron tras 2 semanas de la retirada de VPA. Este efecto adverso no se ha relacionado con la edad, ya que también se ha descrito en pacientes jóvenes¹¹¹. El mecanismo fisiopatológico continúa sin esclarecerse, aunque podría ser debido a un desequilibrio en las vías del GABA dando lugar a una inhibición dopaminérgica^{121, 123}. En ocasiones este efecto adverso se ha relacionado con tratamientos concomitantes al VPA, como ácido acetilsalicílico¹¹² y nortriptilina junto a venlafaxina¹¹³.

- Cefalea: Incidencia 5-31%. En un ensayo clínico de VPA en politerapia para el tratamiento de crisis parciales complejas, el 31% de los pacientes presentaron cefalea, comparado con el 21% en el grupo placebo⁴⁴. En un segundo estudio con VPA en monoterapia, el 5% presentó cefalea, no encontrándose diferencias entre los que recibían dosis elevadas con los de dosis bajas³⁷.

- Insomnio: Incidencia 9-15%. En un estudio de dosificación de VPA en monoterapia, presentaron insomnio el 15% de los pacientes con dosis elevadas y el 9% de los pacientes con dosis bajas³⁷.

- Mioclonías: Se ha descrito el caso de una paciente de 66 años de edad con demencia tipo Alzheimer que presentó mioclonías tras el inicio de tratamiento con VPA¹¹⁴. Sus niveles de VPA eran subterapéuticos (39 mcg/mL) y sus mioclonías desaparecieron tras la retirada de VPA.

- Parestesias: Se han reportado casos de parestesias entre un 1-5% de los pacientes que recibían VPA en monoterapia en los ensayos para el tratamiento de migraña, manía o crisis parciales complejas.

- Crisis: El primer caso descrito fue el de un paciente de 14 años de edad, con ligero retraso mental, que presentó *status epilepticus* en 2 ocasiones tras la introducción de VPA a su tratamiento con fenobarbital¹¹⁵. Los niveles plasmáticos de ambos FAE estaban dentro de margen terapéutico, así como los niveles de amonio y su función hepática. El tratamiento con VPA se retiró, reintroduciéndose

posteriormente con resultado similar. Este caso relacionaba el efecto pro-epileptógeno de VPA, posiblemente en pacientes predispuestos. Al mismo tiempo, se describió este efecto paradójico en una segunda paciente de 25 años, con un hematoma hipotalámico que presentó incremento de actividad eléctrica en el electroencefalograma (EEG) (punta-onda) tras la adición de VPA a su tratamiento con carbamazepina y fenobarbital¹¹⁶. La prevalencia de esta actividad aumentó de forma considerable hasta que la paciente presentó somnolencia y status de ausencia. Tanto su EEG como su status mental se normalizó una vez se suspendió el tratamiento con VPA. Se encontró una correlación positiva entre esta actividad en el EEG y los niveles plasmáticos de VPA, no así con los niveles de carbamazepina ni con los de fenobarbital. Posteriormente se han publicado los casos de 2 niños con epilepsia de ausencia leve (infrecuentes crisis de ausencia) que desarrollaron un rápido deterioro de su status de ausencia a crisis generalizadas, junto a desorientación progresiva inducida por dosis bajas de VPA¹¹⁷. Los 2 niños experimentaron un incremento de la frecuencia y la duración de las crisis, así como una progresiva desorientación. El EEG demostró perturbación de la actividad. La interrupción del VPA dio lugar a la desaparición de los episodios de ausencia, así como de las crisis. Aunque es poco frecuente, debe tenerse en cuenta un posible efecto pro-epileptógeno de VPA.

- Somnolencia: Incidencia 17-30%. En el ensayo clínico de Beydoun, se reportó somnolencia en el 30% de los pacientes que recibían VPA a altas dosis (n=131), comparado con el 18% de los pacientes con dosis bajas (n=134)³⁷. En un estudio doble-ciego en pacientes de edad avanzada con demencia (media de edad 83 años), la aparición de somnolencia fue significativamente superior en el brazo de VPA comparado con placebo. En la mitad de los pacientes, la aparición de somnolencia se asoció a una reducción de la ingesta, pérdida de peso, disminución de la albúmina plasmática e incremento de BUN. En pacientes de edad avanzada, se recomienda la titulación de la dosis de VPA de forma escalonada, así como la monitorización de su ingesta nutricional e hidratación, especialmente si se desarrolla somnolencia en el transcurso del tratamiento. En los diferentes estudios de extensión del uso de VPA, se ha reportado somnolencia

en el 17% de los pacientes para el tratamiento de migraña y en el 27% de los pacientes para el tratamiento de crisis parciales complejas.

- Temblor: Incidencia 9-57%. En el estudio de Beydoun, se reportó una incidencia de temblor en el 57% de los pacientes que recibían dosis altas de VPA (n=131) comparado con el 19% de los pacientes con dosis bajas³⁷. En este mismo estudio, los pacientes con niveles elevados (80-150 mcg/mL) presentaron temblor en un 64% (61/96), mientras que los que mantenían niveles inferiores (25-50 mcg/mL) su incidencia era del 6% (3/47). En los 2 estudios de extensión para el tratamiento de migraña, se reportó temblor en el 9% de los pacientes (n=202) comparado con ningún paciente en el grupo placebo (n=81). En un estudio prospectivo de 28 pacientes en tratamiento con VPA (duración media: 3.8 años, dosis media: 1259 mg/día), se observó una elevada incidencia de temblor intencional (15 pacientes) y postural (16 pacientes)¹¹⁸. El mecanismo por el cual se produce este efecto es incierto. Debido a que los GABA miméticos se postulan como fármacos útiles en el temblor, VPA con un mecanismo de acción similar, que pudiera exacerbar esta sintomatología continua siendo paradójico. Para el tratamiento del temblor causado por VPA, Karas y col, estudiaron el tratamiento con propranolol, amantadina, difenhidramina, benzotropina y ciproheptadina, mediante registro acelerométrico en 19 pacientes, resultando propranolol el más terapéutico¹¹⁹. La aparición de este efecto adverso también depende de la formulación administrada. En un estudio prospectivo en el que se estudiaba las consecuencias del cambio de la formulación rápida a retard, no se observaron diferencias en la frecuencia de crisis ni efectos adversos, a excepción de la presencia de temblor en sus actividades diarias, el cual mejoró al cambiar a la forma retardada (p=0.009 a los 3 meses del cambio y p=0.04 a los 6 meses)¹²⁰.

- **Efectos oftálmicos:**

- Ambliopía / visión borrosa: En un ensayo clínico de VPA en monoterapia para el tratamiento de crisis parciales complejas, ambliopía / visión borrosa se reportó en el 8% de los pacientes que recibían dosis elevadas de VPA (n=131), comparado con el 4% de los que recibían dosis bajas (n=134)³⁷.

- Diplopía: En un ensayo clínico en el que se administraba VPA como terapia adyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas, se reportó diplopía en el 16% de los pacientes (n=77).

- Nistagmus: Incidencia 1-7%. En el estudio de Beydoun y col., se reportó nistagmus en el 7% de los pacientes en tratamiento con dosis altas de VPA, comparado con el 1% de los pacientes con dosis bajas³⁷.

- **Efectos óticos:**

- Ototoxicidad / sordera: Incidencia 1-5%. En un estudio en el que se administró VPA como tratamiento de la manía aguda (n=89) o para el tratamiento de crisis parciales complejas (n=265), se reportó sordera en un 1-5% de los pacientes⁴⁴.

- Tinnitus: Incidencia 1-7%. En el estudio de Beydoun y col. se reportó tinnitus en el 7% de los pacientes en tratamiento con VPA a altas dosis, comparado con el 1% de los pacientes con dosis bajas³⁷. Un paciente de 52 años de edad desarrolló tinnitus a los 2 días de asociar VPA a su tratamiento con olanzapina para el tratamiento de desorden bipolar¹²¹. Este síntoma se malinterpretó como empeoramiento de sus síntomas psicóticos, sin embargo el efecto empeoró durante los 6 días posteriores. El paciente reportó que ya había desarrollado el mismo efecto hace unos años en un tratamiento previo con VPA. El efecto desapareció a los 10 días de la retirada de VPA.

- **Efectos psiquiátricos:**

- Depresión: Incidencia 4-5%. En el estudio de Beydoun y col. se reportó depresión en el 5% de los pacientes en tratamiento con VPA a dosis altas y en el 4% de los pacientes con dosis bajas³⁷.

- Alteraciones del pensamiento: Incidencia 6%. En un ensayo clínico en el que se administró VPA como terapia adyuvante para el tratamiento de crisis parciales complejas, se reportó alteraciones en el pensamiento en el 6% de los

Introducción

pacientes en tratamiento con VPA (n=77), comparado con el 0% de los pacientes en tratamiento con placebo (n=70)⁴⁴.

- Nerviosismo / ansiedad: Incidencia 7-11%. En el estudio de Beydoun, se reportó nerviosismo en el 11% de los pacientes con dosis altas de VPA y en el 7% de los pacientes con dosis bajas³⁷.

- Alteración del humor / labilidad emocional: Incidencia 6%⁴⁴.

- Síntomas o signos psiquiátricos: Se han reportado casos de síntomas psiquiátricos tras el inicio de tratamiento con VPA. Un paciente de 14 años experimentó alteraciones del comportamiento y alucinaciones tras 14 días en tratamiento con VPA 1600 mg/día¹²². Sus niveles plasmáticos de VPA eran 13 mcg/mL. El fármaco fue retirado y posteriormente reintroducido a dosis de 800 mg/día sin reaparición de los síntomas psiquiátricos. Un paciente de 34 años de edad en tratamiento con VPA 2000 mg/día en un estudio controlado, sufrió cambios en el comportamiento tras 1 semana en tratamiento con VPA, recuperándose a los 5 días de la retirada del fármaco¹²³.

- Pensamientos suicidas: La *Food and Drug Administration* (FDA) ha relacionado el incremento de ideas suicidas en los pacientes en tratamiento con FAE^{124, 125}. Este análisis se realizó recopilando información de 199 ensayos clínicos con FAE comparados con placebo, incluyendo un total de 27863 pacientes en tratamiento con FAE y 16029 con placebo. Se registraron 4 suicidios en el grupo de FAE, comparado con ningún caso en el grupo placebo. Sin embargo, en un estudio que analizó los factores de riesgo para el intento de suicidio en 105 pacientes epilépticos, 70 de ellos con comportamiento suicida, se concluyó que la presencia de comorbilidad de trastornos afectivos orgánicos junto a deterioro cognitivo por la epilepsia eran factores claves¹²⁶. Sin embargo, dosis elevadas de VPA se correlacionó de forma negativa con riesgo de suicidio en pacientes epilépticos. Los autores concluyeron que VPA, carbamazepina y lamotrigina eran superiores a fenobarbital para el tratamiento de epilepsia en pacientes con comportamientos suicidas. Para averiguar posibles diferencias, se

realizó un estudio a través de una escala de riesgo de suicidio¹²⁷. Entre los factores de mayor riesgo, se encontró la presencia de epilepsia con diagnósticos concomitantes de trastornos afectivos, así como deterioro cognitivo y el sexo femenino. Asimismo, dosis habituales de VPA se correlacionó de forma inversa con comportamiento suicida en mujeres, pero no en hombres. Carbamazepina, oxcarbazepina, VPA y lamotrigina se han considerado como fármacos con propiedades “anti-suicida” debido a que mejoran las funciones cognitivas, así como el humor debido a su mecanismo de acción serotoninérgico^{144, 145}. En un estudio que recogió datos de 12662 pacientes del Medicaid de Oregón, VPA fue el mayor estabilizador del humor, seguido de gabapentina, litio y carbamazepina¹²⁸.

- **Efectos renales:**

- Enuresis nocturna: Se ha descrito la aparición de enuresis nocturna en 2 niños con tratamiento con VPA¹²⁹. Este efecto apareció a los 2-3 días de iniciar VPA, remitiendo tras la reducción de dosis o retirada.

- **Efectos en la reproducción:**

- Alteraciones en el semen e hipofunción testicular: Se ha descrito que los FAE están asociados a alteraciones en la morfología y la motilidad del esperma¹²⁶. En el estudio de Isojarvi y col., en 27 pacientes en tratamiento con VPA, se observaron mayores concentraciones de androstendiona ($p < 0.001$), mayor frecuencia de esperma con morfología anormal ($p < 0.01$), peor movilidad del esperma ($p < 0.05$) y menor tamaño testicular ($p = 0.003$), comparado con voluntarios sanos ($n = 41$).

- **Efectos respiratorios:**

- Disnea, faringitis: En el estudio de Beydoun y col., el 5% de los pacientes con dosis elevadas de VPA presentaron disnea y el 8% faringitis, comparado con el 1% y el 2%, respectivamente, de los pacientes con dosis bajas³⁷.

- Derrame pleural: Se han descrito algunos casos de derrames pleurales asociados a VPA, sin embargo, se desconoce su mecanismo por el que lo

produce. Un paciente de 34 años de edad presentó fiebre y tos seca tras 2 meses de tratamiento con VPA¹⁴⁹. Una vez hospitalizado, se le retiraron todos los fármacos, con recuperación clínica total, sin evidenciarse neumotórax, hemotórax, infiltrados pulmonares ni infección. Tras la reintroducción de VPA, los síntomas pulmonares aparecieron de nuevo. Recientemente se ha descrito la aparición de un derrame transudativo recurrente asociado a fiebre (38.8°C), tos seca y disnea en un paciente de 70 años en tratamiento con VPA¹³⁰. La placa de toracocentesis reveló un transudado neutrofílico de 1200 mL. Posteriormente se modificó su tratamiento de VPA a gabapentina sin recurrencia del efecto adverso. A los 7 meses se reanudó de nuevo el tratamiento con VPA por un episodio epiléptico y un mes más tarde el paciente repitió de nuevo el derrame transudativo. De nuevo se modificó la pauta a gabapentina a dosis superiores, sin repetirse de nuevo el derrame pleural.

- Hemorragia pulmonar: Se ha reportado el caso de trombocitopenia con hemorragia pulmonar grave en una paciente de 20 años de edad en tratamiento crónico con VPA en monoterapia⁷³. La paciente presentó 3 semanas antes una infección viral así como unos niveles de VPA elevados (124 mcg/mL).

- Infección del tracto respiratorio: Incidencia 12-20%. En un ensayo clínico de VPA como terapia adyuvante para el tratamiento de crisis parciales, se reportó infección respiratoria en el 12% de los pacientes (n=77) comparado con el 6% de los pacientes con placebo (n=70)⁴⁴. En el estudio de Beydoun y col. el 20% de los pacientes en tratamiento con dosis elevadas de VPA presentaron infección respiratoria, frente al 13% de los pacientes con dosis bajas³⁷.

1.11 Interacciones farmacocinéticas

Entre las interacciones que pueden afectar a las concentraciones de VPA destacan (tabla 2):

a) **Carbamazepina:** La administración de carbamazepina puede disminuir las concentraciones de VPA entre un 15-25% por inducción enzimática¹³¹. De la misma forma, se ha descrito incrementos de los niveles de VPA tras la retirada de

carbamazepina¹³². Asimismo, carbamazepina incrementa la transformación de VPA a 4-ene-VPA, el metabolito de VPA más tóxico con mayor potencial hepatotóxico y teratogénico¹³³.

b) **Claritromicina:** La administración de claritromicina puede incrementar las concentraciones de VPA. El mecanismo de dicha interacción es desconocido¹³⁴.

c) **Doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem:** La administración de carbapenémicos reduce de forma drástica los niveles de VPA, dando lugar a niveles casi indetectables¹³⁵⁻¹⁵¹. En el caso de meropenem, una recogida de datos retrospectiva de 36 pacientes, sus niveles disminuyeron de 50.8 +/- 4.5 mcg/mL a 9.9 +/- 2.1 mcg/mL ($p < 0.001$), con una disminución de los niveles de un 82.1%¹⁴⁸. En el caso de doripenem se ha descrito disminuciones del 63% de los niveles de VPA. Los niveles de VPA no incrementan hasta 8-14 días tras la retirada del carbapenémico¹⁴⁸. El mecanismo de acción de esta interacción podría ser múltiple. *In vitro*, se ha observado que se produce un incremento del glucurónido de VPA (VPA-G) por inhibición de su hidrólisis por parte del carbapenémico^{135, 146, 150}. *In vivo*, en modelo de ratas, se ha demostrado otros mecanismos¹⁵⁰. En primer lugar, se produciría una disminución del ciclo enterohepático de VPA por parte del carbapenémico, disminuyendo su absorción oral^{150, 152, 153}. En segundo lugar, se ha demostrado un incremento de distribución del VPA intraeritrocitario por inhibición de la bomba de eflujo por parte del carbapenémico^{150, 154}. Por todos estos motivos, esta interacción se considera de gravedad mayor, por lo que estaría contraindicada la administración de VPA junto a carbapenémicos^{144, 150}.

d) **Eritromicina:** La administración de eritromicina puede incrementar los niveles de VPA, pudiendo originar toxicidad¹⁵⁵. Se ha descrito el caso de una paciente de 38 años de edad en tratamiento con VPA con niveles plasmáticos de 88.8 mcg/mL. Tras una semana de tratamiento con eritromicina por una infección respiratoria, desarrolló síntomas de intoxicación por VPA como dificultad al caminar, confusión, letargia y disminución de la concentración. Sus niveles de VPA se incrementaron hasta 260.4 mcg/mL. Tras suspender ambos fármacos,

transcurridas 15 h sus niveles disminuyeron a 94.6 mcg/mL y la recuperación de todos los síntomas.

e) **Fenitoína:** La administración de fenitoína puede alterar los niveles de VPA por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas. Esta interacción es compleja por lo que es recomendable la monitorización de niveles plasmáticos tanto totales como libres de ambos fármacos^{156, 157}.

f) **Fenobarbital:** La administración de fenobarbital puede disminuir los niveles de VPA por incremento de su metabolismo. Fenobarbital disminuye la semivida de VPA debido a un incremento del 10% de su aclaramiento^{3, 5, 158}.

g) **Isoniazida:** La administración de isoniazida puede incrementar los niveles de VPA por inhibición de su metabolismo. Se han descrito casos de toxicidad por VPA e isoniazida con incremento de enzimas hepáticas, así como una mayor incidencia de crisis tónico-clónicas^{159, 160}.

h) **Rifampicina:** La administración de rifampicina disminuye los niveles de VPA por inducción de su metabolismo⁴⁴.

i) **Risperidona:** La administración de risperidona incrementa los niveles de VPA por mecanismo desconocido. Risperidona incrementa de forma significativa las concentraciones máximas (C_{max}) de VPA, así como incrementa los niveles de amonio, por lo que es recomendable su monitorización¹⁶¹. En 2 niños en tratamiento con dicha combinación, sus niveles de amonio aumentaron hasta 213 y 113, respectivamente, a pesar de niveles de VPA en margen terapéutico (90 y 71 mcg/mL, respectivamente). Sin embargo, en otro caso de un niño de 10 años, los niveles de VPA se incrementaron a 191 mcg/mL tras 5 días con biterapia con risperidona¹⁶².

j) **Ritonavir:** La administración de ritonavir disminuye los niveles de VPA por inducción de su metabolismo. Se ha descrito el caso de un paciente de 30 años de edad en tratamiento con VPA que inició tratamiento con lopinavir/ritonavir,

zidovudina y lamivudina¹⁶³. Sus niveles de VPA previos de 70.7 mcg/mL disminuyeron a 34 mcg/mL tras 21 días con la terapia antirretroviral. Ritonavir induce la glucuronidación de VPA (el 55% del VPA se metaboliza por esta vía).

k) **Tipranavir:** La administración de tipranavir puede disminuir los niveles de VPA por mecanismo desconocido⁴⁴.

l) **Tocilizumab:** La administración de tocilizumab puede alterar los niveles de VPA por incremento del CYP450⁴⁴. En estados de inflamación crónica, la formación de los enzimas CYP450 está suprimida por incrementos de citoquinas como la interleukina 6 (IL-6). Tras la administración de inhibidores del receptor de IL-6, como tocilizumab, la formación de dichos enzimas se normaliza. Por lo tanto, en pacientes en tratamiento con fármacos de estrecho margen terapéutico, sustratos del CYP450, como VPA, pueden verse alterados sus niveles.

m) **Topiramato:** La administración de topiramato puede disminuir los niveles de VPA, así como incrementar el riesgo de hiperamonemia, encefalopatía e hipotermia^{103, 164, 165}. Topiramato contribuye en el incremento de los niveles de amonio por la inhibición de la anhidrasa carbónica y la glutamina sintetasa cerebral¹⁶⁵. En una serie de 4 pacientes en tratamiento con VPA y topiramato, que desarrollaron hiperamonemia, los síntomas se resolvieron tras la disminución de dosis o retirada de VPA o topiramato¹⁶⁴.














Otras interacciones:

Entre las interacciones con otros FAE que no afectan a las concentraciones de VPA, podemos destacar:

n) **Etosuximida:** La administración de VPA es capaz de inhibir el metabolismo de etosuximida, incrementando su toxicidad. En 6 voluntarios sanos, se observó un incremento del 25% de la semivida de etosuximida (de 44 h a 54 h), así como una disminución del 15% de su aclaramiento plasmático (de 11.2 a 9.5 L/min)¹⁶⁶.

o) **Lamotrigina:** La administración concomitante de VPA y lamotrigina puede dar lugar a incrementos de toxicidad de lamotrigina (fatiga, somnolencia, ataxia), ya que VPA interviene en su metabolismo incrementando su semivida de eliminación (de 24 h a 40-60 h), ya que ambos FAE compiten por la misma vía de eliminación^{167, 168}.

Tabla 2: Fármacos que afectan a los niveles de VPA

Fármaco	Efecto	Gravedad	Documentación
carbamazepina	Disminución niveles VPA		Buena
claritromicina	Incremento niveles VPA		Pobre
doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem	Disminución niveles VPA		Buena
eritromicina	Incremento niveles VPA		Buena
fenitoína	Alteración niveles VPA		Buena
fenobarbital	Disminución niveles VPA		Buena
isoniazida	Incremento niveles VPA		Pobre
rifampicina	Disminución niveles VPA		Buena
risperidona	Incremento niveles VPA		Buena
ritonavir	Disminución niveles VPA		Buena
tipranavir	Disminución niveles VPA		Pobre
tocilizumab	Alteración niveles VPA		Pobre
topiramato	Disminución niveles VPA riesgo hiperamonemia y/o encefalopatía		Buena



Mayor: La interacción puede ser peligrosa para la vida y/o requerir la intervención médica para disminuir los efectos adversos graves.



Moderada: La interacción puede resultar en una exacerbación de la condición del paciente y/o requerir cambios en la terapéutica.



Menor: La interacción puede tener limitados efectos clínicos. Las manifestaciones pueden incluir un aumento de la frecuencia o gravedad de los efectos secundarios, pero en general no requiere una alteración de la terapia.

Introducción

Documentación:

- Excelente: En estudios controlados se han establecido claramente la existencia de la interacción.
- Buena: La documentación sugiere que la interacción existe, sin embargo no existen estudios controlados.
- Pobre: La documentación disponible es escasa, pero las consideraciones farmacológicas hacen que se sospeche que la interacción que existe, o bien, la documentación es buena para un fármaco farmacológicamente similar.

2. Medicamentos genéricos

2.1 Medicamento innovador y medicamento genérico

Uno de sus principales objetivos de la Ley 29/2006 de Garantía y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios es garantizar la sostenibilidad financiera del Sistema Nacional de Salud (SNS)¹⁶⁹. Debido a la necesidad de la contención del gasto farmacéutico, una de las recomendaciones de las Administraciones Sanitarias es fomentar la utilización de medicamentos genéricos. Los medicamentos genéricos forman parte del arsenal terapéutico en nuestro país desde hace más de 20 años. El concepto de genérico se introdujo por primera vez legalmente en España mediante la modificación de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, por la Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social¹⁶⁹.

Los medicamentos genéricos de un medicamento de referencia (o innovador) no se comercializan hasta transcurridos 10 años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia¹⁷⁰.

La principal particularidad de estos medicamentos es su menor coste (debido al ahorro en investigación), sin embargo, en ocasiones pueden presentar una serie de potenciales desventajas, como diferentes características fisicoquímicas, que pueden dar lugar a efectos negativos ya sea en su eficacia o en su perfil de efectos adversos.

Desde el punto de vista de la investigación realizada de la molécula, las especialidades farmacéuticas pueden dividirse en¹⁷¹:

1. **Medicamento innovador o “de marca”**: es aquel que contiene un principio activo nuevo y con el que se ha realizado una investigación y desarrollo completo, desde su síntesis química hasta su utilización en la clínica. Es por lo tanto el primero, y a veces el único, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica de la especialidad farmacéutica concreta.

2. **Medicamento genérico:** es aquella especialidad farmacéutica con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa que la especialidad de referencia (medicamento innovador), cuyo perfil de eficacia y seguridad está suficientemente establecido por su continuado uso clínico. El medicamento genérico debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia¹⁶⁹.

El requisito imprescindible que condiciona la evaluación de la seguridad y la eficacia de los medicamentos genéricos es la demostración de su equivalencia terapéutica con el medicamento innovador con el fin de garantizar su intercambiabilidad.

Generalmente se acepta que a concentraciones plasmáticas iguales de un mismo principio activo, se obtienen efectos farmacológicos iguales. De esta manera, la comparación de las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de las 2 presentaciones a un determinado número de sujetos, es el método más adecuado para establecer la equivalencia *in vivo* o bioequivalencia. La seguridad y eficacia de los genéricos se demuestra mediante ensayos de bioequivalencia que deben seguir la normativa europea¹⁷⁰. Esta consideración es la que justifica que no es necesario que un medicamento genérico demuestre su eficacia y tolerabilidad con un desarrollo clínico específico, demostrado previamente con el medicamento innovador.

Los medicamentos genéricos deben designarse con la denominación oficial española del principio activo, acompañada en su caso del nombre o marca del titular o fabricante y por llevar a continuación de su nombre las siglas EFG (Especialidad Farmacéutica Genérica).

2.2 Bioequivalencia

La confirmación de bioequivalencia se realiza mediante la comparación de datos de biodisponibilidad. La biodisponibilidad es la cantidad y velocidad que una sustancia activa pasa de la forma farmacéutica a la circulación general.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA del inglés *European Medicines Agency*) define que 2 productos son bioequivalentes “si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades tras la administración en la misma dosis son similares hasta el grado de que sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad serán esencialmente los mismos”¹⁷².

La *Food and Drug Administration* (FDA) define bioequivalencia como “la ausencia de diferencias significativas en la velocidad y extensión a la cual el principio activo en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción cuando se administran a la misma dosis, bajo condiciones similares en un estudio debidamente diseñado”¹⁷³.

Para la realización de un ensayo de bioequivalencia en España se deberá contar con la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁷⁰.

Los estudios de bioequivalencia son estudios de biodisponibilidad comparativos de 2 formulaciones farmacéuticas, generalmente con diseño cruzado, doble ciego y aleatorizado¹⁷⁰. Los estudios de bioequivalencia se realizan en individuos, generalmente sanos, de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 y 55 años y un peso corporal normal⁴³. Los estudios se realizan con un diseño cruzado 2 x 2, de manera que un grupo recibe primero el fármaco de referencia y después el comparativo, y el otro grupo, en secuencia contraria, separando la administración de ambas presentaciones durante un tiempo de lavado adecuado. Estos estudios son llevados a cabo en un número limitado (entre 12 y 36) de voluntarios sanos, en dosis única y sin la administración de fármacos concomitantes^{43, 174-178}. Durante el estudio, se estandariza la dieta, la ingesta de líquidos, el ejercicio y la postura. En los 2 periodos, se toman muestras

Introducción

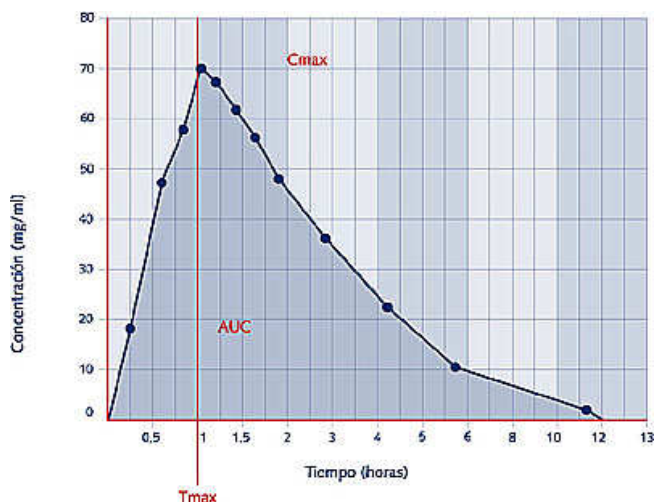
sanguíneas sucesivas de todos los individuos y se determinan las concentraciones plasmáticas del principio activo obtenidas con las 2 especialidades. Tras la determinación de parámetros farmacocinéticos (AUC y C_{max}), se concluirá si las 2 presentaciones son bioequivalentes (figura 3).

AUC: *area under curve* (área bajo la curva) es la representación de la evolución de las concentraciones del fármaco en el organismo.

C_{max} : (Concentración máxima) es la concentración más elevada en el plasma tras la administración del fármaco.

Ambos parámetros se relacionan con la dosis administrada y las características de la distribución.

Figura 3: Representación gráfica de C_{max} y AUC.



En base a la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios se define bioequivalente “aquella especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa que la especialidad de referencia, en cuyos estudios de bioequivalencia no haya una diferencia superior al $\pm 20\%$ del IC90% de las medias de los parámetros C_{max} y AUC (80-125% si se usan los datos transformados logarítmicamente)”¹⁶⁹. Una vez obtenido este requisito imprescindible, se consideran que las dos especialidades son bioequivalentes, y consecuentemente, intercambiables (figura 4 y 5).

Figura 4: Comparación de 2 curvas de niveles plasmáticos (innovador y genérico)

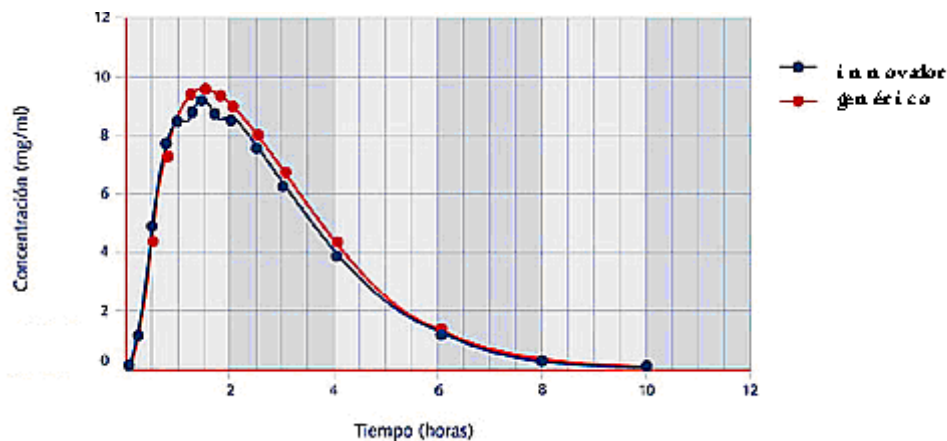
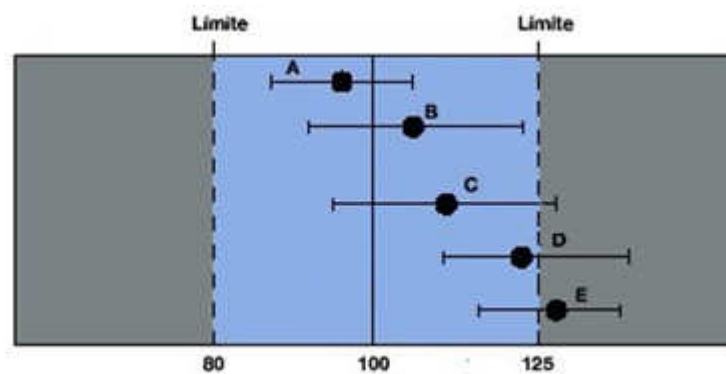


Figura 5: Test de bioequivalencia



Media \pm intervalo de confianza 90%. Las presentaciones A, B y C son bioequivalentes, mientras que las presentaciones D, E no cumplen bioequivalencia.

2.3 Diferencias en los medicamentos genéricos

A pesar de que los medicamentos genéricos hayan demostrado bioequivalencia, pueden presentar una serie de diferencias con el medicamento innovador^{43, 174, 179, 180}.

- nombre: se identifican por llevar el nombre del principio activo, el nombre del laboratorio fabricante y las siglas EFG¹⁶⁹.

- excipientes: son las sustancias inactivas que se incorporan al principio activo. En ocasiones pueden condicionar la prescripción, como en el caso de alergias o intolerancias^{174, 179, 181-183}.

Introducción

- apariencia: aunque el medicamento genérico mantiene la misma forma farmacéutica, ésta puede diferir en tamaño, color, forma, sabor, embalaje,...^{174, 184}.
- laboratorio fabricante: la mayoría de los medicamentos genéricos suelen estar fabricados por laboratorios diferentes al medicamento innovador.
- proceso de producción: puesto que los principios activos y excipientes utilizados en la elaboración no están protegidos por la patente, pueden ser obtenidos por diferentes vías de síntesis o de otros fabricantes de materia prima.
- precio: suele ser inferior al medicamento innovador. Esta disminución de precio no es debido a una disminución en su calidad. Puesto que las agencias reguladoras permiten la comercialización sin que estos medicamentos deban ser sometidos de nuevo a todo el proceso de investigación preclínica y clínica (investigación y desarrollo del fármaco)^{43, 169}, el coste final es mucho más reducido y ello hace posible que puedan ser comercializados a un precio inferior al del medicamento innovador¹⁸⁵. De ahí que el interés de los medicamentos genéricos se concrete únicamente en términos económicos.

2.4 Posibles ventajas de los genéricos

La utilización de genéricos presenta algunos aspectos positivos^{186, 187}.

En primer lugar, los medicamentos genéricos permiten reducir el gasto farmacéutico ya que presentan un menor coste que el medicamento innovador o de marca^{169, 187, 188}. La reducción de costes del tratamiento farmacológico es un objetivo prioritario de la terapéutica actual, difícilmente soportable, del encarecimiento paulatino y considerable de los nuevos medicamentos. El uso de los fármacos genéricos tiene un papel relevante una vez que el medicamento innovador ha perdido su patente. En principio, la reducción de precios del medicamento genérico supone un ahorro que oscila entre el 25-50% respecto al coste del medicamento innovador¹⁸⁹. Sin embargo, esta ventaja fuerza a su vez, la bajada del precio del medicamento innovador para poder competir con el

genérico¹⁹⁰. El precio medio por envase de los medicamentos innovadores en España es de 16.49 €, más del doble que el de los medicamentos genéricos (6.03 €)¹⁹¹. Todo ello contribuye a racionalizar el gasto público, que puede emplearse en otros recursos sanitarios.

En segundo lugar, se previenen errores de medicación ya que se identifica con mayor facilidad el nombre del fármaco, evitando confusiones con las marcas comerciales^{185, 188, 190}. En general, como se ha comentado previamente, se denominan con el nombre del principio activo seguido del nombre del laboratorio farmacéutico fabricante más las siglas EFG. Un elevado porcentaje de los errores de medicación comunicados al ISMP-España (Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, Delegación Española del *Institute for Safe Medication Practices*) está causado por similitud en los nombres de las marcas comerciales¹⁹². Asimismo, el uso del nombre genérico facilita la búsqueda de información científica al emplear la denominación universal¹⁹⁰.

2.5 Posibles desventajas de los genéricos

A pesar de que las autoridades sanitarias promueven el uso de genéricos, existen una serie de potenciales desventajas. En la mayoría de los fármacos, estas desventajas suelen ser irrelevantes o menores en comparación con los beneficios económicos. Entre las posibles desventajas se han descrito^{172, 180, 181, 186, 187}:

- a. diferencia en la velocidad y grado de absorción en los pacientes (biodisponibilidad)
- b. algunos pacientes refieren una mayor dificultad de recordar o pronunciar el nombre genérico comparado con el “de marca”
- c. la diferente apariencia entre el genérico y el innovador puede causar ansiedad en los pacientes^{174, 179, 193, 194}
- d. los excipientes y colorantes utilizados en los genéricos pueden ser distintos de la marca original. Aunque en la mayoría de los casos estas sustancias suelen ser inertes, en otras son las responsables de efectos adversos (alergias, intolerancias,...)^{174, 179, 194, 195}

- e. en el caso de cambios entre genéricos, es difícil la trazabilidad de efectos terapéuticos y/o adversos
- f. el uso de genéricos puede disminuir la investigación.

2.6 Confianza en los genéricos

La oferta de los medicamentos genéricos en España es significativa. Actualmente, el mercado de genéricos en España integra 187 principios activos. El número de EFG aprobados por la AEMPS asciende a 5105¹⁸⁹.

La evolución desde 2005 del mercado de medicamentos del SNS indica un claro aumento en la oferta de genéricos pasando de representar en 2005 el 24.98% de las presentaciones comercializadas a representar el 42% en 2009 (6271 medicamentos genéricos)¹⁸⁵.

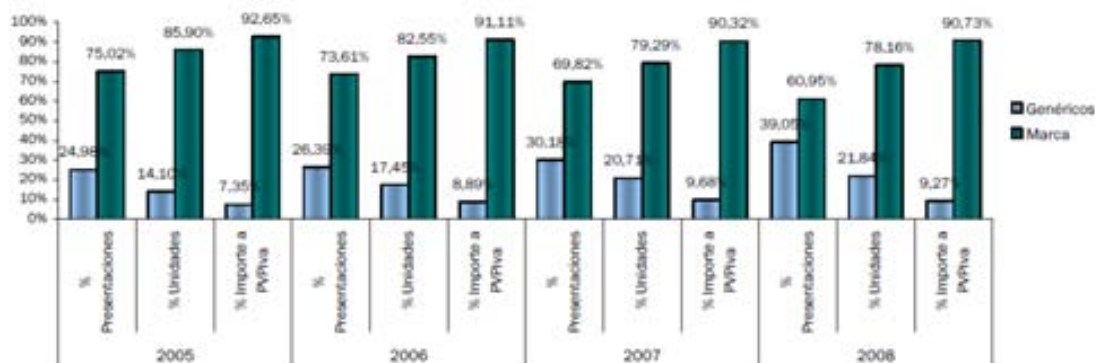
Por otra parte, de los datos de consumo de medicamentos a través de las recetas del SNS durante el año 2011, la cuota de mercado en envases fue del 33.76% y del 14.41% con respecto al importe total de facturación (figuras 6 y 7).

Figura 6: Cuota de mercado de medicamentos genéricos en España (2003-2011)¹⁸⁵

Año	% ENVASES GENERICOS/TOTAL	% IMPORTE GENERICOS/ TOTAL
2004	12,03	6,58
2005	14,10	7,35
2006	16,72	8,54
2007	20,94	9,23
2008	21,28	9,20
2009	23,82	9,38
2010	27,39	10,91
2011	33,76	14,41

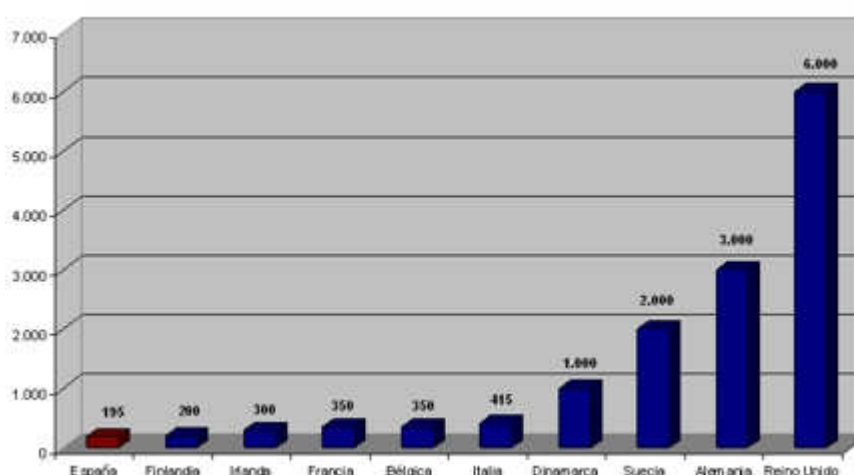
Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Figura 7: Evolución del mercado de medicamentos del SNS desde 2005 al 2008¹⁹¹.



Las últimas cifras del mercado, aportadas por la patronal de los genéricos, indican que estos productos representan el 18% en valor y el 38% en unidades del mercado farmacéutico español¹⁹⁶. Sin embargo, estas cifras siguen lejos de la media europea de consumo de genéricos, que en unidades está en el 60%. En el Reino Unido, el ahorro anual generado por los medicamentos genéricos asciende a 6000 millones de € (figura 8).

Figura 8: Ahorro anual generado por los genéricos en la Unión Europea.



Fuente: EGA (European Generic Medicines Association)¹⁸⁹

Introducción

En las diferentes encuestas realizadas sobre los genéricos, los resultados indican, en general, una menor confianza con respecto a los medicamentos innovadores.

En la encuesta de Casado-Buendía y col.¹⁹⁷, de los pacientes que habían estado previamente en tratamiento con un innovador, el 29% rechazaba las recomendaciones de su médico a cambiar a un genérico.

En una encuesta realizada en 2007 a 495 médicos, el 43.2% no creía que tuvieran la misma utilidad terapéutica, y un 52% confiaba más en el innovador¹⁹⁰. En la misma encuesta realizada a pacientes, un 69.5% conocían qué era un genérico, un 76.5% lo aceptaba, pero un 10.3% prefería el innovador.

En la encuesta de Honrubia-Alujer y col.¹⁹⁸ realizada el mismo año, en los pacientes que se les explicaba las características de los genéricos, el 90.8% de los pacientes aceptarían el cambio a un genérico en lugar del innovador, si éste último no estaba disponible en la farmacia. La aceptación era mayor al iniciar el tratamiento que cuando ya se había iniciado el tratamiento con el innovador. Asimismo, la aceptación del genérico era inversamente proporcional a la edad del paciente.

Una encuesta reciente realizada en España sobre una población de 3055 habitantes, el 87.8% presentaba confianza en los medicamentos genéricos y un 89.2% los consumía habitual u ocasionalmente¹⁹⁹. Entre los resultados de esta encuesta destacaban:

- un 34.1% habitualmente pedía un medicamento genérico, un 28.7% lo que le recomendara el farmacéutico, un 14.6% dependía del medicamento que se tratara, un 13.8% habitualmente solicitaba un medicamento innovador y un 6.4% alternaba.
- al 79% de los encuestados, se les había recomendado algún genérico a través de médicos, farmacéuticos, familiares y/o amigos.
- ante el cambio de tratamiento a medicamento genérico, el 88.5% aseguraba que no habían sufrido confusión o equivocación en el cambio.

No obstante, un 7.6% de los encuestados sí que había sufrido alguna confusión y/o equivocación.

- el 69.9% afirmaba que con una receta de principio activo y bajo el asesoramiento farmacéutico, no les importaría cambiar el medicamento innovador por un genérico. Sin embargo, un 26.9% no estaba a favor del cambio.

- un 78.8% de los encuestados opinaba que los genéricos permiten a los ciudadanos tener un mayor acceso a los medicamentos, aunque un 13.3% no creía que supusiera alguna mejora.

3. Utilización de genéricos en epilepsia

3.1 FAE genéricos: diferencias con otros genéricos

La disponibilidad de un medicamento genérico depende principalmente de la pérdida de la patente del medicamento innovador. Los FAE no son una excepción, por lo que en los últimos años se han comenzado a comercializarse genéricos de fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, VPA, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina y topiramato.

La mayoría de fármacos presentan amplios márgenes terapéuticos, por lo que las diferencias que se puedan dar entre los medicamentos innovadores y genéricos pueden pasar inadvertidas en la mayor parte de los casos. No obstante, en el caso concreto de los FAE se trata de una situación especial (tabla 3) ^{174, 175, 200-203}.

- a. la mayor parte de los FAE presentan un margen terapéutico estrecho, por lo que fácilmente pueden dar lugar a toxicidades o fracasos terapéuticos. Se considera que un fármaco presenta margen terapéutico estrecho si hay una diferencia menor de 2 veces entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima eficaz. Las comparaciones de la media de bioequivalencia no es suficiente para asegurar bioequivalencia en los fármacos de margen terapéutico estrecho¹⁷⁴.
- b. cinética no-lineal: se produce cuando la absorción, distribución o eliminación varía con la dosis, por lo que no se pueden extrapolar las concentraciones obtenidas a diferentes dosis o pautas. En el caso de las diferencias permitidas con los medicamentos genéricos, puede dar lugar a acumulación o pérdida de eficacia por problemas de cinética no-lineal.
- c. la baja solubilidad de algunos de ellos dificulta predecir sus concentraciones plasmáticas, así como su eficacia. La velocidad y el grado de absorción pueden ser diferentes cuando el tamaño de partículas o excipientes de una especialidad genérica son diferentes al producto innovador.

d. múltiples interacciones: la mayor parte de los FAE presentan interacciones (inducción, inhibición, desplazamiento de unión a proteínas plasmáticas) entre sí o con el resto de la medicación del paciente. Este factor también influye en la dificultad de predicción de las concentraciones plasmáticas.

Tabla 3: Características farmacocinéticas de los FAE que sugieren potencial riesgo asociado a la sustitución a genérico²⁰¹

FAE	Margen terapéutico estrecho	Farmacocinética no lineal	Baja solubilidad en agua	Interacciones con FAE
Carbamazepina	Sí	No	Sí	Sí
Gabapentina	No	No	No	No
Lamotrigina	No	No	Sí	Sí
Fenitoína	Sí	Sí	Sí	Sí
Topiramato	No	No	Sí	Sí
Valproico	Sí	Sí	No	Sí

e. los estudios de bioequivalencia pueden no ser extrapolables al resto de pacientes^{174, 188, 200}. La inclusión de voluntarios sanos en los estudios de bioequivalencia ha sido criticado por diversos autores, ya que se asume que la bioequivalencia en esta población equivale a la bioequivalencia en toda la población y a comparable eficacia y tolerabilidad en los pacientes, siendo esta asunción cuestionable por:

- administraciones múltiples: los estudios de bioequivalencia se realizan en estudios de dosis única, lo que difiere de la práctica clínica habitual. Las concentraciones en el estado de equilibrio generalmente son más elevadas que las alcanzadas en dosis única. Asimismo, interviene las diferentes formas de metabolización, así como la acumulación de metabolitos.

- elevada variabilidad intra en interindividual.

- diferentes comorbilidades: los pacientes presentan diferentes comorbilidades, y sin embargo, los estudios de bioequivalencia se realizan en voluntarios sanos²⁰⁴.

- polimedicación: especialmente con los FAE.

- edades extremas (niños y edad avanzada): estas poblaciones suelen presentar diferencias farmacocinéticas y/o farmacodinámicas diferentes a la población adulta.

Por todas estas razones, el diseño de los estudios de bioequivalencia no reproduce de forma fiel a la práctica clínica habitual.

- f. la repercusión clínica de diferencias en la bioequivalencia entre los fármacos: las consecuencias de los fracasos terapéuticos y/o toxicidades de los FAE tienen mayores implicaciones que el resto de fármacos (aparición de crisis convulsivas, pérdida de trabajo, permisos de conducir,...).

Todo esto da lugar a que los intervalos permitidos en la definición de biodisponibilidad aceptables para el resto de fármacos, puedan considerarse demasiado amplios para los FAE.

3.2 Posibles inconvenientes de los FAE genéricos

En la bibliografía se describen múltiples experiencias de diferencias en los FAE genéricos desde su aparición^{205, 206}.

En general no disponemos de estudios controlados que permitan obtener conclusiones sobre la relación beneficio/riesgo o coste/beneficio de la sustitución de FAE innovadores por genéricos, o de genéricos entre sí.

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de la bibliografía publicada sobre los FAE genéricos corresponden a encuestas realizadas tanto a médicos como a pacientes²⁰⁷⁻²¹⁷, casos o series de casos que describen situaciones de descompensaciones en el control de crisis (fenitoína^{207, 214, 218, 219}, carbamazepina^{202, 207, 214, 220-224}, VPA^{207, 214, 225, 226}, fenobarbital²²⁷, primidona²²⁸, lamotrigina²²⁹⁻²³¹, levetiracetam²³²⁻²³⁵) o con la aparición de efectos adversos al cambiar al medicamento genérico (fenitoína²³⁶, carbamazepina^{223, 237}, VPA^{195, 238-244}, lamotrigina²⁴⁵), así como más recientemente, también son numerosos los

artículos que hacen referencia a las posibles implicaciones del uso de FAE genéricos^{43, 179, 184, 186, 188, 202, 219, 230, 234, 246-253}.

a. Encuestas

Muchas opiniones derivan de encuestas realizadas tanto a médicos como a pacientes. En general, la tasa de respuestas a las encuestas es baja y principalmente alertan sobre el empeoramiento de las crisis al cambiar a genéricos. Probablemente, las experiencias negativas son la razón que lleva a participar en dichas encuestas, lo que pone en cuestión el valor de los resultados.

En una de las primeras encuestas, realizada por Guberman y col.²⁰⁸ en el año 2000 a 81 pacientes canadienses, el 14% reportó problemas al cambiar a un FAE genérico.

Posteriormente en 2004, Wilner y col.²⁰⁹ realizaron una encuesta en la que participaron 301 neurólogos de EEUU, sobre la apreciación de diferencias en la prescripción de FAE genéricos. Un 67.8% de los neurólogos respondieron que habían observado un incremento en la aparición de crisis comiciales y un 56% en la aparición de efectos adversos cuando se cambiaba de un medicamento innovador a un genérico. Estas diferencias también se observaban cuando se cambiaba de un genérico a otro genérico. Asimismo, en la misma encuesta también se reportó un aumento en consultas telefónicas, visitas en consultas y Servicios de Urgencias, así como, ingresos hospitalarios como consecuencia del cambio a genérico. El 81.6% de los neurólogos estaba en desacuerdo con los estándares de biodisponibilidad aprobados por la FDA, así como el 90.2% no aprobaba la sustitución a un genérico por el farmacéutico sin la consulta a su médico prescriptor. Los autores concluyeron que el potencial ahorro con el uso de FAE genéricos puede ser sobrepasado por los potenciales costes médicos adicionales, visitas extras y hospitalizaciones.

Un año posterior, Goodwin y col.²¹⁰ realizaron otra encuesta a 1835 pacientes epilépticos en Reino Unido. De los que se les había cambiado el FAE innovador a

genérico, o entre genéricos, el 32% habían presentado alguna visita a urgencias o algún efecto adverso.

En el mismo año, Haskins y col.²¹¹ realizaron una encuesta telefónica multinacional a 974 pacientes y 435 médicos, en la que el 23% de los pacientes relacionaba la aparición de crisis con la sustitución a un genérico y el 27% de los médicos habían tratado pacientes que se habían descompensado tras el cambio. En dicha encuesta, el 58% de los pacientes se sentían incómodos con la sustitución a un FAE genérico.

Posteriormente, Kramer y col.²¹² publicaron una encuesta electrónica realizada a 480 médicos (incluidos neurólogos) en Alemania, Austria y Suiza. Los autores hacían mención que casi la mitad de los médicos (49.2%) reportó problemas al cambiar un FAE innovador a un genérico, y un 43.6% consideraba que los criterios de bioequivalencia eran inapropiados.

En el mismo año, Makus y col.²¹³ publicaron una encuesta en Canadá realizada a farmacéuticos, neurólogos y médicos de otras especialidades, en la que preguntaban sobre los posibles efectos adversos al cambiar a lamotrigina genérica. De los 130 médicos participantes (de un total de 544 a los que se les solicitó información), casi la mitad (47%) no especificaba en sus prescripciones que no se cambiara a un genérico. Sin embargo, el 5% reportó información de 9 pacientes a los que fue necesario volver a prescribir el fármaco innovador (por aumento en la frecuencia de crisis o aparición de efectos adversos). Los 71 farmacéuticos participantes aportaron 14 casos que tuvieron que volver de nuevo a lamotrigina innovadora. En 11 casos, la pérdida de control de crisis fue la principal causa para volver al innovador, mientras que un paciente fue debido a la aparición de ansiedad, cambios de humor y mareos. En 8 casos, el control de las crisis se recuperó tras la reinstauración de lamotrigina innovadora.

Posteriormente, Berg y col.²¹⁴ realizaron una encuesta a 150 médicos sobre la sustitución a FAE genéricos. En dicha encuesta se reportaron un total de 50 pacientes controlados previamente con FAE innovadores (15 con fenitoína, 14

con VPA, 7 con carbamazepina, 8 con gabapentina y 8 con zonisamida), que presentaron pérdida de control de las crisis o incremento en su frecuencia tras el cambio a un genérico. En un número limitado de pacientes (26) se les realizó niveles plasmáticos, observándose una disminución entre un 20-40% de las concentraciones plasmáticas del FAE. Entre las consecuencias de las descompensaciones se describió pérdidas del permiso de conducir así como puestos de trabajo.

Más recientemente, en la encuesta realizada por McAuley y col.²¹⁵, en la que participaron pacientes epilépticos y farmacéuticos comunitarios, de los 82 pacientes participantes, el 96% consideró que el cambiar entre diferentes presentaciones de FAE podía incrementar la presencia de crisis o los efectos adversos y el 46% habían presentado problemas al cambiar la presentación del FAE. De los 112 farmacéuticos participantes, el 87% también consideraba un riesgo el cambio de presentación, y el 51% tenía conocimiento de que algún paciente había presentado problemas.

Resultados similares se obtuvieron en la encuesta realizada en EEUU por Papsdorf y col.²¹⁶ a 356 pacientes con epilepsia. Un 27.8% de los pacientes creían que la descompensación clínica era resultado directo del cambio de un FAE innovador a un genérico, un 33.7% reportó efectos adversos con el cambio y hasta el 31.2% de los pacientes tuvo que cambiar de nuevo al innovador.

Otro problema relacionado con los FAE genéricos, es la disponibilidad de diferentes formulaciones genéricas de un mismo FAE. En una encuesta telefónica en la que participaron 20 farmacias de Kansas City, se localizaron 187 presentaciones diferentes de FAE fabricados por 16 laboratorios distintos²¹⁷. Esta encuesta ilustra la dificultad de asegurar al paciente que recibirá el mismo FAE genérico.

b. Casos o series de casos: eficacia

La literatura recoge un amplio número de casos de pacientes controlados que experimentaron crisis o efectos adversos después de la sustitución por genéricos.

Introducción

En la década de los 70, Koch y Allen²⁰² presentaron el caso de una paciente que presentó incremento en el número de crisis debido a la disminución de los niveles de carbamazepina tras cambiar al genérico.

En los años 80, Pedersen y Dam²⁰² describieron un caso de un adolescente de 16 años, estable con Tegretol® que presentó convulsiones al cambiar a carbamazepina genérica, y Sachdeo y Belendiuk²²⁰ otros 3 casos con pérdida del control de crisis con el genérico de carbamazepina que mejoraron tras el cambio de nuevo a Tegretol®. Posteriormente, Hartley y col.²⁵⁴ reportaron en 2 pacientes la aparición de crisis a los 3-7 días tras el cambio a carbamazepina genérica. Welty y col.²²² publicaron otros 2 casos de aparición de crisis por disminución de los niveles de carbamazepina tras el cambio de Tegretol® a genérico. Un año más tarde, Jain y col.²²⁴ comprobaron que 26 de 131 casos de fallo terapéutico con carbamazepina estaban asociados con el cambio a un genérico y que posteriormente se normalizaron tras reinstaurar de nuevo el innovador.

Rosenbaum y col.²⁰⁵ reportaron una disminución del 30% en las concentraciones de fenitoína en 10 pacientes que se les cambió de la formulación innovadora a la genérica.

Burkhardt y col.²¹⁸ realizaron un pequeño estudio farmacocinético en 8 pacientes que presentaron incrementos de crisis tras el cambio a fenitoína genérica. Las concentraciones de fenitoína, al igual que en la publicación de Rosenbaum, eran casi un 30% inferiores con el genérico (antes del cambio 17 mcg/mL, después del cambio 12 mcg/mL), y se normalizaron una vez volvieron de nuevo al innovador (18 mcg/mL).

En 2008, Nielsen y col.²³¹ recogieron varios pacientes en Dinamarca que presentaron efectos adversos cuando se les cambió a lamotrigina genérica. Un paciente presentó una caída, con fractura de cráneo y un hematoma epidural a consecuencia de la toxicidad por niveles elevados durante el tratamiento con el genérico. Otro paciente presentó *status epilepticus* debido a niveles disminuidos

durante el genérico y un tercer paciente presentó ataxia en la primera hora tras la administración del genérico (Cmax mayor).

Recientemente también se dispone de casos de fracasos terapéuticos con FAE más novedosos como levetiracetam. Armstrong y col.²⁵⁵ describieron una serie de 4 casos de presencia de crisis tras el cambio de Keppra® a levetiracetam genérico, todos ellos libres de crisis previamente.

c. Casos o series de casos: efectos adversos

Asimismo, también se localizan en la literatura diversos casos de pacientes que experimentaron efectos adversos tras el cambio a un FAE genérico.

Gilman y col.²²³ reportaron los casos de 2 niños de 6 años de edad que presentaron toxicidad con carbamazepina genérica debido a un incremento del Cmax (22% y 41%). Los 2 casos fueron reversibles tras el cambio a Tegretol®, sin embargo, uno de ellos requirió de hospitalización durante el cambio.

Di Bonaventura y col.²³⁷ publicaron un caso de una paciente de 20 años en tratamiento con Tegretol®, con niveles de carbamazepina dentro de la normalidad (40 mcmol/L, margen terapéutico 13-50 mcmol/L). Su médico de primaria le cambió a carbamazepina genérica a la misma dosis, tras lo cual a las 48 h presentó un síndrome atáxico, nistagmus, alteración en la marcha, disartria y un síndrome confusional y sus niveles plasmáticos de carbamazepina se incrementaron a 140 mcmol/L (más de 3 veces superiores).

Sabroe y Sabers²⁴⁵ reportaron el caso de un paciente que desarrolló un síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos (fiebre elevada, malestar, faringitis, mialgias y artralgias) tras 8 semanas del cambio de Lamictal® a lamotrigina genérica, a pesar de mantener concentraciones similares. Tras el cambio se cuantificó una impureza que no estaba presente en la formulación de Lamictal®, por lo que se relacionó como la causante de dicho síndrome.

d. Estudios observacionales

Varios autores reconocen la falta de estudios controlados sobre las consecuencias de la sustitución de innovadores a genéricos en el tratamiento de la epilepsia²⁵⁶.

Uno de los primeros estudios fue el realizado por Christopher y col.²⁵⁷ con un escaso número de pacientes (10 carbamazepina innovadora Tegretol® y 10 carbamazepina genérica), no encontrándose diferencias.

Debido al cambio obligatorio a genéricos en Ontario (Canadá), Andermann y col.²²⁹ evaluaron el impacto de la sustitución a genérico de VPA, lamotrigina y clobazam en 1354 pacientes. Los autores reportaron una mayor incidencia de cambio de nuevo al innovador en el caso de los FAE (VPA, lamotrigina, clobazam) comparados con los no-FAE (una estatina (simvastatina) y 2 antidepresivos (fluoxetina y citalopram)). Los pacientes en tratamiento con VPA (20.9%) y clobazam (20.7%) experimentaron una mayor tasa de cambio, seguido de los pacientes en tratamiento con lamotrigina. Asimismo, en el mismo estudio, durante el periodo de uso del genérico se observó un incremento del 6.2% en la dosis de lamotrigina ($p < 0.0001$), así como en el n° de prescripciones tanto de FAE como de otros fármacos ($p < 0.0001$) para mantener la misma eficacia.

En un estudio similar realizado sobre la base de datos canadiense de consumo de fármacos durante el periodo 1998-2006, Lelorier y col.²³⁶ también observaron una mayor tasa de cambio al innovador en los FAE (44.1% clobazam, 30.9% gabapentina, 27.5% lamotrigina y 20.8% carbamazepina) con respecto a los no-FAE (9.1% fosinopril, 8.2% simvastatina y 7.7% carvedilol) (HR: 2.461 (IC: 1.930-3.136, $p < 0.0001$)). Asimismo, los autores compararon el consumo de recursos sanitarios por persona y año durante 2 años en periodos en los que se utilizaba lamotrigina genérica con respecto a los que se usaba lamotrigina innovadora. Los autores observaron que el coste económico por persona y año (número de visitas y estancia hospitalaria) era significativamente mayor durante el tiempo que se utilizó el genérico.

Duh y col.²⁵⁸ realizaron una comparativa de 16781 pacientes con genéricos de FAE antiguos (previos al 2000), 3667 pacientes con genéricos de FAE nuevos (posteriores al 2000) y 9806 pacientes usuarios de no-FAE. En dicho estudio se observó que los pacientes que recibieron genéricos de FAE antiguos presentaron una mayor tasa de cambio frente a los genéricos de FAE nuevos (19.2% vs. 14.7%) y éstos a su vez superiores a los usuarios de no-FAE (7.8%).

En un estudio que se incluyeron 260 pacientes en tratamiento con levetiracetam. el 42.9% de los pacientes tuvo que cambiar de nuevo al innovador por incremento de las crisis o efectos adversos²³³. Sin embargo, cuando se analizaron otros factores, se observó que el incremento de crisis con levetiracetam genérico estaba asociado a la politerapia (RR: 3.225, IC: 1.512-6.880, $p < 0.05$).

En la bibliografía se describen un número limitado de estudios casos-control que investigan la utilización de recursos sanitarios en pacientes con epilepsia tras el cambio a FAE genérico. El primero es el estudio realizado por Zachry y col.²⁵⁹ con una base de datos de consumo de recursos sanitarios norteamericana en población epiléptica de 12 a 64 años. En dicho estudio, los pacientes que habían requerido ambulancias o visitas a urgencias, tenían una OR 81% mayor (11.3% vs. 6.2%) de haber tenido alguna sustitución (innovador a genérico, genérico a innovador o genérico a genérico) en algún FAE en los 6 meses previos. Un segundo estudio fue el realizado por Rascati y col.²⁶⁰ a través de la base de datos de PharMetrics que representa a 55 millones de pacientes de diversas áreas de EEUU. De la cohorte de 37567 pacientes epilépticos, al final analizaron 991 casos (pacientes con evento epiléptico agudo sin eventos previos en los 6 meses anteriores) y 2973 controles. En el análisis de regresión logística, los autores encontraron que la sustitución del FAE era predictivo del evento epiléptico (OR 1.51 (IC95%:1.17-1.96)). Un tercer estudio fue el de Hansen y col.²⁶¹ en el que se observó una asociación entre el cambio de presentación de FAE (innovador/genérico) con tratamiento urgente de eventos relacionados con la epilepsia (OR 1.57 (IC:1.17-2.10)).

Un estudio posterior fue el realizado por Devine y col.²⁶², que incluía 2949 casos (exacerbación de la epilepsia) y 8847 controles. En dicho estudio no se pudo relacionar la exacerbación de la epilepsia con el cambio a un bioequivalente genérico una vez ajustados los factores confusores. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Gagne y col.²⁶³ en el que se analizó a 1762 pacientes con exacerbación de crisis de una base de datos sanitaria de Canadá durante el periodo 1997-2005.

En el estudio del uso de FAE genéricos y utilización de recursos en EEUU realizado por Labiner y col.²⁶⁴ se observó que los periodos de uso de FAE genéricos se asociaron a un incremento de utilización de fármacos (+13%), hospitalizaciones (+31%), estancia hospitalaria (+33%), y visitas (+17%), comparados con los periodos de uso de los innovadores. Asimismo, en el mismo estudio, se realizó distinción entre los FAE clásicos (primidona, carbamazepina y fenitoína) y los FAE nuevos (gabapentina, zonisamida). Mientras que el 29% de los usuarios de FAE clásicos volvía de nuevo al innovador, sólo el 10.9% de los usuarios de FAE nuevos cambiaba al innovador.

e. Meta-análisis.

Hasta el momento, sólo existe publicado un meta-análisis sobre la utilización de FAE genéricos realizado por Kesselheim y col.²²⁹. En dicho meta-análisis se incluyeron 9 estudios aleatorizados (3 con fenitoína^{206, 265, 266}, 5 con carbamazepina^{254, 267-270} y 1 con VPA²⁷¹), todos ellos realizados entre los años 1986-1997. Entre todos los estudios se incluyeron 251 pacientes, siendo el realizado por Vadney y Kraushaar²⁷¹ (comentado posteriormente en el apartado de estudios con VPA) el que incluyó un mayor número de pacientes (64). En ninguno de ellos se encontró diferencias en eficacia al comparar el innovador con el genérico.

En algunos países, en los cuales es obligatorio la prescripción de genéricos, se han detectado mayores diferencias en los medicamentos genéricos antiepilépticos que con el resto de genéricos (antidepresivos, hipolipemiantes,...)^{229, 236}. En algunas ocasiones, estas diferencias pueden ser obviadas mediante el incremento

de dosis para mantener niveles terapéuticos similares^{229, 236}. No obstante, en otras ocasiones, las consecuencias clínicas son graves, describiéndose un aumento de pacientes no controlados tras el cambio de su terapéutica con un FAE genérico^{214, 218}.

En la mayoría de casos y estudios publicados, no se hace referencia a los niveles del FAE. A finales de 1998, la FDA aprobó fenitoína Mylan® como genérico de Dilantin Kapseals® por demostrar que la ratio Cmax del 92% y del AUC del 97%, cumplía los criterios de bioequivalencia de la FDA²¹⁸. Tras el cambio mandatorio a genérico, se observó que ciertos pacientes incrementaron sus crisis. Durante un periodo de 5 meses, 11 pacientes requirieron hospitalización o visita a Urgencias. Diez de estos 11 pacientes, se les había sustituido Dilantin® por el medicamento genérico. A pesar de que sus dosis no se habían modificado, sus concentraciones plasmáticas de fenitoína tanto total como libre habían disminuido un 30% (total: 17.7±5.3 mg/L vs. 12.5 ±2.7 mg/L, p=0.01; libre: 2.4±0.5 mg/L vs. 1.6±0.3 mg/L, p=0.001). Esta diferencia se produjo debido a que la presencia de alimentos afectó a la biodisponibilidad del producto genérico, reduciéndose un 13% comparado con Dilantin®.

En el caso concreto de la epilepsia, los potenciales ahorros farmacéuticos de los genéricos pueden disminuirse o ser superados con creces por sus consecuencias clínicas descritas anteriormente²⁰².

En algunas ocasiones, el paciente puede tener la inquietud de que con el medicamento genérico pueda tener peor control de su enfermedad^{175, 202}.

En otras ocasiones, la diferente apariencia (forma, color) e incluso el nombre entre el medicamento innovador y el genérico, hace que los pacientes interpreten que se ha realizado algún cambio en su tratamiento habitual, y puede generar ansiedad, confusión y desconfianza, produciéndose ocasionalmente disminución de la adherencia, errores o duplicidad terapéutica^{174, 179, 184, 210, 249, 272}. Esto es particularmente un problema en pacientes con deterioro cognitivo, frecuente en epilepsia.

Otro punto importante es la perdurabilidad de cada una de las formulaciones genéricas. Este punto es fundamental, ya que los tratamientos en epilepsia son prolongados y no sería adecuado tener que volver a cambiar debido a que se ha retirado o se ha dejado de fabricar una presentación genérica²⁴⁹. Los contratos de producción de las compañías farmacéuticas son por 2, 5 ó 10 años, periodos claramente insuficientes para el tratamiento de la epilepsia. Cuando el contrato expira, el fabricante puede dejar de fabricarlo, por lo que el paciente tendría que cambiar de nuevo a otra especialidad farmacéutica, con la posibilidad de variaciones en su equivalencia terapéutica. Actualmente, el número de presentaciones de genéricos ha disminuido en los últimos años (ver 2.6 Confianza en los genéricos).

Las recomendaciones de las principales sociedades científicas son diversas. Algunas de ellas utilizan como argumento que los estudios de bioequivalencia de los fármacos, incluidos los FAE, se incluyen únicamente voluntarios sanos y, con ello se evitan determinados factores que podrían afectar a las propiedades farmacocinéticas (enfermedades concomitantes, diferencias en el metabolismo, interacciones, dieta,...)^{170, 174, 200, 212}.

La *American Association of Neurology* (AAN) considera que el límite fijado por la FDA es demasiado amplio en el caso de los FAE, considerando que estos criterios deberían ser revisados^{170, 174, 184, 246}. La AAN se posicionó en 2006, oponiéndose a la sustitución de FAE sin la aprobación del médico prescriptor²⁷³. La postura de la AAN se basa en la discrepancia entre la FDA y la percepción de los médicos y pacientes.

El *British National Formulary* indica que no existen diferencias clínicamente relevantes en la bioequivalencia en los comprimidos de fenitoína, aunque recomienda mantener la misma marca en algunos pacientes²⁷⁴. Sin embargo, en el caso de carbamazepina refiere que sí existen diferencias en bioequivalencia entre las diferentes presentaciones, y en el resto de FAE no hace comentarios.

El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) muestra una reserva total sobre los genéricos para el tratamiento de la epilepsia, ya que la evidencia disponible es insuficiente para recomendaciones generales^{187, 275}.

La *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) de la *British Epilepsy Association* hace recomendaciones de los FAE genéricos en base a 3 categorías²⁷⁶:

- Categoría 1: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona. Se recomienda mantener siempre la misma presentación.
- Categoría 2: VPA, lamotrigina, perampanel, retigabina, rufinamida, clobazam, clonazepam, oxcarbazepina, eslicarbazepina, zonisamida y topiramato. El continuar con la misma presentación debe basarse en el juicio clínico, y debe consultarse con el paciente en base a la frecuencia de crisis y al historial de tratamiento.
- Categoría 3: levetiracetam, lacosamida, tiagabina, gabapentina, pregabalina, etosuximida y vigabatrina. Se recomienda continuar con la misma presentación para evitar ansiedad, riesgo de confusión y errores.

La guía escocesa (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, SIGN) señala que las formulaciones genéricas e innovadoras de los FAE no son intercambiables²⁷⁷.

La *Italian Ligue Against Epilepsy* considera que no existen suficientes ensayos clínicos controlados, aleatorizados, diseñados con la potencia suficiente para llegar a una conclusión sobre la eficacia y la relación beneficio-riesgo de los FAE genéricos, sin embargo, contempla la posibilidad de utilizar un FAE genérico al inicio, ya sea en monoterapia o en asociación, manteniendo siempre el producto del mismo laboratorio farmacéutico^{170, 278}.

La posición de la *Epilepsy Society of Australia* indica que los pacientes con epilepsia deben tener el asesoramiento de su médico antes de cambiar de presentación de FAE²⁷⁹.

En nuestro país, el Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN) recomienda no realizar cambios en pacientes controlados y grupos de riesgo, y no permitir sustituciones de FAE en las oficinas de farmacia sin consentimiento del paciente y del médico responsable²⁸⁰.

Aunque los grupos de expertos y las sociedades de neurología y epilepsia de diversos países favorecen el uso de FAE genéricos, algunos de ellos realizan una serie de puntualizaciones²⁴⁹:

- Se debe diferenciar entre la utilización de FAE para el tratamiento de epilepsia y para otras enfermedades (indicación antipsicótica, migraña), en las que la variación en la bioequivalencia no tiene consecuencias clínicas tan graves.
- Los FAE genéricos pueden ser una opción válida para el inicio de un tratamiento en monoterapia en un paciente recién diagnosticado, como cambio a otra monoterapia alternativa o cuando se introduce como fármaco coadyuvante.
- Los pacientes con epilepsia deben ser tratados siempre con el mismo fármaco, sea genérico o no, por lo que sería fundamental que se aseguren contratos de perdurabilidad en el mercado.
- No se deben realizar sustituciones en aquellos pacientes que permanezcan libres de crisis con la única excusa de un ahorro monetario, ya que puede suponer complicaciones clínicas graves.
- Sólo el médico que habitualmente sigue al enfermo debe estar autorizado a hacer el cambio a un genérico y el paciente debe estar informado de este cambio, así como de las consecuencias que pueden generar.

La revisión de Bialer y Midha²⁸¹, ya hace distinción entre los términos prescribibilidad e intercambiabilidad. Prescribibilidad se refiere a la situación en la que un paciente es tratado por primera vez con un fármaco, ya sea innovador o genérico, mientras que la intercambiabilidad sería el cambio de un innovador a un producto bioequivalente (genérico) o viceversa, o el cambio de un genérico a otro genérico.

3.3 Experiencias con VPA genérico

VPA como FAE de estrecho margen terapéutico y con múltiples interacciones, presenta las dificultades de la sustitución a un genérico (tabla 3). Al igual que el resto de FAE, las experiencias que se disponen en la utilización del genérico son encuestas^{207, 214} realizadas tanto a pacientes como a médicos, series de casos y estudios tanto en indicación como antiepiléptico así como antipsicótico (tabla 4).

a. Encuestas

En 1996 Crawford y col.²⁰⁷ realizaron una encuesta en el Reino Unido a 2285 pacientes con epilepsia, en tratamiento con VPA (39.2%), carbamazepina (37.8%) o fenitoína (32.6%). Un total de 1333 pacientes respondieron a la encuesta, de los cuales 251 pacientes (18.7%) habían cambiado de laboratorio fabricante del FAE. De los 100 pacientes en tratamiento con VPA que cambiaron de presentación, 30 presentaron problemas (13 confirmados, 12 no probados, 5 seguimiento incompleto). Entre los problemas confirmados había 9 efectos adversos, 3 incrementos de la frecuencia de crisis y 1 descompensación en un paciente libre de crisis en los 12 meses previos. Los autores concluyeron que si una población de 360000 pacientes epilépticos sufrieran un cambio en su tratamiento con FAE, aproximadamente 39000 pacientes presentarían problemas confirmados, con el incremento de costes asociado.

Más recientemente, Berg y col.²¹⁴ realizaron una encuesta a 150 médicos sobre la sustitución a FAE genéricos. En dicha encuesta se reportaron un total de 50 pacientes controlados previamente con FAE innovadores (14 con VPA), que presentaron pérdida de control de las crisis o incremento en su frecuencia tras el cambio a un genérico. En 8 pacientes que se les realizó niveles plasmáticos de VPA, se observó una disminución del 34% de las concentraciones de VPA tras el cambio del innovador al genérico. Entre las consecuencias de las descompensaciones se describieron pérdidas del permiso de conducir así como puestos de trabajo.

b. Casos clínicos en epilepsia

A finales de los 80, se publicó el primer caso de descompensación tras el cambio de VPA innovador a genérico²²⁵. Posteriormente, Dhanaraj²²⁶ publicó 2 casos clínicos con mioclonías y crisis tónico-clónicas generalizadas en tratamiento con VPA genérico. Tras el cambio al innovador, la frecuencia de las crisis disminuyó de 2-6 /semana y 1/semana, a 2/mes y 1/mes respectivamente. Asimismo se observó incremento de las concentraciones de VPA en ambos pacientes tras el cambio al innovador.

c. Estudios en epilepsia

Hasta el momento, el único estudio aleatorizado comparando un FAE innovador con un genérico es el estudio de Vadney y Kraushaar²⁷¹. En dicho estudio abierto, con 64 pacientes con epilepsia y retraso mental, tras 4 semanas con VPA innovador (Depakene®), se cambió a genérico (Valproic Acid USP®) durante otras 4 semanas, no observándose diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de las crisis ni en las concentraciones séricas²⁷¹. Sin embargo, los autores concluyeron que el cambio a genérico resultó en un ahorro de 94.23\$ a 7.39\$ (por cada 100 cápsulas de 100 mg).

En el mismo año, Cranor y col.²⁸² publicaron otro estudio con 46 pacientes con epilepsia y retraso mental, en el que el cambio de VPA innovador a genérico fue efectivo en 41 pacientes (89%). No se observaron diferencias en las crisis ni en los efectos adversos, sin embargo se observó una disminución del 56% en los costes directos de VPA.

Andermann y col.²²⁹ analizaron la frecuencia de cambio (“switchback”) de genérico a innovador en diferentes fármacos a partir de la base de datos de prescripción de fármacos de Ontario (Canadá). Los fármacos analizados fueron Depakene® (VPA), Frisium® (clobazam), Lamictal® (lamotrigina), una estatina y 2 inhibidores de recaptación de serotonina. Tras la revisión de 1354 pacientes durante los años 2002 y 2006, se observó que la mayor proporción de pacientes que tuvieron que cambiar al medicamento innovador correspondían al grupo de VPA y clobazam (20%) tanto en monoterapia como en politerapia, seguido de

lamotrigina (13%), mientras que en la estatina era del 1.5% y en los inhibidores de la recaptación de serotonina 1.9-2.9%.

Recientemente, Erickson y col.²³⁴ publicaron un estudio en el que analizaron pacientes con epilepsia de la base de datos Medicare con intercambios entre FAE innovador a genérico. Los autores incluyeron 399 pacientes con cambio de VPA genérico a innovador y el mismo número de pacientes sin cambios en el VPA innovador. Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias en cambios en la terapia (OR: 1.02 (0.88-1.42)), ni en resultados clínicos (visitas a urgencias u hospitalizaciones) (OR: 0.84 (0.66-1.06)), por lo que los autores sugirieron que puede realizarse el cambio de innovador a genérico de VPA sin incrementar recursos sanitarios ni cambios en la terapia antiepiléptica.

d. Estudios en otras indicaciones

De la misma forma, VPA tiene un uso importante en psiquiatría como estabilizante del humor, existiendo un mayor número de publicaciones que estudian el uso de VPA genérico en esta indicación. Debido a que se trata de otra indicación con mecanismo de acción diferente, sólo haremos mención a otras posibles diferencias (efectos adversos y consumo de recursos sanitarios) entre ambas presentaciones. Entre las diferencias en los efectos adversos destaca una mayor frecuencia de alteraciones gastrointestinales²³⁸⁻²⁴³, 3 casos de aparición de síntomas depresivos¹⁹⁵ y un caso de trombocitopenia²⁴¹. Asimismo, en el estudio que se incluyó un mayor número de pacientes (9260 pacientes) se observó una mayor estancia hospitalaria y un mayor número de reingresos al utilizar VPA genérico²⁴⁴. Sin embargo, en el estudio de Iqbal y col.²⁸³ que incluía a 4624 pacientes bipolares, no se observaron diferencias en las tasas de hospitalización ni en la estancia hospitalaria entre la utilización de VPA innovador y genérico.

Por todo ello, es necesario la realización de estudios comparativos entre FAE innovadores con respecto a su genérico, que avalen la “intercambiabilidad” de estos medicamentos.

Tabla 4: Estudios sobre la sustitución y/o comparación de VPA innovador y genérico (parte Adaptada de González de Dios y col.¹⁸⁸, Wassef y col.²⁴⁴ y Desmarais y col.²⁸⁴).

Autor y Año	Diseño	Comparación	Resultados
MacDonald 1987 ²²⁵	Caso clínico	Cambio de VPA innovador a genérico	Descompensación de crisis
Crawford 1996 ²⁰²	Encuesta a 1333 pacientes epilépticos de 48 consultorios de familia que habían cambiado a formulaciones genéricas	Fenitoína, carbamazepina y VPA. No grupo control	VPA: 13% con problemas especificados (incluida descompensación), 12% con problemas no especificados, 70% sin problemas
Vadney 1997 ²⁷¹	Estudio aleatorizado abierto de sustitución (4+4 semanas) en 64 pacientes	Cambio de VPA innovador a genérico	Sin diferencias en niveles y en el control de las crisis
Cranor 1997 ²⁸²	Estudio 46 pacientes con retraso mental y epilepsia	Cambio de VPA innovador a genérico	Efectivo en 89%
Sherr y Kelly 1998 ²³⁸	Estudio prospectivo abierto 47 pacientes	Cambio de VPA innovador a genérico	14 pacientes con efectos adversos gastrointestinales
Sherwood Brown 1998 ²³⁹	Caso clínico	Cambio de VPA innovador a genérico	Efectos adversos gastrointestinales
Zarate 1999 ²⁴⁰	Estudio aleatorizado ciego 300 pacientes	150 VPA innovador 150 VPA genérico	Grupo innovador: menos efectos gastrointestinales, náuseas o vómitos, dispepsia, menor discontinuación
Levine 2000 ²⁴¹	Caso clínico	Cambio de VPA innovador a genérico	Trombocitopenia y efectos adversos gastrointestinales
Schwartz 2000 ²⁴²	Estudio con 28 pacientes	Cambio de VPA innovador a genérico	Efectos adversos gastrointestinales
Wagner 2000 ²⁴³	Estudio con 98 pacientes	Cambio de VPA innovador a genérico	Efectos adversos gastrointestinales en 4 pacientes
Dhanaraj 2004 ²²⁶	2 casos clínicos con retraso mental y epilepsia	Cambio de VPA genérico a innovador	Incremento niveles y disminución de crisis
Wassef 2005 ²⁴⁴	Estudio prospectivo 6 años en 9260 pacientes	VPA innovador vs. genérico	Mayor estancia hospitalaria, mayor nº de reingresos, mayor intolerancia. Menor efectividad
Andermann 2007 ²²⁹	Estudio 2017 pacientes ambulatorios	Cambio de VPA innovador a genérico	20.9% tuvo que volver a innovador
Iqbal 2007 ²⁸³	Estudio comparativo 4624 + 588 pacientes bipolares	VPA innovador vs. genérico	No diferencias en hospitalización y estancia hospitalaria

Autor y Año	Diseño	Comparación	Resultados
Berg 2008 ²¹⁴	Encuesta a 150 médicos sobre pérdida de control de crisis	50 pacientes con FAE (14 VPA) se relacionó por el cambio de VPA innovador a genérico	8 pacientes con niveles pre y post (disminución 34% niveles) (34 perdieron permiso conducir, 1 pérdida trabajo)
Margolese 2010 ¹⁹⁵	3 casos clínicos	Cambio de VPA innovador a genérico	Síntomas depresivos
Erickson 2011 ²³⁴	Estudio retrospectivo con FAE (lamotrigina, fenitoína y VPA)	399 pacientes con VPA	No cambios en la utilización de FAE ni hospitalizaciones

En blanco: estudios y casos en epilepsia

En azul: encuestas realizadas a pacientes y/o médicos

En verde: estudios y casos en psiquiatría

II. Objetivos y justificación



Objetivos

Debido a la necesidad de la contención del gasto farmacéutico, una de las recomendaciones de las Administraciones Sanitarias es la utilización de medicamentos genéricos. La principal particularidad de estos medicamentos es su menor coste (debido al ahorro en investigación), sin embargo, en ocasiones, pueden presentar una serie de potenciales desventajas como son diferentes características fisicoquímicas, que pueden dar lugar a efectos negativos ya sea en su eficacia o a su perfil de efectos adversos.

Un medicamento genérico ha tenido que demostrar una equivalencia terapéutica con respecto a su medicamento innovador, mediante la realización de estudios de bioequivalencia en un número limitado de voluntarios sanos. Sin embargo, estos resultados pueden no ser extrapolables al resto de pacientes, con administraciones múltiples, diferentes comorbilidades, así como polimedición y edades extremas (niños y edad avanzada)²⁸⁵. Estas pequeñas variaciones permitidas con respecto al medicamento innovador, así como diferencias en los excipientes y/o presencia de impurezas, pueden dar lugar a problemas de eficacia y efectos adversos. VPA presenta un margen terapéutico estrecho, por lo que los intervalos permitidos en la definición de biodisponibilidad aceptables para el resto de fármacos, podrían ser considerados demasiado amplios para los FAE genéricos.

La problemática de realizar estudios comparativos adecuados (doble-ciego, aleatorizados), ya sea por falta de investigador (medicamento innovador o medicamento genérico), así como la falta de ética de realizar un cambio en un tratamiento antiepiléptico en un paciente controlado (riesgo de efectos indeseables, incremento de la inquietud del paciente, incomodidad por parte del médico prescriptor), da lugar a una dificultad de asegurar que ambos medicamento sean intercambiables.

Por todo ello, es necesario la realización de estudios comparativos entre FAE genéricos con respecto a su innovador, que avalen la “intercambiabilidad” de estos medicamentos.

Hasta el momento se han realizado pocos estudios aleatorizados controlados que comparen los FAE genéricos con los FAE innovadores²²⁹. Con respecto a VPA sólo se ha publicado un estudio aleatorizado, realizado por una administración pública, que incluía 64 pacientes, sin encontrar diferencias en el número de crisis²⁷¹. Todo ello, contribuye a la ausencia de estudios comparativos adecuados y la dificultad de asegurar que ambos medicamentos sean intercambiables.

1. Primer objetivo

Comparar las concentraciones plasmáticas de VPA en los pacientes tratados con VPA IV genérico frente a su innovador.

En los estudios de bioequivalencia, los fármacos demuestran una equivalencia en parámetros cinéticos (C_{max} y AUC) entre el fármaco innovador y el genérico. Estos estudios se realizan en un número reducido de voluntarios sanos, en dosis única, y sin la administración de fármacos concomitantes, situaciones muy alejadas de las condiciones habituales de uso. Los estudios de bioequivalencia pueden ser no extrapolables al resto de pacientes debido a:

- administraciones múltiples: las concentraciones en el estado de equilibrio generalmente son más elevadas que las alcanzadas en dosis única en voluntarios sanos. Asimismo, intervienen diferentes formas de metabolización, así como la acumulación de metabolitos que pueden afectar a la efectividad, como a los efectos adversos.
- elevada variabilidad interindividual: VPA es un fármaco que presenta variabilidades en su distribución y eliminación que puede no observarse en un número reducido de voluntarios sanos.
- comorbilidades: en los estudios de bioequivalencia sólo participan voluntarios sanos que no presentan comorbilidades que puedan afectar a la farmacocinética, efectividad y efectos adversos.
- polimedicación: en la práctica habitual los pacientes en tratamiento antiepiléptico suelen estar en tratamiento con más de un FAE, así como tratamiento para otras patologías. Estos fármacos pueden provocar interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que pueden afectar a las concentraciones, efectividad y efectos adversos.

En el presente estudio se comparan las concentraciones de VPA en pacientes en tratamiento con Ácido valproico G.E.S. EFG® IV (“genérico”) frente a pacientes en tratamiento con Depakine® IV (“innovador” o “de marca”) en la práctica clínica habitual. Para ello se evalúan también diversos factores que puedan afectar a dichas concentraciones (dosificación, terapia concomitante, alteraciones fisiopatológicas,...).

2. Segundo objetivo

Comparar la respuesta clínica de VPA en pacientes en tratamiento con VPA IV genérico frente a su innovador.

En los estudios de bioequivalencia, se considera que dos especialidades son bioequivalentes en base a las concentraciones plasmáticas. Generalmente se acepta que a concentraciones plasmáticas iguales de un mismo principio activo se obtienen efectos farmacológicos iguales. Sin embargo, no se dispone de datos reales que confirmen esta extrapolación en los FAE en la práctica clínica habitual.

En el presente estudio se compara la respuesta clínica de VPA en los pacientes en tratamiento con Ácido valproico G.E.S. EFG® IV (“genérico”) frente a los pacientes en tratamiento con Depakine® IV (“innovador” o “de marca”) en las condiciones habituales de uso, fuera de las condiciones ideales de los estudios de bioequivalencia.

3. Tercer objetivo

Comparar los efectos adversos de VPA en pacientes en tratamiento con VPA IV genérico frente a su innovador.

A pesar de que los medicamentos genéricos hayan demostrado bioequivalencia, pueden presentar una serie de diferencias con el medicamento innovador, entre ellas la formulación y los excipientes que pueden condicionar la incidencia de efectos adversos.

En el presente estudio se compara la aparición de efectos adversos relacionados con la administración de VPA en los pacientes en tratamiento con Ácido valproico G.E.S. EFG® IV (“genérico”) frente a los pacientes en tratamiento con Depakine®

Objetivos

IV (“innovador” o “de marca”) en la práctica clínica habitual. Para ello se evalúan también diversos factores que puedan afectar (dosificación, terapia concomitante, alteraciones fisiopatológicas,...).

4. Cuarto objetivo

Comparar los costes relacionados con el tratamiento con VPA en pacientes en tratamiento con VPA IV genérico frente a su innovador.

La utilización de genéricos presenta como principal aspecto positivo un menor coste, lo que permite reducir el gasto farmacéutico.

En el presente estudio se compara los costes relacionados con la administración de VPA en los pacientes en tratamiento con Ácido valproico G.E.S. EFG® IV (“genérico”) frente a los pacientes en tratamiento con Depakine® IV (“innovador” o “de marca”) en la práctica clínica habitual. Para ello se evalúan los costes directos farmacológicos del uso de VPA IV, así como los costes de todo el tratamiento antiepiléptico y del resto de medicación. Asimismo, también se evalúan otros costes relacionados como la monitorización de niveles plasmáticos de VPA, pruebas diagnósticas y estancia hospitalaria.



1. Ámbito del estudio

Estudio retrospectivo comparativo observacional de cohortes llevado a cabo en el Hospital del Mar de Barcelona, hospital universitario de tercer nivel y con una dotación de 450 camas, 18 de las cuales corresponden a una UCI médico-quirúrgica. Dicho hospital es centro de referencia para un área de aproximadamente 320.000 habitantes.

1.1 Periodo de estudio

Comprendido entre enero de 2003 y diciembre 2010.

1.2 Pacientes

Se revisaron retrospectivamente todos los pacientes en tratamiento con VPA IV con monitorización de niveles plasmáticos. Durante el periodo de estudio, 407 pacientes estuvieron en tratamiento con VPA IV, de los cuales 162 (39.8%) presentaron monitorización de sus niveles plasmáticos.

1.3 Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes descriptivo longitudinal de 8 años de duración.

El estudio consta de 2 periodos:

- 1er periodo: periodo de disponibilidad única de VPA IV innovador (Depakine®): Enero 2003 hasta diciembre 2006 (4 años).
- 2º periodo: periodo de disponibilidad única de VPA IV presentación genérica (Ácido valproico G.E.S. EFG® IV): Enero 2007 a diciembre 2010 (4 años).

La cohorte innovador se definió como los pacientes en tratamiento con VPA IV innovador (Depakine®), con determinación de niveles plasmáticos (periodo 1). La cohorte genérico fueron los pacientes en tratamiento con VPA IV genérico (Acido valproico G.E.S. EFG®) con determinación de niveles plasmáticos (periodo 2).

Como medicamento innovador se utilizó Depakine® 100 mg/mL inyectable. Esta presentación está compuesta por un vial de 400 mg de valproato sódico liofilizado

y una ampolla de API (agua para inyección). El laboratorio fabricante es Sanofi-Aventis S.A. con fecha de autorización de comercialización desde 2/11/1995.

Como presentación genérica se utilizó Ácido valproico G.E.S® inyectable. Esta presentación está compuesta por un vial de 400 mg de valproato sódico liofilizado y una ampolla de API. El laboratorio fabricante es G.E.S (Genéricos Españoles Laboratorio S.A.) con fecha de autorización de comercialización desde Septiembre de 2006.

1.4 Criterios de inclusión

- para poder realizar la comparación de niveles plasmáticos, sólo se incluyeron pacientes que presentaran al menos una determinación plasmática de niveles de VPA durante su tratamiento IV.

1.5 Criterios de exclusión

- menores de 18 años
- tratamiento con VPA por vía oral (para evitar sesgos de biodisponibilidad).
- pacientes en tratamiento concomitante con carbapenémicos por su interacción considerada de mayor gravedad ((ver apartado 1.11 y tabla 2). Los pacientes que presentaron determinaciones de VPA previas a la introducción del carbapenémico se incluyeron hasta el inicio de éste último.

Para la recogida de los datos, se realizó una revisión retrospectiva de los registros médicos de los pacientes (historia clínica).

1.6 Análisis clínico

Características de los pacientes

- demográficas: sexo, edad.
- enfermedad de base: indicación del FAE, enfermedad hepática, hipoalbuminemia, anemia, neutropenia, plaquetopenia.

1.7 Análisis del tratamiento antiepiléptico

Los datos recogidos del tratamiento antiepiléptico fueron:

- dosis VPA (mg/día, mg total), días de tratamiento, motivo de inicio y suspensión del tratamiento IV
- tratamiento antiepiléptico previo, concomitante y posterior
- efectos adversos del VPA

1.8 Análisis de los niveles plasmáticos

Con respecto a la determinación de los niveles plasmáticos se recogió:

- motivo de solicitud de niveles plasmáticos
- valor de la concentración plasmática
- número de determinaciones niveles plasmáticos
- interacciones farmacocinéticas con otros fármacos

1.9 Método de determinación de niveles plasmáticos de VPA

La determinación de los niveles plasmáticos de VPA se realizó mediante la técnica de FPIA con el analizador TDx® (Abbott Laboratories).

1.10 Definiciones

Margen terapéutico de VPA: Se consideraron niveles terapéuticos de VPA entre 50-100 mcg/mL.

Las toxicidades se clasificaron de acuerdo a las Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Versión 4.03: 14 Junio14 2010) (http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf) y de los valores de referencia del Laboratori de Referència de Catalunya (<http://www.lrc.es/>)

- Hepatotoxicidad:
 - Grado 1: ALT < 3 LSN, AST < 3 LSN
 - Grado 2: ALT > 3-5 LSN, AST > 3-5 LSN
 - Grado 3: ALT > 5-20 LSN, AST > 5-20 LSN
 - Grado 4: ALT > 20 LSN, AST > 20 LSNLSN: AST 38 UI/L, ALT 41 UI/L

Material y Método

- Hiperamonemia: amonio > 94 mcg/mL

- Alteración de la coagulación:
 - Grado 1: INR 1-1.5 LSN
 - Grado 2: INR 1.5-2.5 LSN
 - Grado 3: INR > 2.5 LSNLSN: 1.2

- Hipoalbuminemia:
 - Grado 1: albúmina 3 g/dL a LIN
 - Grado 2: albúmina 2 a 3 g/dL
 - Grado 3: albúmina < 2 g/dLLIN: 3.8 g/dL

- Neutropenia:
 - Grado 1: neutrófilos 1500 cel/mcL a LIN
 - Grado 2: neutrófilos 1000 a 1500 cel/mcL
 - Grado 3: neutrófilos 500 a 1000 cel/mcL
 - Grado 4: neutrófilos < 500 cel/mcLLIN: 4000 cel/mcL

- Plaquetopenia:
 - Grado 1: plaquetas 75000 cel/mcL a LIN
 - Grado 2: plaquetas 50000 a 75000 cel/mcL
 - Grado 3: plaquetas 25000 a 50000 cel/mcL
 - Grado 4: plaquetas < 25000 cel/mcLLIN: 150000 cel/mcL

- Anemia:
 - Grado 1: Hb 10 g/dL a LIN
 - Grado 2: Hb 8 a 10 g/dL
 - Grado 3: < 8 g/dLLIN: Hb: 11.8 g/dL

2. Análisis estadístico

2.1 Estadística descriptiva

Como estadística descriptiva se calcularon las frecuencias para las variables categóricas, las medias y los intervalos de confianza para las variables cuantitativas continuas con distribución normal y las medianas y sus intercuantiles para las variables cuantitativas continuas que no presentaron distribución normal.

Para la comparación de medias entre dos muestras independientes se utilizó la prueba T de Student para las variables que siguieron una distribución normal y la prueba no paramétrica de “U” de Mann-Whitney para las variables que no siguieron una distribución normal. Para las variables dicotómicas, se calcularon las proporciones mediante las tablas de contingencia, y a nivel estadístico se utilizó el test de χ^2 y el test exacto de Fischer.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

En el tratamiento estadístico de los datos se utilizó la aplicación estadística *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versión 13.0.

2.2 Análisis de regresión logística binomial

La regresión logística binomial es un modelo que permite predecir la presencia o ausencia de una característica o resultados en función de los valores de un conjunto de variables predictoras. Se trata de un modelo similar a un modelo de regresión lineal, con la diferencia de que se ha adaptado para modelos en los que la variable dependiente es dicotómica. Este modelo permite obtener una función de parámetros que, mediante unos coeficientes, permiten investigar la relación con esta variable dependiente. Los coeficientes de regresión logística se utilizan para estimar la razón de las ventajas (“Odds Ratio” (OR) o razón de odds) de cada variable independiente del modelo.

Previamente al análisis de regresión lineal binaria, se realizó un análisis univariado para identificar las posibles variables que podrían estar relacionadas con la predicción de la presencia de crisis y así incluirlas en el modelo. Las

variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas o una tendencia ($p < 0.15$) se utilizaron para la construcción del modelo. La selección de las variables del modelo se realizó mediante un análisis multivariado y se utilizó como método la inclusión de las variables hacia atrás (“Por pasos hacia atrás”), en el que la inclusión de las variables es secuencial y complementada con la exclusión. Una vez introducidas todas las covariables del modelo, se fueron excluyendo secuencialmente las que no presentaron significación estadística.

2.3 Análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meyer

El análisis de la supervivencia estudia una variable respuesta definida como el periodo de tiempo que tarda en suceder un determinado suceso, sea éste beneficioso o perjudicial. En general, a cualquier tiempo de interés se le denomina tiempo de supervivencia, a pesar de que no represente el tiempo hasta la muerte.

Este análisis presenta una característica que lo diferencia claramente del resto de análisis estadísticos y que consiste en que algunos individuos experimentan el suceso final mientras que otros no. Este hecho conduce a que el tiempo de supervivencia de los sujetos que no lo han experimentado sea desconocido.

La probabilidad de supervivencia se puede estimar de manera no paramétrica en base al tiempo de observación usando el método de Kaplan-Meyer. Este método actualiza la estimación de la función de supervivencia en cada momento en el que aparece el suceso, es decir, calcula la proporción de sucesos que se observan en ese día.

La curva de supervivencia es una representación de la probabilidad de supervivencia acumulada frente al tiempo y es una herramienta que de manera gráfica y visual permite resumir los datos y estimar claramente la media del tiempo que tarda en aparecer el suceso.

2.4 Comparación de curvas de supervivencias. Prueba no paramétrica o prueba del logaritmo del rang o log-rank²

La prueba paramétrica de log-rank² es la más ampliamente utilizada para comparar dos o más curvas de supervivencia. Este modelo calcula para cada tiempo el número de sucesos terminales que se esperará asumiendo que no hay diferencias entre ambos grupos. Se obtiene un valor final que se puede comparar mediante una distribución de χ^2 y permite obtener un valor de p para valorar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las dos curvas.



1. Epidemiología

A través de los listados de medicación del Servicio de Farmacia, se identificaron los pacientes en tratamiento con VPA IV durante el periodo 2003-2010, descartándose los pacientes menores de 18 años. Posteriormente, se seleccionaron aquellos a los que se realizó monitorización de niveles plasmáticos de VPA. A continuación se descartaron los pacientes cuya determinación de niveles de VPA se realizó con tratamiento oral (previa, concomitante o posteriormente al tratamiento IV). Del mismo modo, se descartaron los pacientes que estaban con tratamiento concomitante con carbapenémicos en el momento de la determinación de los niveles (criterio de exclusión). No obstante, sí se incluyeron los pacientes que iniciaron el tratamiento con carbapenémico posteriormente a la determinación de los niveles, dando lugar a motivo de finalización del tratamiento con VPA.

En total se seleccionaron 152 pacientes, 49 de ellos en el periodo 2003-2006 por lo que fueron tratados con VPA Depakine® y 103 pacientes durante el periodo 2007-2010 los cuales fueron tratados con VPA genérico (figuras 9 y 10).

Figura 9: Identificación y selección de los pacientes del estudio

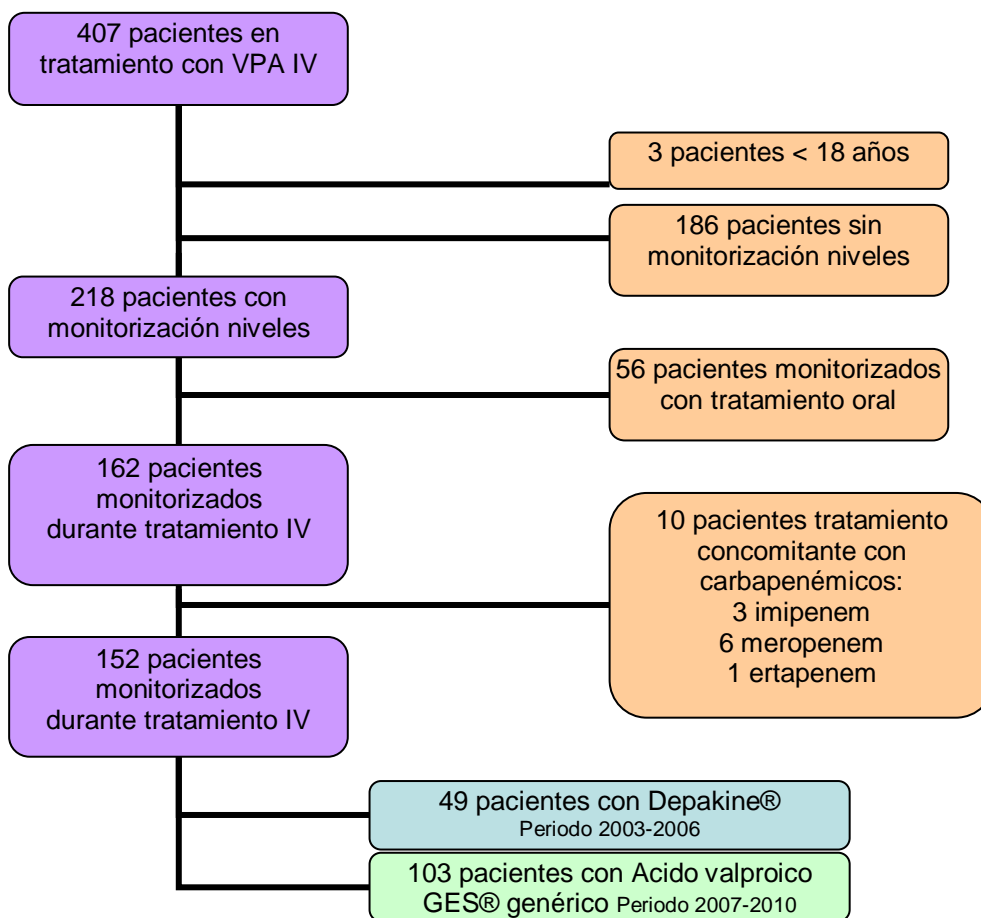
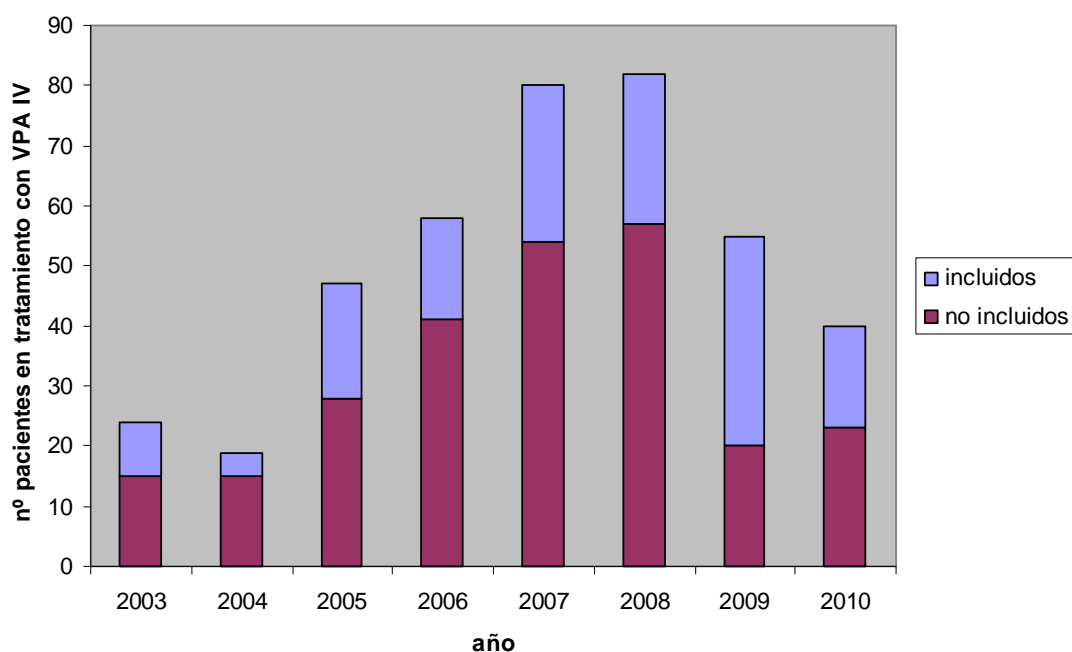


Figura 10: Distribución de los pacientes incluidos en el estudio



1.1 Descripción de la población a estudio

- Sexo:

En ambos grupos, predominaron los hombres, sin encontrarse diferencias.

- Edad:

La mediana de edad de los 2 grupos era superior a los 60 años, siendo aproximadamente la mitad de los pacientes mayores de 65 años.

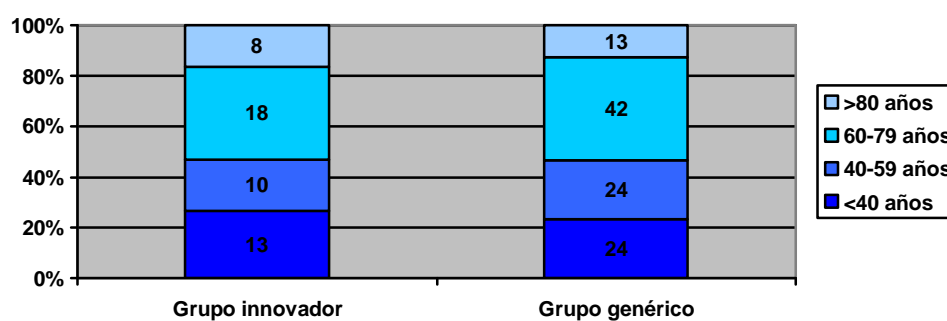
En la tabla 5 se presentan las características demográficas de los pacientes en cada uno de los grupos estudiados.

Tabla 5: Datos demográficos de la población a estudio

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Sexo (hombres)	29 (59.2%)	58 (56.3%)	ns
Edad (años)	65.0 (35.5-77.0)	62.0 (42.0-73.0)	ns
Edad > 65 años	25 (51.0%)	46 (44.7%)	ns

En la figura 11 se representa la distribución de los pacientes según rango de edad en ambos grupos.

Figura 11: Distribución de los pacientes por rango de edad



1.2 Estancia media de los pacientes

La estancia media hospitalaria fue de 24.0 días (IQ1-IQ3: 14.0-50.0) en el grupo innovador y de 29.0 días (IQ1-IQ3: 15.0-50.0) en el grupo genérico, no encontrándose diferencias significativas (tabla 6).

Resultados

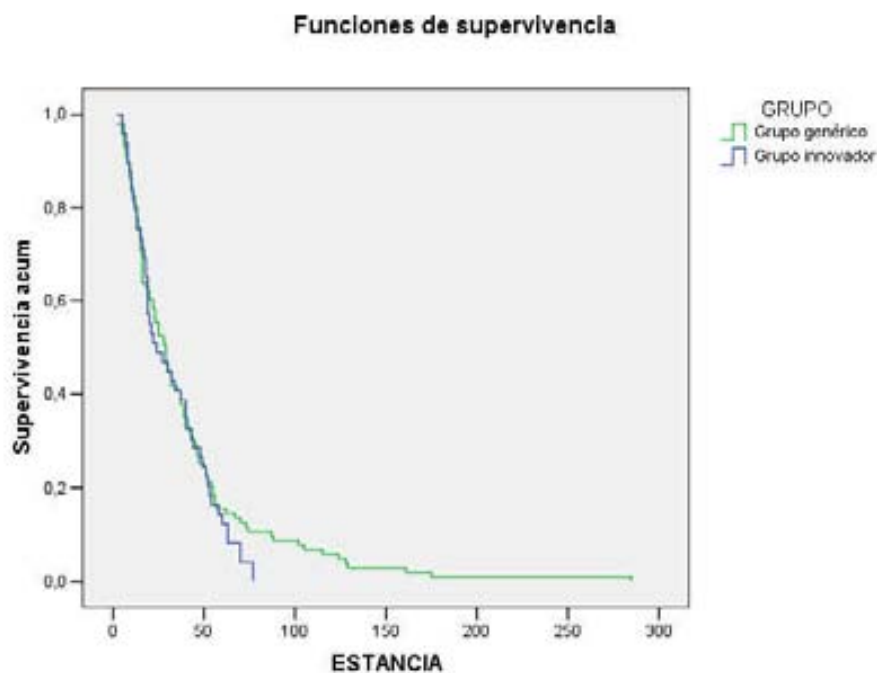
Tabla 6: Descripción de la estancia hospitalaria de los pacientes

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Estancia (días)	24.0 (14.0-50.0)	29.0 (15.0-50.0)	ns
Estancia < 7 días	2 (4.1%)	7 (6.8%)	ns
Estancia > 30 días	23 (46.9%)	48 (46.6%)	ns

Asimismo, tampoco se observaron diferencias en la frecuencia de pacientes con estancia corta (<7 días) como con estancia prolongada (>30 días).

En la figura 12 puede observarse la curva de supervivencia de Kaplan-Meyer para comparar la estancia hospitalaria de ambos grupos. En la comparación de las curvas de supervivencia mediante la prueba no paramétrica de long-rank, tampoco se observó una estancia hospitalaria diferente. La mediana de duración de la estancia hospitalaria en el grupo innovador no fue estadísticamente diferente a la observada en la del grupo genérico. En el grupo innovador, la estancia máxima fue de 77 días, mientras que en el grupo genérico, una paciente presentó una estancia de 285 días.

Figura 12: Curva de supervivencia de Kaplan-Meyer de estancia hospitalaria



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,918	1	,338

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GRUPO.

1.3 Mortalidad

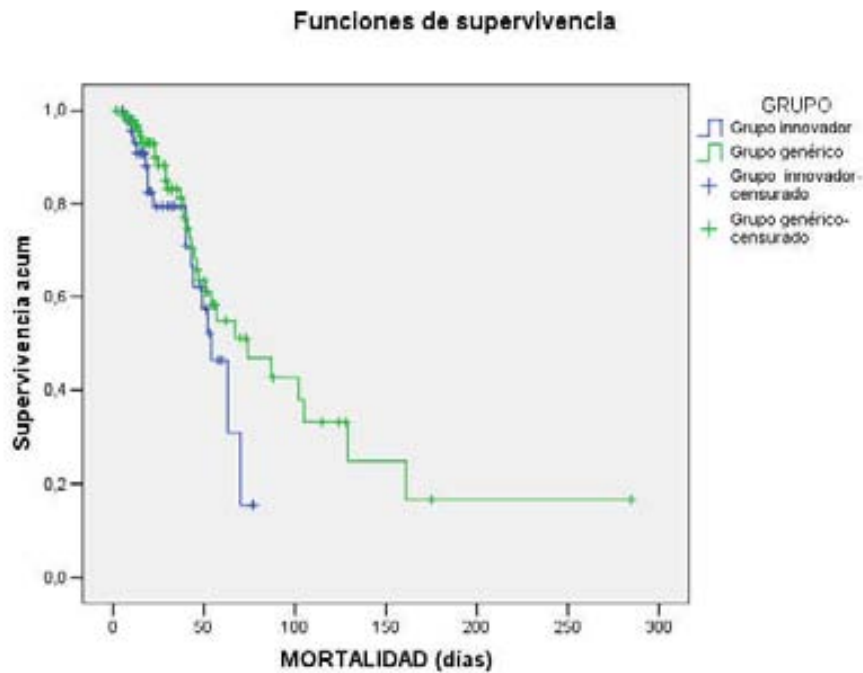
Tanto la mortalidad global, como la mortalidad durante el tratamiento con VPA IV fue superior en el grupo innovador, pero sin encontrarse diferencias significativas (tabla 7 y figura 13).

Tabla 7: Mortalidad de los pacientes

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	P
Total	19 (38.8%)	31 (30.1%)	ns
Durante tratamiento VPA IV	10 (20.4%)	14 (13.6%)	ns

En la figura 13 puede observarse la curva de supervivencia de Kaplan-Meyer para comparar la mortalidad de ambos grupos. En la comparación de las curvas de supervivencia mediante la prueba no paramétrica de long-rank, tampoco se observó diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad.

Figura 13: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de mortalidad



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,838	1	,092

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GRUPO.

1.4 Datos clínicos

La frecuencia de pacientes críticos en el grupo innovador fue ligeramente superior que en el grupo genérico (53.1% vs. 40.8%), así como una mayor frecuencia de pacientes hepatópatas (20.4% vs. 14.6%), sin observarse diferencias significativas. Sin embargo, al comparar la distribución del Índice de comorbilidad de Charlson, prácticamente la mitad de cada grupo presentaba una comorbilidad elevada (Índice Charlson = 2) en ambos grupos (tabla 8).

Tabla 8: Distribución de características basales de los pacientes

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
críticos	26 (53.1%)	42 (40.8%)	ns
hepatópatas	10 (20.4%)	15 (14.6%)	ns
Comorbilidad:			
Charlson = 0	19 (38.8%)	44 (42.7%)	ns
Charlson = 1	3 (6.1%)	9 (8.7%)	
Charlson = 2	27 (55.1%)	50 (48.5%)	

1.5 Causa de la patología epiléptica

La principal causa que originó la patología epiléptica fue de origen vascular en ambos grupos, seguida de infecciones en el grupo innovador y de patología tumoral en el grupo genérico (tabla 9). No obstante, sólo se observaron diferencias significativas en la incidencia de causa infecciosa, siendo el doble en el grupo innovador (20.4% vs. 8.7%, $p=0.042$).

Tabla 9: Distribución de las causas de la patología epiléptica

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
- vascular (AVC, hematomas subdurales, HSA, ictus, aneurismas,...)	11 (22.4%)	23 (22.3%)	ns
- infecciones (meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, toxoplasmosis,...)	10 (20.4%)	9 (8.7%)	$p=0.042$
- tumoral (astrocitomas, meningiomas, glioblastomas, metástasis cerebrales,...)	5 (10.2%)	16 (15.5%)	ns
- traumatismos (TCE, accidentes,...)	7 (14.3%)	9 (8.7%)	ns
- epilepsia previa	6 (12.2%)	11 (10.7%)	ns
- síndrome abstinencia (alcohol, consumo tóxicos,...)	3 (6.1%)	7 (6.8%)	ns
- farmacológico	2 (4.1%)	3 (2.9%)	ns
- abscesos cerebrales, malformaciones	1 (2.0%)	7 (6.8%)	ns
- Intervención quirúrgica: craneotomía	1 (2.0%)	3 (2.9%)	ns
- anoxia cerebral	1 (2.0%)	7 (6.8%)	ns
- leucoencefalopatía	0	2 (1.9%)	ns
- desconocido	2 (4.1%)	6 (5.8%)	ns

1.6 Motivo de tratamiento con VPA IV

El principal motivo de la prescripción de VPA IV fue el tratamiento sintomático de alguna patología epiléptica, siendo mínimo la utilización profiláctica del antiepiléptico (tabla 10).

En ambos grupos se trataron diferentes patologías epilépticas, destacando crisis tónico-clónicas, *status epilepticus* y mioclonías. Sin embargo, aproximadamente en una cuarta parte de los pacientes no constaba la clasificación de la crisis comicial en su historia clínica.

Tabla 10: Motivo prescripción de VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
profilaxis	7 (14.3%)	6 (5.8%)	p = 0.08
tratamiento	42 (85.7%)	97 (94.2%)	ns
- convulsión generalizada	1 (2.0%)	4 (3.9%)	
- tónico-clónicas	8 (16.3%)	15 (14.6%)	
- ausencias	0	5 (4.85%)	
- mioclonías	5 (10.2%)	12 (11.7%)	
- clónicas	0	1 (1.0%)	
- tónicas	1 (2.0%)	3 (2.9%)	
- atónicas	0	1 (1.0%)	
- <i>status epilepticus</i>	5 (10.2%)	18 (17.5%)	
- status parcial complejo	2 (4.1%)	2 (1.9%)	
- status parcial no convulsivo	1 (2.0%)	5 (4.9%)	
- parcial simple	0	1 (1.0%)	
- parcial compleja	0	4 (3.9%)	
- parcial motora	0	3 (2.9%)	
- crisis comicial (no clasificada)	19 (38.8%)	23 (22.3%)	

2. Tratamiento con VPA IV

2.1 Motivo inicio VPA IV

En ambos grupos, la principal causa de inicio del VPA IV fue el paso de la medicación de vía oral a IV. A continuación, la presencia de crisis fue la segunda causa más frecuente en el grupo genérico (22.1%), mientras que la interacción fenitoína-dexametasona lo fue en el grupo innovador (10.2%), encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ambos motivos (tabla 11). De forma anecdótica, hubo algún caso por efecto adverso a fenitoína, así como un paciente con niveles indetectables con VPA por vía oral. De los pacientes cuyo principal motivo de inicio de VPA era la presencia de crisis, los 2 del grupo innovador no estaban en tratamiento con ningún FAE y los del grupo genérico sólo uno estaba en tratamiento con VPA OR, 4 sin tratamiento previo y los 17 restantes con otros FAE.

Tabla 11: Motivo de inicio de VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Paso a vía oral a IV	41 (83.7%)	76 (73.8%)	ns
Presencia de crisis	2 (4.1%)	22 (21.4%)	0.006
Interacción fenitoína-dexametasona	5 (10.2%)	2 (1.9%)	0.023
Efecto adverso a fenitoína ¹	1 (2.0%)	3 (2.9%)	ns
Niveles indetectables con VPA oral	0	1 (1.0%)	ns

* algún paciente presentó más de un motivo

¹ Grupo innovador: Síndrome Stevens-Johnson. Grupo genérico: colestasis, hiponatremia, hipotensión

2.2 Duración tratamiento con VPA IV

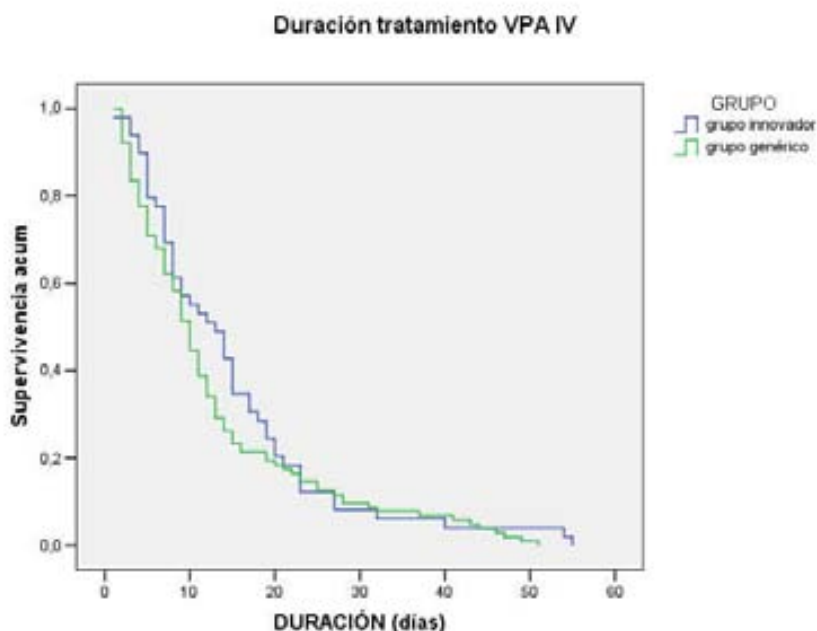
La mediana de duración en el grupo innovador no fue estadísticamente diferente a la observada en el grupo genérico (13.0 vs. 10.0 días). No obstante, se observó una mayor proporción de tratamientos superiores a 14 días en el grupo innovador (42.9% vs. 26.2%, p= 0.043) (tabla 12).

Tabla 12: Duración del tratamiento con VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Duración (días)	13 (7-19.5)	10 (5-15)	ns
Duración > 7 días	34 (69.4%)	64 (62.1%)	ns
Duración > 14 días	21 (42.9%)	27 (26.2%)	p= 0.043
Duración > 28 días	4 (8.2%)	10 (9.7%)	ns
Pacientes con niveles terapéuticos	15.0 (5.0-23.0)	8.0 (4.0-11.5)	p= 0.064
Pacientes sin niveles terapéuticos	11.5 (7.0-17.2)	11.0 (5.0-20.2)	ns

En la figura 14 puede observarse la curva de supervivencia de Kaplan-Meyer que compara el número de días de duración del tratamiento con VPA IV de ambos grupos. En la comparación de las curvas de supervivencia mediante la prueba no paramétrica de long-rank, se observó, en general, que el tiempo hasta la finalización del tratamiento con VPA IV tampoco fue diferente entre el grupo innovador y el grupo genérico.

Figura 14: Curva de supervivencia de Kaplan-Meyer de duración tratamiento VPA IV

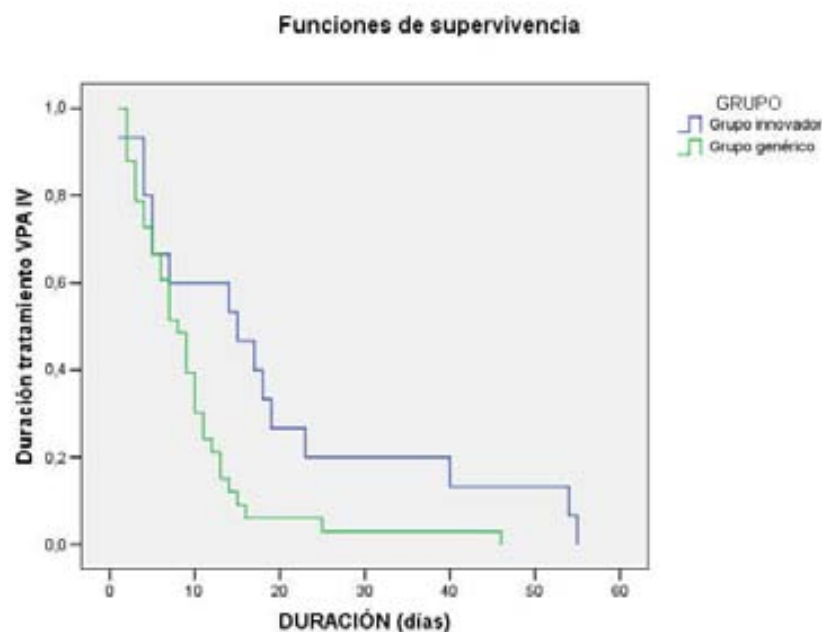


	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.,518	1	,218

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GRUPO.

Sin embargo, cuando se realizó la curva de supervivencia de Kaplan-Meier incluyendo sólo los pacientes que presentaron niveles terapéuticos, la duración de tratamiento con VPA IV fue significativamente superior en el grupo innovador (figura 15).

Figura 15: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de duración tratamiento VPA IV en pacientes con niveles terapéuticos



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,094	1	,014

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GRUPO.

Sin embargo no se observaron diferencias en la duración del tratamiento con VPA IV en el resto de pacientes (niveles infraterapéuticos) (tabla 12).

2.3 Respuesta terapéutica de VPA IV

Al inicio de VPA IV, 4 de cada 10 pacientes presentaban crisis: 19/49 (38.8%) en el grupo innovador y 43/103 (41.7%) en el grupo genérico. Sin embargo, posteriormente, el grupo innovador presentó una tendencia a un mayor control de las crisis que en el grupo genérico (tabla 13).

Tabla 13: Presencia de crisis entre el grupo innovador y el grupo genérico

Todos los pacientes	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Presencia de crisis al inicio del tratamiento con VPA IV	19 (38.8%)	43 (41.7%)	ns
Presencia de crisis al finalizar el tratamiento con VPA IV	8 (16.3%)	32 (31.1%)	p=0.075
Presencia crisis en pacientes en monoterapia	n = 20 0%	n = 51 0%	ns
Presencia crisis concentración terapéutica (>50 mcg/mL)	4/15 (26.7%)	7/33 (21.2%)	ns
Presencia crisis concentración infraterapéutica (<50 mcg/mL)	4/34 (11.8%)	25/70 (35.7%)	p=0.008
Sólo tratamiento	n = 42	n = 97	
Presencia de crisis al inicio del tratamiento con VPA IV	19 (45.2%)	42 (43.3%)	ns
Presencia de crisis al finalizar el tratamiento con VPA IV	8 (19.0%)	32 (33.0%)	p=0.069

Al descartar los pacientes con indicación de profilaxis, se continuó observando una tendencia a mayor presencia de crisis al finalizar el tratamiento con VPA IV en el grupo genérico (sin significación estadística).

Un paciente del grupo genérico presentó crisis a pesar de iniciar tratamiento con VPA como profilaxis, mientras que en el grupo innovador ningún paciente en profilaxis presentó crisis.

Cuando se analizaron las características diferenciales entre los 40 pacientes que presentaron crisis durante el tratamiento con VPA IV, la presencia de polifarmacia antiepiléptica, así como los pacientes que estaban en tratamiento de *status epilepticus*, fueron los 2 factores con significación estadística (tabla 14). Adicionalmente, se observó una tendencia en la variable innovador/genérico.

No se observaron diferencias en la presencia de crisis entre los pacientes que presentaron niveles terapéuticos con los que presentaron niveles infraterapéuticos.

Tabla 14: Factores de riesgo de presencia de crisis durante el tratamiento con VPA IV

	Presencia de crisis	p
Tipo de crisis: Parcial/generalizada	5/18 (27.8%) vs. 35/86 (28.9%)	ns
Grupo: Innovador/genérico	8/49 (16.3%) vs. 32/103 (31.1%)	p= 0.075
Sexo: Masculino/femenino	22/87 (25.3%) vs. 18/65 (27.7%)	ns
Comorbilidad: Charlson 0 / 1 ó 2	21/63 (33.3%) vs. 19/89 (21.3%)	p= 0.134
Polifarmacia antiepiléptica: Sí/no	40/81 (49.4%) vs. 0/71 (0%)	p<0.001
Crítico: Sí/no	17/68 (25.5%) vs. 23/84 (27.4%)	ns
Nivel terapéutico: Sí/no	11/48 (22.9%) vs. 29/104 (27.9%)	ns
Infección SNC: Sí/no	5/19 (26.3%) vs. 35/121 (26.3%)	ns
Tumor SNC: Sí/no	6/21 (28.6%) vs. 34/131 (25.9%)	ns
Tratamiento <i>status epilepticus</i> : Sí/no	13/23 (56.2%) vs. 27/129 (20.9%)	p= 0.001
Dosis < 1200 mg/día: Sí/no	6/28 (21.4%) vs. 34/124 (27.4%)	ns

En el proceso de creación del modelo se incluyó el conjunto de las variables grupo innovador/genérico, comorbilidad, polifarmacia antiepiléptica y tratamiento de *status epilepticus*. Finalmente, la única variable incluida y considerada como factor de riesgo independiente de presencia de crisis fue la indicación de *status epilepticus* (figura 16).

Resultados

Figura 16: Resultados obtenidos en el modelo de regresión lineal con coeficiente de los modelos.

Variables en la ecuación

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: fac_status.

		Variables en la ecuación					I.C. 95,0% para EXP(B)		
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1	fac_status(1)	1,592	,473	11,319	1	,001	4,911	1,943	12,412
	Constante	-1,329	,216	37,715	1	,000	,265		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: fac_status.

De acuerdo al modelo obtenido, el riesgo de presentar crisis durante el tratamiento con VPA IV es 4.9 veces superior en los pacientes con indicación de *status epilepticus* frente a los pacientes con otras patologías epilépticas.

2.4 Motivo finalización VPA IV

En el grupo innovador se observó una mayor proporción de pacientes que finalizaron el tratamiento con VPA IV por terapia secuencial a VPA vía oral (71.4% vs. 48.5%, $p=0.009$), así como un tratamiento con VPA IV más prolongado en este grupo de pacientes (13.0 vs. 7.0 días, $p=0.018$). Sin embargo, en el grupo genérico se observó un mayor nº de pacientes que finalizaron el tratamiento con VPA IV debido al inicio de tratamiento con un carbapenémico (2.0% vs. 15.5%, $p=0.013$) (tabla 15).

En el grupo innovador ningún paciente tuvo que finalizar el tratamiento con VPA IV por efectos adversos, mientras que en el grupo genérico casi un 15% (15/103) finalizaron el tratamiento por dicho motivo. Entre los principales efectos adversos que motivaron la finalización del tratamiento con VPA IV en el grupo genérico destacaron 4 problemas de coagulación, 3 hiperamonemias, 2 hepatotoxicidades, 1 encefalopatía, 1 síndrome extrapiramidal, 1 síndrome Stevens-Johnson, 2 SIADH/hiponatremia y 1 plaquetopenia.

Tres pacientes del grupo innovador finalizaron el tratamiento con VPA IV por no control de las crisis (todos ellos con niveles infraterapéuticos de VPA (1 en tratamiento concomitante con fenitoína y persistencia de mioclonías, y 2 con problemas de coagulación asociados)).

Tabla 15: Motivos de finalización de VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Cambio a vía oral	35 (71.4%)	50 (48.5%)	p= 0.009
- duración tratamiento VPA IV	13.0 (6.0-20.0)	7.0 (3.0-7.25)	p= 0.018
Exitus	10 (20.4%)	14 (13.6%)	ns
- duración tratamiento VPA IV	11.5 (7.75-23.0)	12 (8.75-24.5)	ns
Inicio tratamiento carbapenémico	1 (2.0%)	16 (15.5%)	p= 0.013
- duración tratamiento VPA IV	17	14.5 (7.2-26.5)	ns
Efectos adverso	0	15 (14.6%)	
- duración tratamiento VPA IV	-	7.0 (5.0-12.0)	
Niveles disminuidos	2 (4.1%)	4 (3.9%)	ns
- duración tratamiento VPA IV	11.0 (5.0-17.0)	10.5 (4.75-35.0)	ns
No control de crisis	0	3 (2.9%)	ns
No presencia de crisis	0	3 (2.9%)	ns
Fuga	1 (2.0%)	0	ns

* algún paciente presentó más de un motivo

3. Terapia antiepiléptica

3.1 Terapia antiepiléptica concomitante al tratamiento con VPA IV

En el grupo genérico se observó una mayor proporción de pacientes sin tratamiento antiepiléptico concomitante (monoterapia con VPA) (40.8% vs. 49.5%) sin significación estadística (figura 17 y tabla 16).

En cuanto al nº de FAE recibidos concomitantemente al VPA IV fue similar en ambos grupos (0.82 vs.0.80).

Figura 17: Distribución del número de FAE recibidos concomitantemente al tratamiento con VPA IV

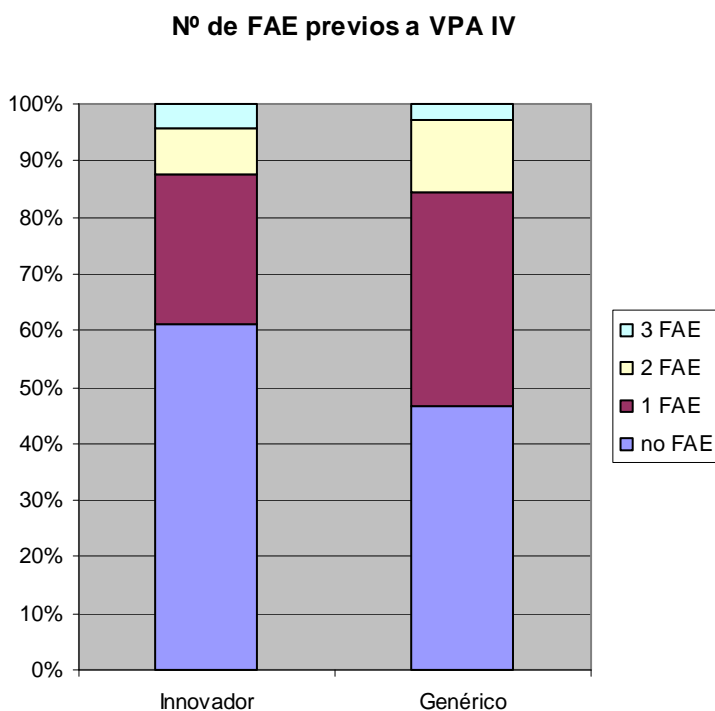


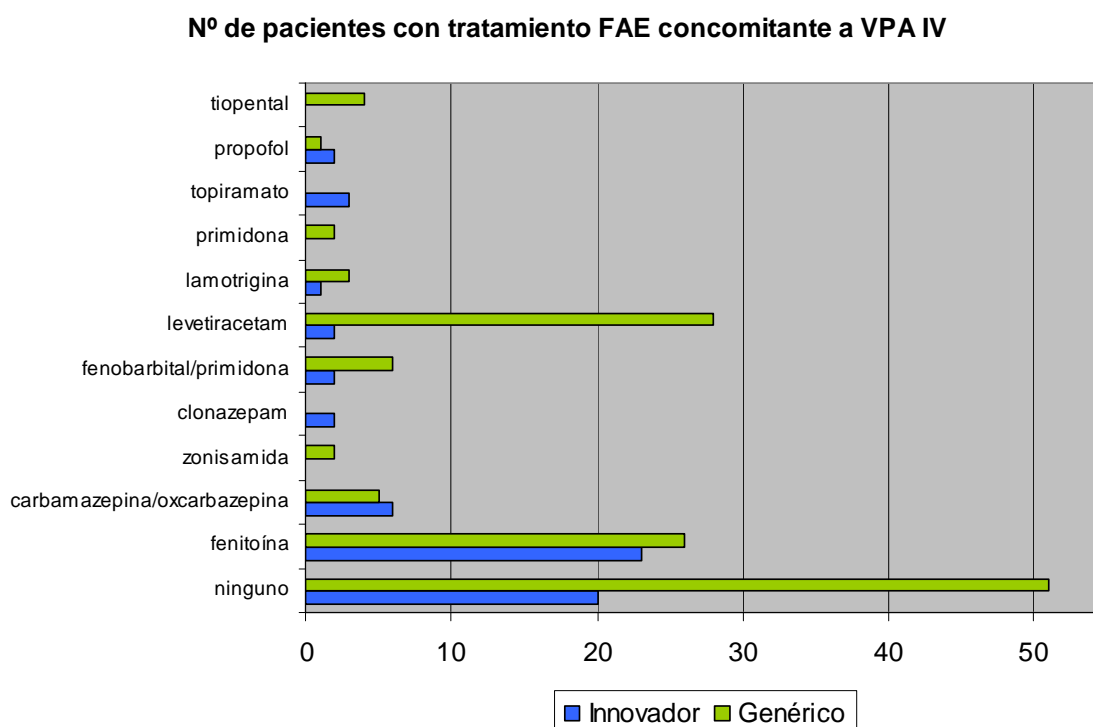
Tabla 16: Número de FAE concomitantes al tratamiento con VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
No FAE concomitante	20 (40.8%)	51 (49.5%)	ns
Nº FAE concomitantes	1 (1-2)	1 (1-2)	ns
1 FAE concomitante	21 (42.9%)	31 (30.1%)	
2 FAE concomitante	7 (14.3%)	14 (13.6%)	
3 FAE concomitante	0	5 (4.9%)	
4 FAE concomitante	0	2 (1.9%)	
5 FAE concomitante	1 (2.0%)	0	

* de los pacientes con FAE concomitantes

Se observó una mayor proporción de pacientes tratados concomitantemente con fenitoína (46.9% vs. 25.2%, $p= 0.007$), clonazepam (4.1% vs. 0%, $p=0.039$) y topiramato (6.1% vs. 0%, $p= 0.011$) en el grupo innovador. Sin embargo, la utilización concomitante con levetiracetam fue superior en el grupo genérico (4.1% vs. 27.2%, $p<0.001$) (figura 18 y tabla 17).

Figura 18: Distribución de los diferentes FAE recibidos concomitantemente con VPA IV



* más de un paciente presentaba tratamiento concomitante con múltiples FAE

Tabla 17: Comparativa del tratamiento antiepiléptico concomitante al tratamiento con VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
fenitoína	23 (46.9%)	26 (25.2%)	p=0.007
carbamazepina/oxcarbazepina	6 (12.2%)	5 (4.9%)	ns
levetiracetam	2 (4.1%)	28 (27.2%)	p<0.001
fenobarbital/primidona	2 (4.1%)	8 (7.8%)	ns
zonisamida	0	2 (1.9%)	ns
clonazepam	2 (4.1%)	0	p=0.039
lamotrigina	1 (2.0%)	3 (2.9%)	ns
topiramato	2 (4.1%)	0	p=0.039
propofol	2 (4.1%)	1 (1.0%)	ns
tiopental	0	4 (3.9%)	ns

* más de un paciente presentaba tratamiento concomitante con múltiples FAE

3.2 Terapia antiepiléptica post tratamiento con VPA IV

En los pacientes que no fueron exitos durante el tratamiento con VPA IV, una mayor proporción de pacientes realizaron terapia secuencial con VPA oral en el grupo innovador (69.4% vs. 51.5%, p=0.037), mientras que el grupo genérico se observó una mayor proporción de terapia posterior con levetiracetam (4.1% vs. 26.2%, p = 0.001) (tabla 18).

Tabla 18: Distribución de los diferentes antiepilépticos recibidos post tratamiento con VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
VPA oral	34 (69.4%)	53 (51.5%)	p=0.037
fenitoína	12 (24.5%)	25 (24.3%)	ns
carbamazepina/oxcarbazepina	3 (6.1%)	3 (2.9%)	ns
levetiracetam	2 (4.1%)	27 (26.2%)	p=0.001
fenobarbital/primidona	1 (2.0%)	3 (2.9%)	ns
zonisamida	0	2 (1.9%)	ns
lamotrigina	1 (2.0%)	2 (1.9%)	ns
topiramato	1 (2.0%)	0	ns
ninguno	1 (2.0%)	3 (2.9%)	ns

* más de un paciente presentaba tratamiento posterior con múltiples FAE

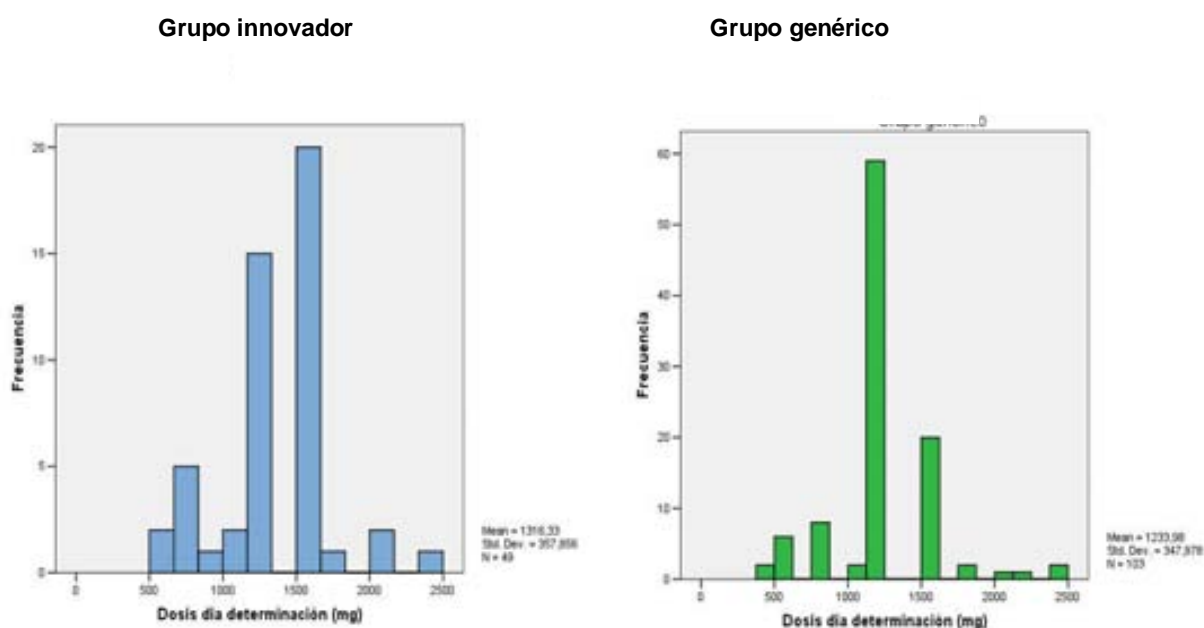
4. Dosificación de VPA IV

En ambos grupos, la dosis media de VPA IV administrada el día de la determinación de los niveles era de 1200 mg/día. Sin embargo, se observó una proporción superior de pacientes con dosis superiores a los 1200 mg/día el día de determinación de niveles de VPA en el grupo innovador (48.98% vs. 25.24%) (tabla 19 y figuras 19-20).

Tabla 19: Análisis de las dosis de VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Dosis VPA día determinación niveles (mg/día)	1200 (1200-1500)	1200 (1200-1500)	ns
- Dosis < 1200 mg/día	10 (20.41%)	18 (17.47%)	ns
- Dosis > 1200 mg/día	24 (48.98%)	26 (25.24%)	p=0.004
Dosis posterior determinación niveles (mg/día)	1500 (1200-1650)	1200 (1200-1600)	p=0.026
- Dosis < 1200 mg/día	2 (4.08%)	13 (12.62%)	ns
- Dosis > 1200 mg/día	31 (63.26%)	42 (40.78%)	p=0.015
Dosis acumulada VPA (mg)	16800 (8400-28050)	12000 (6200-19600)	p=0.075

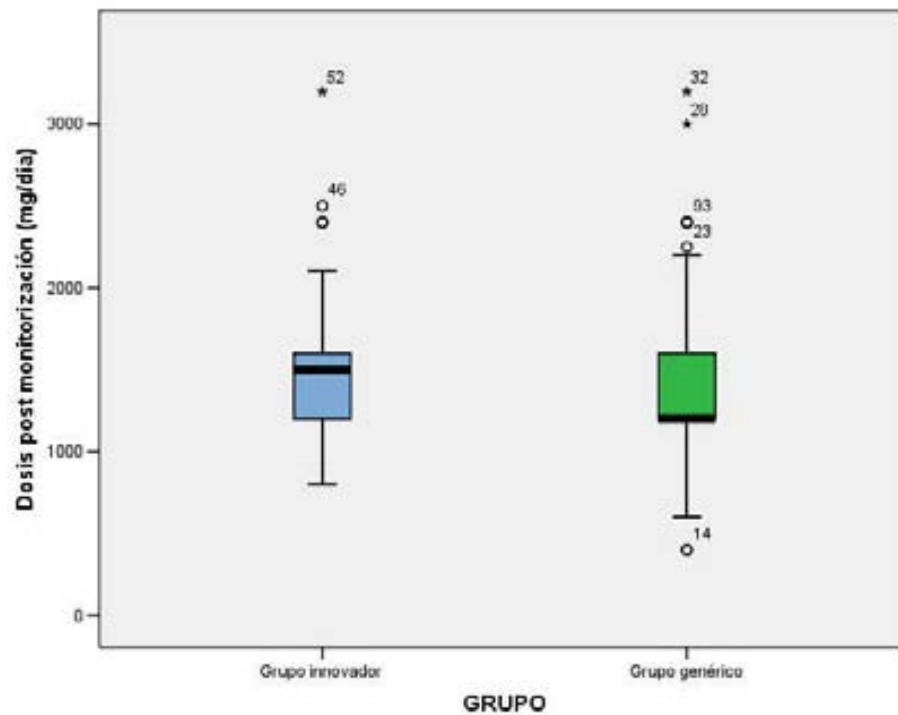
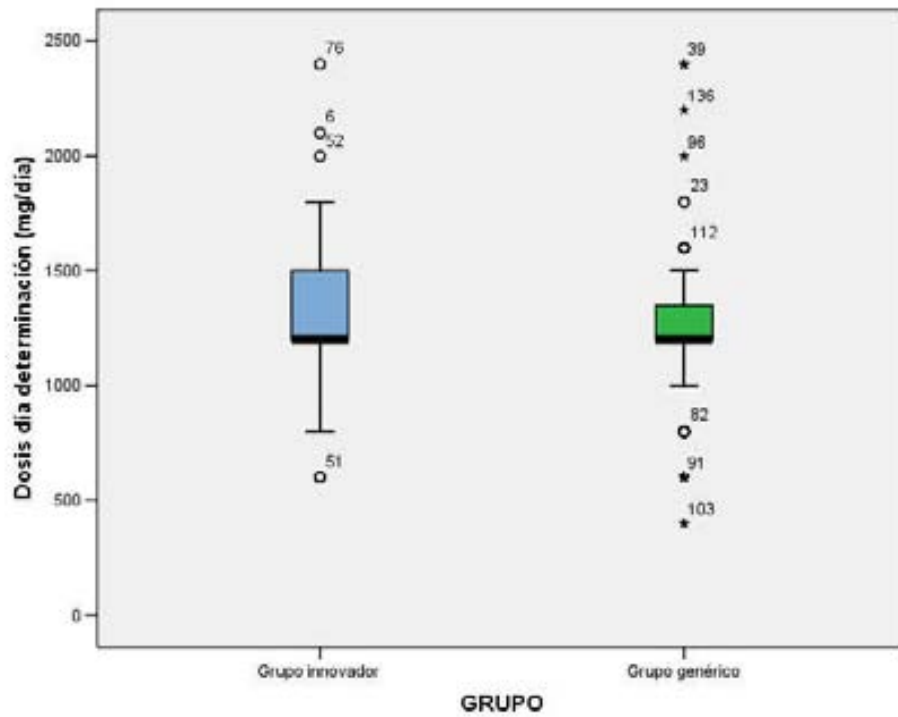
Figura 19: Histograma de distribución de dosis administrada de VPA IV el día de determinación de niveles



Resultados

Las dosis media posterior a la determinación de niveles fue superior en el grupo innovador (1500 mg/día vs. 1200 mg/día, $p= 0.026$). Se observó una tendencia de una mayor dosis acumulada en el grupo innovador (tabla 19).

Figura 20: Box-plots de la distribución de la dosis administrada de VPA IV el día de la determinación y posteriormente a la monitorización de niveles.

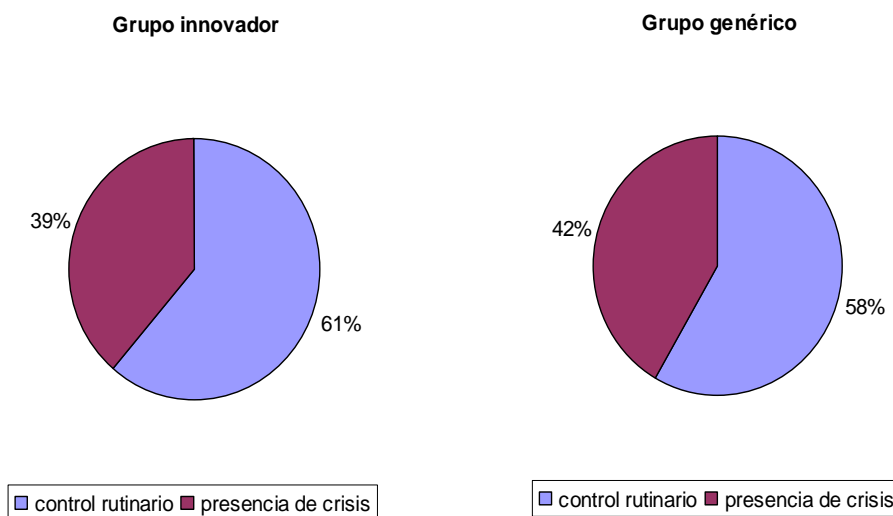


5. Determinación de niveles de VPA

5.1 Motivo de solicitud de niveles de VPA.

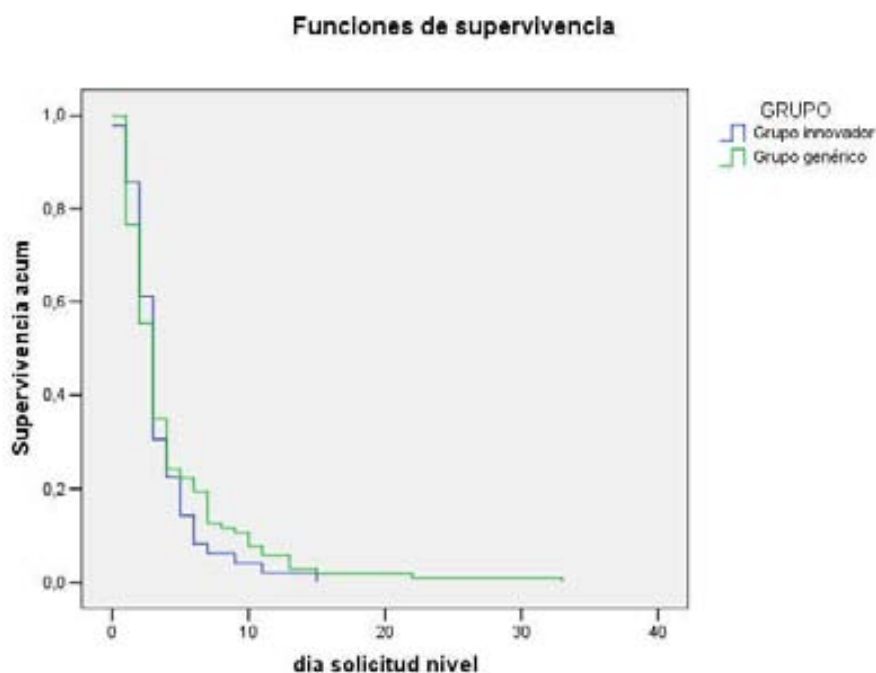
En ambos grupos el control rutinario fue el principal motivo de solicitud de niveles (30/49 vs. 60/103). La solicitud de niveles por presencia de crisis fue alrededor del 40% en ambos grupos (19/49 vs. 43/103) (figura 21).

Figura 21: Distribución del motivo de solicitud de niveles de VPA



En la figura 22 puede observarse la curva de supervivencia de Kaplan-Meyer para comparar el día de la determinación de niveles de VPA de ambos grupos. En la comparación de las curvas de supervivencia mediante la prueba no paramétrica de long-rank, se observó que el día de determinación de niveles de VPA no fue diferente entre el grupo innovador y el grupo genérico (innovador: 3.00 días (IC95%: 2.58-3.42), genérico: 3.00 días (IC95%: 2.55-3.45)).

Figura 22: Curva de supervivencia de Kaplan-Meyer del día de la determinación de niveles de VPA



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,504	1	,478

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de GRUPO.

5.2 Niveles de VPA

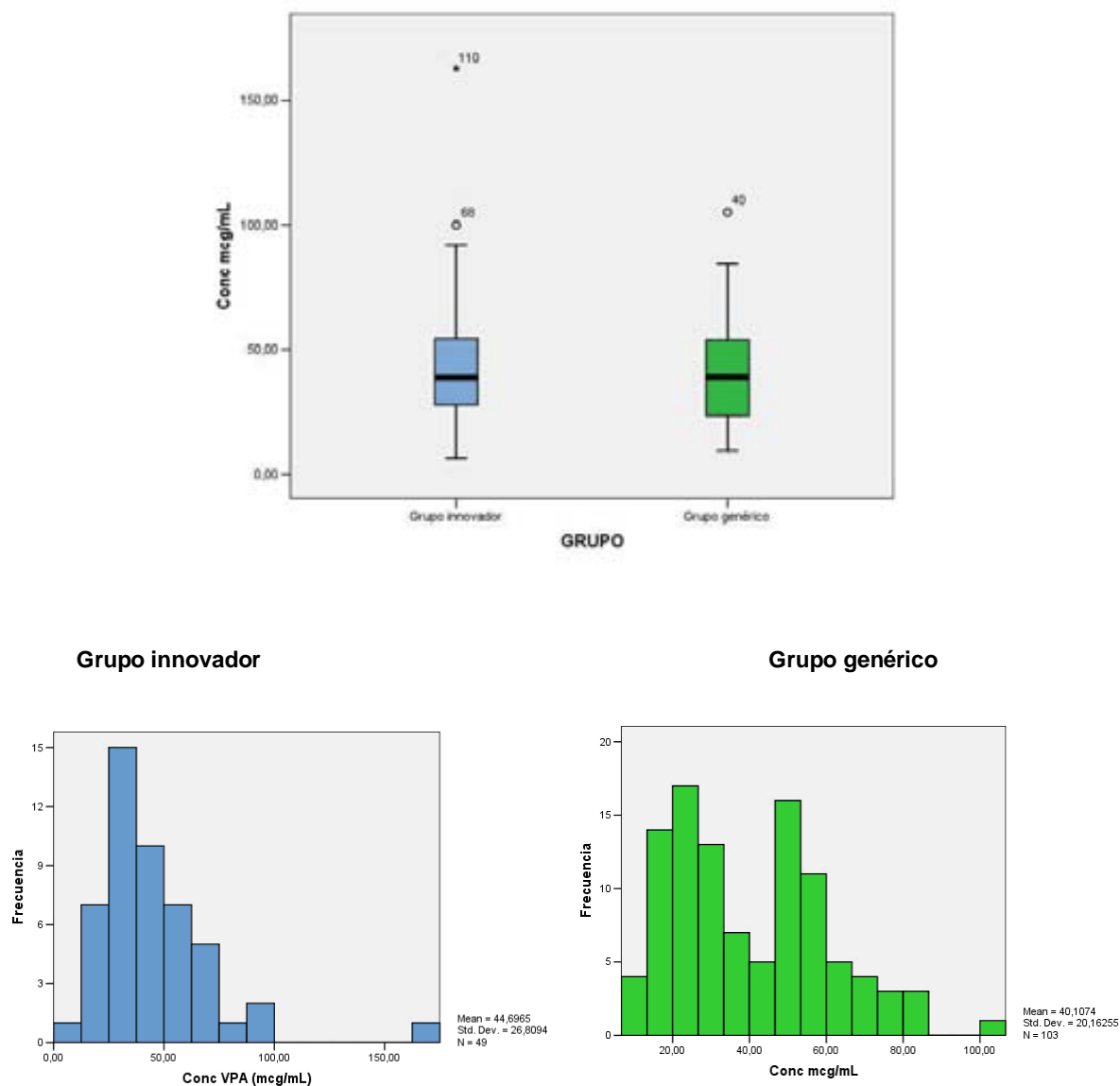
No se observaron diferencias en las concentraciones iniciales, finales ni medias entre los dos grupos evaluados (tabla 20 y figura 23). Asimismo, la proporción de pacientes con niveles terapéuticos (50-100 mcg/mL) fue similar en ambos grupos. Se observó una mayor proporción de niveles muy infraterapéuticos (<25 mcg/mL) en el grupo genérico (18.37% vs. 28.16%), sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 20: Comparativa de niveles entre el grupo innovador y el grupo genérico

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Concentración inicial VPA (mcg/mL)	38.58 (27.73-56.17)	38.75 (23.40-53.82)	ns
Última concentración VPA (mcg/mL)	36.65 (28.86-52.91)	36.61 (25.00-56.00)	ns
Concentración VPA < 25 mcg/mL	9 (18.37%)	29 (28.16%)	ns
Concentración VPA terapéutica:			
- inicial	15 (30.61%)	33 (32.04%)	ns
- final	13 (26.53%)	31 (30.10%)	ns
Concentración VPA (mcg/mL):			
- dosis < 1200 mg/día	30.15 (25.98-40.36)	27.31 (22.87-41.24)	ns
- dosis 1200 mg/día	51.06 (31.09-87.23)	34.76 (23.09-55.1)	p=0.025
- dosis > 1200 mg/día	36.79 (26.13-57.10)	48.05 (27.26-56.67)	ns
Concentración VPA en pacientes en monoterapia (mcg/mL)	n = 20 (40.82%) 37.27 (27.88-53.49)	n = 51 (49.51%) 40.00 (23.53-56.38)	ns
Concentración VPA (mcg/mL) en pacientes:			
- con control de crisis	37.67 (27.46-52.68)	39.31 (25.46-56.38)	ns
- no control de crisis	52.79 (29.89-63.57)	29.85(22.61-50.36)	p=0.065
Nº determinaciones:	1 (1-2)	1(1-2)	ns
- en pacientes con niveles terapéuticos	1 (1-2.25)	2 (1-3)	ns
- en pacientes con niveles no terapéuticos	2 (1-3)	1(1-2)	p=0.023
Días de tratamiento/nº determinaciones	7.0 (4.6-11.7)	5.75 (3.0-10.0)	ns
- pacientes con niveles terapéuticos	6.0 (4.0-15.0)	5.00 (3.0-10.5)	ns
- pacientes con niveles no terapéuticos	7.0 (5.0-10.9)	5.9 (3.0-10.0)	ns
- pacientes críticos	6.8 (4.6-11.1)	5.4 (3.7-9.6)	ns
- pacientes con polifarmacia FAE	6.3 (4.6-9.0)	4.7 (2.6-7.0)	p=0.022
Pacientes con cambios de dosis	22 (44.90%)	36 (34.95%)	ns
- aumento de dosis	22 (44.90%)	33 (32.04%)	ns
- disminución de dosis	2 (4.08%)	7 (6.80%)	ns

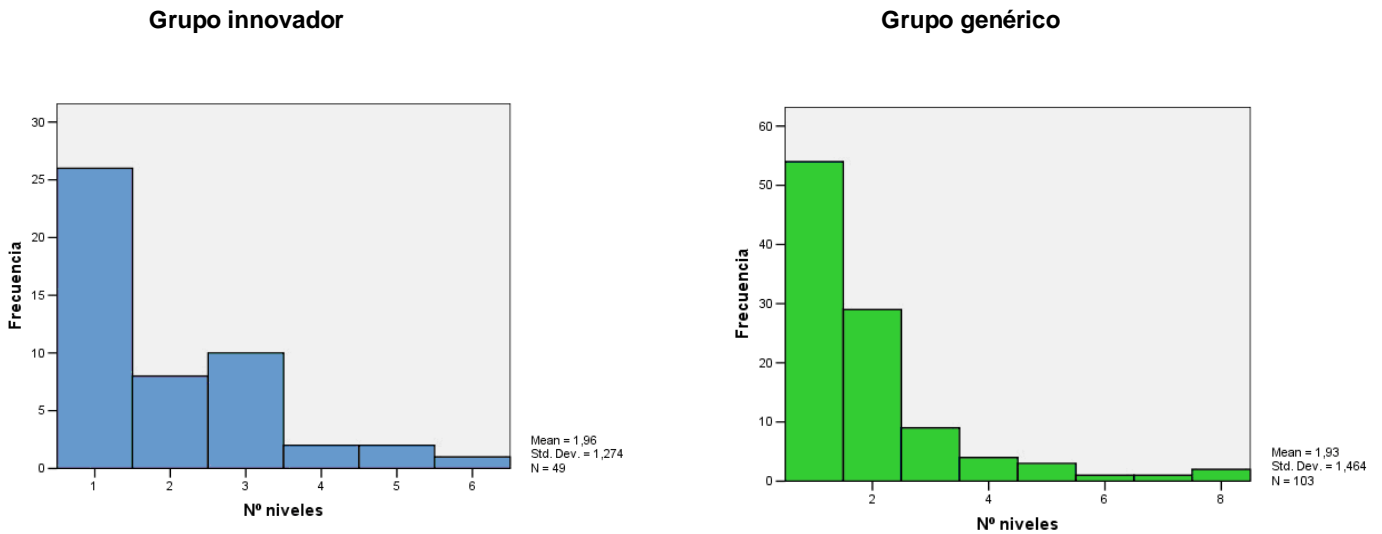
*2 pacientes en el grupo innovador y 4 en el grupo genérico tuvieron un incremento y una disminución de dosis.

Figura 23. Comparativa de niveles de VPA entre grupo innovador y genérico



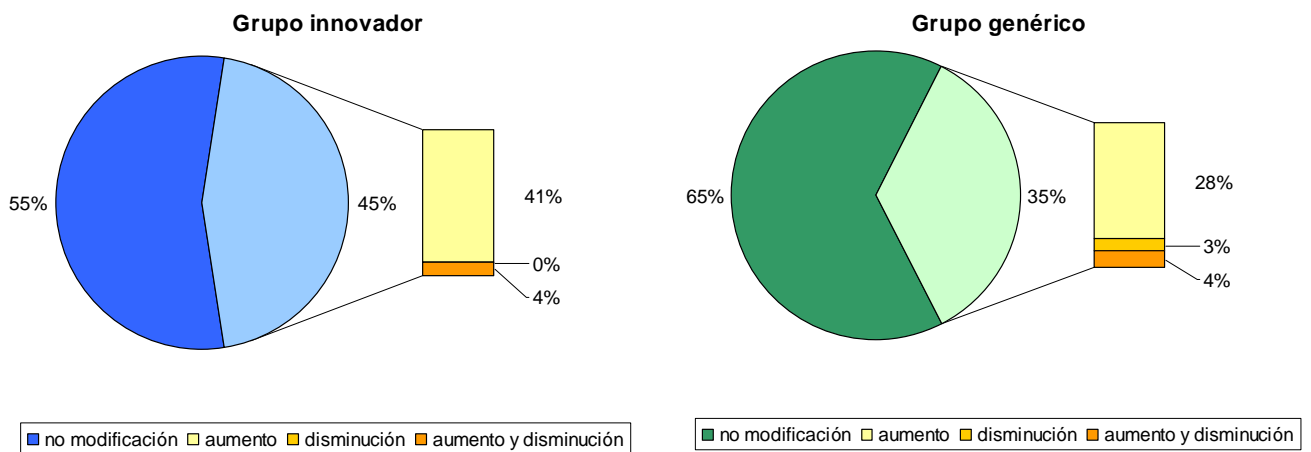
El número de determinaciones de VPA durante el tratamiento IV fue similar (figura 24), sin embargo se observó un mayor número de determinaciones de VPA en los pacientes con niveles no terapéuticos en el grupo innovador, a pesar que los pacientes con niveles terapéuticos en el grupo innovador presentaron mayor duración de tratamiento con VPA IV (15 (8-23) vs. 8 (4-11) días, $p=0.064$) (tabla 11), un mayor cambio a VPA oral (67.6% vs. 47.1%, $p=0.039$) y un menor cambio a levetiracetam (5.9% vs. 31.4%, $p=0.02$). Asimismo, también se observó una mayor frecuencia de solicitud de niveles de VPA en los pacientes con polifarmacia antiepiléptica, siendo además más frecuente en el grupo genérico (6.3 vs. 4.7 días de tratamiento/solicitud, $p=0.022$).

Figura 24: Número de determinaciones de niveles de VPA



En ambos grupos, la distribución de modificaciones de dosis (aumentos/disminución) fue similar (tabla 20 y figura 25).

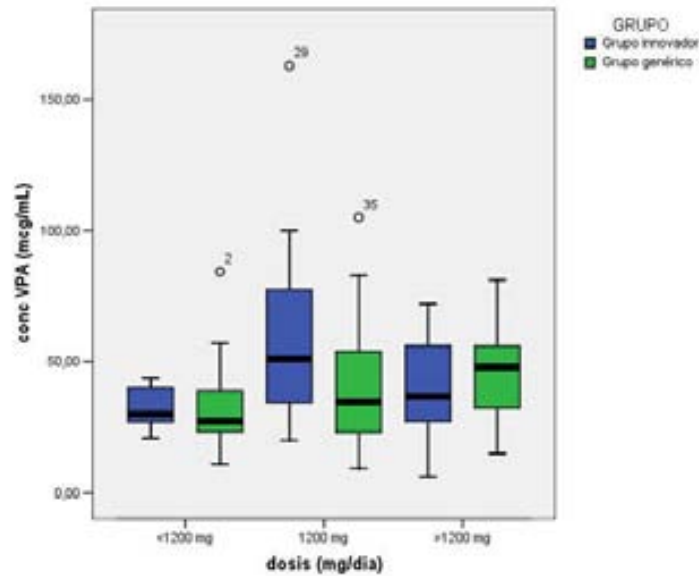
Figura 25: Modificaciones de dosis de VPA IV



Cuando se estratificaron los pacientes en base a las dosis recibidas, los pacientes que recibían 1200 mg/día en el grupo innovador presentaron niveles superiores que los del grupo genérico (p=0.025) (tabla 20 y figura 26).

Resultados

Figura 26: Niveles de VPA en base a la dosis recibida



Cuando se analizaron por separado los pacientes que presentaron niveles terapéuticos (tabla 21):

a) en pacientes con niveles terapéuticos:

en ambos grupos la dosis administrada media fue de 1500 mg/día. El grupo innovador presentó una mayor duración de tratamiento con VPA IV, sin embargo, no se observaron diferencias en la estancia hospitalaria ni en mortalidad.

b) en pacientes con niveles no terapéuticos:

no se observaron diferencias en dosis, días de tratamiento, estancia hospitalaria ni mortalidad.

Tabla 21: Comparativa de dosis y duración de tratamiento de VPA IV en pacientes con niveles terapéuticos entre el grupo innovador y grupo genérico

	Innovador	Genérico	p
Con niveles terapéuticos	n = 15 (30.6%)	n = 33 (32.0%)	
Dosis (mg/día)	1500 (1200-1500)	1500 (1200-1500)	ns
Días de tratamiento VPA IV	15.0 (5.0-23.0)	8.0 (4.0-11.5)	p=0.064
Estancia hospitalaria (días)	20.0 (15.0-40.0)	20.0 (12.0-39.0)	ns
Exitus	5 (33.3%)	10 (30.3%)	ns
Edad (años)	63.0 (45.0-71.0)	65.0 (44.0-76.0)	ns
Con niveles no terapéuticos:	n = 34 (69.4%)	n = 70 (68.0%)	
Dosis (mg/día)	1200 (975-1500)	1200 (1200-1200)	ns
Días de tratamiento VPA IV	11.5 (7.0-17.2)	11.0 (5.0-20.2)	ns
Estancia hospitalaria (días)	31.0 (12.5-51.2)	32.0 (16.0-51.2)	ns
Exitus	14 (41.2%)	21 (30.0%)	ns
Edad (años)	65.0 (38.0-78.2)	62.0 (37.0-72.0)	ns
Con control de crisis	n = 41 (83.7%)	n = 71 (68.9%)	
Dosis (mg/día)	1200 (1200-1500)	1200 (1200-1200)	ns
Días de tratamiento VPA IV	14.0 (7.0-19.5)	10.0 (4.0-15.0)	p= 0.056
Estancia hospitalaria (días)	22.0 (14.0-52.5)	25.0 (13.0-46.0)	ns
Exitus	17 (42.5%)	23 (32.4%)	ns
Edad (años)	65.0 (42.5-78.0)	63.0 (42.0-73.0)	ns
Con presencia de crisis	n = 8 (16.3%)	n = 32 (31.1%)	
Dosis (mg/día)	1500 (1200-1500)	1200 (1200-1500)	ns
Días de tratamiento VPA IV	7.5 (5.0-24.75)	10.0 (7.0-18.25)	ns
Estancia hospitalaria (días)	32.0 (10.5-42.25)	34.5 (16.0-56.0)	ns
Exitus	2 (25.0%)	8 (25.0%)	ns
Edad (años)	36.5 (26.25-70.0)	61.5 (39.7-73.0)	ns

6. Interacciones con VPA

6.1 VPA- carbamazepina

Ocho pacientes (5.3%) estuvieron en tratamiento concomitante con carbamazepina: 6 en el grupo innovador (12.2%) y 3 en el grupo genérico (2.9%), $p=0.032$. A pesar que la interacción produce una disminución de los niveles de VPA por inducción enzimática, se observaron niveles superiores en los pacientes en tratamiento con carbamazepina ya que los pacientes estaban con una dosis superior de VPA (tabla 22).

Tabla 22: Niveles y dosis de VPA en relación al tratamiento concomitante con carbamazepina

Todos los pacientes	Tratamiento concomitante con carbamazepina n = 9 (5.9%)	No tratamiento concomitante con carbamazepina n = 143 (94.1%)	p
Nivel VPA (mcg/mL)	48.1 (40.2-59.3)	34.8 (23.9-53.8)	$p=0.062$
Dosis VPA (mg/día)	1500 (1150-1600)	1200 (1200-1500)	$p=0.047$

Cuando se compararon los pacientes en tratamiento con carbamazepina del grupo innovador con el grupo genérico, no se observaron diferencias ni en los niveles obtenidos, ni en las dosis administradas (tabla 23).

Tabla 23: Comparación entre el grupo innovador y el grupo genérico en relación al tratamiento concomitante con carbamazepina

Tratamiento concomitante con carbamazepina	Innovador n = 6 (12.2%)	Genérico n = 3 (2.9%)	p
Nivel VPA (mcg/mL)	51.0 (40.4-61.8)	48.2 (39.2-48.2)	ns
Dosis VPA (mg/día)	1500 (800-1650)	1600 (1500-1600)	ns

6.2 VPA- claritromicina /eritromicina

La administración de claritromicina o eritromicina puede incrementar las concentraciones de VPA. Sólo se observó un tratamiento concomitante con eritromicina en el grupo genérico. El paciente presentó un incremento de los niveles de VPA de 60.64 mcg/mL a 108.3 mcg/mL. El paciente fue uno de los 10

pacientes que presentaron temblor, por lo que se disminuyó la dosis de VPA, así como la retirada del macrólido, disminuyendo los niveles de VPA a 34.1 mcg/mL.

6.3 VPA- doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem

Debido a la importancia de la interacción, se consideró como motivo de exclusión el tratamiento concomitante con carbapenémicos. No obstante, sí se incluyeron los pacientes que iniciaron el tratamiento con carbapenémico posteriormente a la determinación de los niveles de VPA, dando lugar a motivo de finalización del tratamiento con VPA.

6.4 VPA- fenitoína

Un total de 49 pacientes, 23 en el grupo innovador (23/49, 46.9%) y 26 en el grupo genérico (26/103, 25.2%) ($p= 0.007$), recibieron tratamiento concomitante con fenitoína.

La administración de fenitoína puede alterar los niveles de VPA por desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas. No obstante, no se observaron diferencias en las concentraciones de VPA, ni en las dosis de VPA recibidas, entre los pacientes que estuvieron en tratamiento concomitante con fenitoína y el resto de pacientes (tabla 24).

Tabla 24: Niveles y dosis de VPA en relación al tratamiento concomitante con fenitoína

	Tratamiento concomitante con fenitoína n = 49 (32.2%)	No tratamiento concomitante con fenitoína n = 103 (67.8%)	p
Nivel VPA (mcg/mL)	40.3 (34.9-51.1)	39.0 (37.1-44.7)	ns
Dosis VPA (mg/día)	1200 (1183-1396)	1200 (1175-1311)	ns

Cuando se compararon los pacientes en tratamiento con fenitoína del grupo innovador con el grupo genérico, se observó una tendencia a niveles ligeramente superiores en el grupo innovador (pero todavía infraterapéuticos) debido a una mayor dosificación (tabla 25).

Resultados

Tabla 25: Comparación entre el grupo innovador y el grupo genérico en relación al tratamiento concomitante con fenitoína

Tratamiento concomitante con fenitoína	Innovador n = 23 (46.9%)	Genérico n = 26 (25.2%)	p
Nivel VPA (mcg/mL)	40.0 (25.0-60.6)	33.4 (21.9-53.9)	ns
Dosis VPA (mg/día)	1500 (1200-1500)	1200 (1200-1200)	p=0.012

6.5 VPA- fenobarbital / primidona

Un total de 10 pacientes, 2 en el grupo innovador (2/49, 4.1%) y 8 en el grupo genérico (8/103, 7.8%), p=ns, recibieron tratamiento concomitante con fenobarbital o primidona (se metaboliza a fenobarbital).

La administración de fenobarbital puede disminuir los niveles de VPA por incremento de su metabolismo. Sin embargo, no se observaron diferencias en las concentraciones de VPA entre los pacientes que estuvieron en tratamiento concomitante con fenobarbital/primidona con el resto (tabla 26). No obstante, la dosis de VPA fue superior en los pacientes que estuvieron en tratamiento concomitante con fenobarbital/primidona. En 6 de los 10 pacientes en tratamiento con fenobarbital, la presencia de crisis fue el motivo de solicitud de niveles de VPA.

Tabla 26: Niveles y dosis de VPA en relación al tratamiento concomitante con fenobarbital/primidona

	Tratamiento concomitante con fenobarbital/primidona n = 10 (6.6%)	No tratamiento concomitante con fenobarbital/primidona n = 142 (93.4%)	p
Nivel VPA (mcg/mL)	34.7 (26.8-57.4)	38.7 (37.8-45.3)	ns
Dosis VPA (mg/día)	1500 (1283-1797)	1200 (1181-1295)	p=0.008

Cuando se compararon los pacientes en tratamiento concomitante con fenobarbital/primidona del grupo innovador con el grupo genérico, se observó una tendencia de niveles superiores en el grupo innovador (64.1 (60.6-64.1) vs. 29.1 (25.2-45.3) mcg/mL) debido a una mayor dosificación (1950 (1500-1950) vs. 1500

(1200-1575) mg/día) pero con una muestra muy reducida (2 y 8 pacientes, respectivamente).

6.6 VPA- isoniazida

La administración de isoniazida puede incrementar los niveles de VPA por inhibición de su metabolismo, pudiendo provocar toxicidad. No se encontró ningún paciente en tratamiento concomitante con el tuberculostático.

6.7 VPA- rifampicina

La administración de rifampicina puede disminuir los niveles de VPA por inducción de su metabolismo. Únicamente 2 pacientes estuvieron con tratamiento concomitante con rifampicina, uno de cada grupo, como tratamiento de meningitis. En el paciente del grupo innovador, VPA se retiró tras 6 días de tratamiento por niveles infraterapéuticos (20.24 mcg/mL) y aparición de temblor y toxicodermia. En el del grupo genérico, los niveles de VPA oscilaron entre 18.6 mcg/mL y 66.1 mcg/mL (se le realizaron un total de 8 determinaciones de VPA, siendo solamente una de ellas terapéutica (>50 mcg/mL)). Tras 44 días de tratamiento con VPA IV, se cambió el tratamiento a levetiracetam + zonisamida por hepatotoxicidad (ALT 333 UI/L y AST 980 UI/L) y alteración de la coagulación (plaquetas $97 \times 10^3/\text{UL}$ y TP 39.1). En ninguno de los 2 pacientes, a pesar de los niveles infraterapéuticos de VPA, hubo presencia de crisis epilépticas.

6.8 VPA- risperidona

La administración de risperidona puede incrementar los niveles de VPA por mecanismo desconocido, así como incremento de los niveles de amonio. Sólo un paciente estuvo en tratamiento concomitante con risperidona. Sus niveles de VPA fueron infraterapéuticos (29.38 mcg/mL), sin embargo, el paciente también estaba en tratamiento concomitante con fenobarbital (inductor enzimático). No se dispuso de niveles de amonio. El paciente fue exitus 12 días después, por encefalopatía anóxica.

6.9 VPA- ritonavir

La administración de ritonavir puede disminuir los niveles de VPA por inducción de su metabolismo. Dos pacientes del grupo genérico estuvieron en tratamiento concomitante con ritonavir, presentando niveles de VPA superiores al resto de pacientes (70.46 (-106.5-247.5) mcg/mL vs. 38.1 (37.6-44.8) mcg/mL, $p=0.060$). Las dosis de VPA eran inferiores al resto de pacientes (800 (-4282-5882) mg/día vs. 1200 (1208-1320) mg/día), ya que en ambos casos, se trataba de pacientes hepatópatas. El primer paciente presentó disminución de plaquetas ($20 \times 10^3/UL$) así como toxicodermia, retirándose el antiepiléptico tras 16 días de tratamiento. El segundo paciente, se cambió el tratamiento a vía oral tras 3 días de tratamiento IV.

6.10 VPA- tipranavir

La administración de tipranavir puede disminuir los niveles de VPA por mecanismo desconocido. No se encontró ningún paciente en tratamiento concomitante con tipranavir.

6.11 VPA- tocilizumab

La administración de tocilizumab puede alterar los niveles de VPA por incremento del CYP450. No se encontró ningún paciente en tratamiento concomitante con tocilizumab.

6.12 VPA- topiramato

La administración de topiramato puede disminuir los niveles de VPA, así como incrementar el riesgo de hiperamonemia, encefalopatía e hipotermia. Dos pacientes estuvieron en tratamiento con topiramato (ambos del grupo innovador). Sus niveles fueron similares al resto de pacientes (39.3 (-292.9-371.4) vs. 38.7 (38.0-45.2) mcg/mL), sin embargo estuvieron con dosis superiores de VPA (1800 (-2012-5612) vs. 1200 (1194-1307) mg/día ($p=0.066$)). El primer paciente presentó niveles de VPA de 65.42 mcg/mL (dosis 2100 mg/día), mientras que el segundo paciente presentó niveles iniciales de 13.14 mcg/mL que fueron aumentando hasta 65.05 mcg/mL (tras aumento de dosis de 1500 mg/día a 2500 mg/día).

6.13 VPA- inductores

En global, en el grupo innovador 9 pacientes (18.4%) estuvieron en tratamiento concomitante con un inductor (carbamazepina, fenobarbital o rifampicina), mientras que en el grupo genérico 12 pacientes (11.6%) estuvieron en tratamiento concomitante con un inductor (carbamazepina, fenobarbital, rifampicina o ritonavir).

No se observaron diferencias significativas en los niveles de VPA entre los pacientes que estaban en tratamiento con un inductor (43.9 (27.1-59.3) mcg/mL) con respecto a los pacientes sin tratamiento con un inductor (36.7 (23.9-53.3) mcg/mL). No obstante, la dosis de los pacientes en tratamiento con un inductor era superior al resto (1500 mg/día vs. 1200 mg/día, $p= 0.013$).

6.14 VPA- inhibidores

Sólo hubo un paciente en cada uno de los grupos en tratamiento concomitante con un inhibidor del metabolismo de VPA (eritromicina y risperidona). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los niveles de VPA entre los pacientes que estaban en tratamiento con un inhibidor con respecto al resto de los pacientes, ya que ambos pacientes estaban en tratamiento concomitante con un inductor enzimático (carbamazepina+fenobarbital y fenobarbital).

7. Efectos adversos VPA

7.1 Bioquímica y hematología al inicio de VPA IV

En la tabla 27 se muestra los datos bioquímicos y hematológicos al inicio del tratamiento con VPA IV. En general, en ambos grupos, el parámetro analítico que presentó mayor alteración al inicio del tratamiento era la hipoalbuminemia (<3 g/dL), encontrándose el resto de parámetros analíticos dentro de la normalidad. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de los parámetros analizados.

Tabla 27: Datos bioquímicos y hematológicos al inicio del tratamiento con VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Albúmina (g/dL)	2.9 (2.7-3.1)	2.9 (2.7-3.0)	ns
ALT (UI/L)	19.0 (14.0-36.0)	18.5 (13.0-33.5)	ns
AST (UI/L)	26.0 (19.0-43.0)	24.0 (15.0-38.2)	ns
Leucocitos (10 ³ /UL)	9.53 (7.84-12.03)	10.07 (7.42-12.91)	ns
Neutrófilos (10 ³ /UL)	7.08 (5.19-10.40)	8.04 (5.84-10.92)	ns
Hematocrito (%)	36.1 (34.0-38.2)	36.4 (35.1-37.7)	ns
Hemoglobina (g/dL)	11.7 (10.3-13.1)	11.6 (9.6-13.7)	ns
Plaquetas (10 ³ /UL)	222 (159-331)	195 (152-281)	ns
TP (%)	85.8 (80.4-91.2)	80.4 (76.6-84.3)	ns
INR	1.08 (1.02-1.23)	1.14 (1.04-1.30)	ns

Cuando se analizaron los pacientes que presentaron alguna alteración analítica previa, se observó (tabla 28):

- el 83.6% (127/152) de los pacientes presentaba albúmina inferior a 3.5 g/dL
- el 27.6% (42/152) de los pacientes presentaba transaminasas superiores al LSN
- leucocitopenia y/o neutropenia en el 3.3% y 5.9% respectivamente
- casi la mitad de los pacientes presentaba anemia (44.7% hematocrito < 35% y 50% hemoglobina < 11.8 g/dL)
- el 22.4% (34/152) de los pacientes presentaba plaquetopenia
- el 30.3% (46/152) presentaba un INR>1.2.

Tabla 28: Pacientes con analítica alterada previa al tratamiento con VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Albúmina <3.5 g/dL	39 (79.6%)	81 (78.6%)	ns
ALT >38 UI/L	9 (18.4%)	15 (14.6%)	ns
AST >41 UI/L	12 (24.5%)	20 (19.4%)	ns
Leucocitos < 4x10 ³ /UL	2 (4.1%)	3 (2.9%)	ns
Neutrófilos < 55%	3 (6.1%)	6 (5.8%)	ns
Hematocrito < 35%	22 (44.9%)	46 (44.7%)	ns
Hemoglobina < 11.8 g/dL	25 (51.0%)	51 (49.5%)	ns
Plaquetas < 150x10 ³ /UL	10 (20.4%)	24 (23.3%)	ns
TP > 120%	2 (4.1%)	1 (0.9%)	ns
INR > 1.2	10 (20.4%)	36 (34.9%)	ns

7.2 Bioquímica y hematología al final de VPA IV

En la tabla 29 se observa la mediana de los valores analíticos observados durante el tratamiento con VPA IV.

Tabla 29: Datos bioquímicos y hematológicos al final del tratamiento con VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
ALT (UI/L)	32.5 (16.7-56.0)	24.0 (13.0-54.0)	ns
AST (UI/L)	25.0 (15.7-52.2)	25.0 (15.0-50.0)	ns
Leucocitos (10 ³ /UL)	8.53 (6.65-12.28)	7.96 (5.41-10.92)	ns
Neutrófilos (10 ³ /UL)	6.67 (4.51-8.94)	5.92 (4.01-8.69)	ns
Hematocrito (%)	30.6 (28.3-33.0)	30.9 (29.5-32.4)	ns
Hemoglobina (g/dL)	10.6 (9.9-11.4)	10.1 (9.6-10.6)	ns
Plaquetas (10 ³ /UL)	233 (133-292)	184 (109-286)	ns
TP (%)	75.1 (68.5-81.8)	76.8 (72.9-80.7)	ns
INR	1.15 (1.06-1.42)	1.18 (1.08-1.34)	ns

7.3 Evolución de la bioquímica durante tratamiento VPA IV

Cuando se analizaron los resultados de la evolución de los parámetros analíticos en cada uno de los grupos (tabla 30):

Resultados

En ambos grupos se observó un incremento de la ALT e INR, y disminución del hematocrito, hemoglobina, tiempo protrombina. Sin embargo, en el grupo genérico también se observó una disminución de los leucocitos y neutrófilos.

Tabla 30: Comparativa de los parámetros analíticos antes y después del tratamiento con VPA IV en cada uno de los grupos

	Pre VPA IV	Post VPA IV	p
Innovador n = 49 (32.2%)			
ALT (UI/L)	19.0 (14.0-36.0)	32.5 (16.7-56.0)	p=0.009
AST (UI/L)	26.0 (19.0-43.0)	25.0 (15.7-52.2)	ns
Leucocitos (10 ³ /UL)	9.53 (7.84-12.03)	8.53 (6.65-12.28)	ns
Neutrófilos (10 ³ /UL)	7.08 (5.19-10.40)	6.67 (4.51-8.94)	ns
Hematocrito (%)	36.1 (34.0-38.2)	30.6 (28.3-33.0)	p<0.001
Hemoglobina (g/dL)	11.7 (10.3-13.1)	10.6 (9.9-11.4)	p=0.001
Plaquetas (10 ³ /UL)	222 (159-331)	233 (133-292)	ns
TP (%)	85.8 (80.4-91.2)	75.1 (68.5-81.8)	p=0.020
INR	1.08 (1.02-1.23)	1.15 (1.06-1.42)	p=0.018
Genérico n = 103 (67.8%)			
ALT (UI/L)	18.5 (13.0-33.5)	24.0 (13.0-54.0)	p=0.002
AST (UI/L)	24.0 (15.0-38.2)	25.0 (15.0-50.0)	ns
Leucocitos (10 ³ /UL)	10.07 (7.42-12.91)	7.96 (5.41-10.92)	p=0.02
Neutrófilos (10 ³ /UL)	8.04 (5.84-10.92)	5.92 (4.01-8.69)	p<0.001
Hematocrito (%)	36.4 (35.1-37.7)	30.9 (29.5-32.4)	p<0.001
Hemoglobina (g/dL)	11.6 (9.6-13.7)	10.1 (9.6-10.6)	p<0.001
Plaquetas (10 ³ /UL)	195 (152-281)	184 (109-286)	ns
TP (%)	80.4 (76.6-84.3)	76.8 (72.9-80.7)	p=0.050
INR	1.14 (1.04-1.30)	1.18 (1.08-1.34)	p=0.021

Sin embargo, al comparar ambos grupo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los parámetros analíticos, encontrándose sólo una tendencia en una mayor disminución de neutrófilos en el grupo genérico (tabla 31).

Tabla 31. Comparativa de los parámetros analíticos antes y después del tratamiento con VPA IV entre el grupo innovador y el grupo genérico

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Diferencia ALT (UI/L)	+12 (-6, +46)	+2 (-4, +30)	ns
Diferencia AST (UI/L)	+1 (-11, +16)	+2 (-8, +22)	ns
Diferencia Leucocitos (10 ³ /UL)	-0.63 (-2.96, +3.13)	-0.90 (-3.84, +0.97)	ns
Diferencia Neutrófilos (10 ³ /UL)	-0.54 (-2.36, +2.43)	-1.09 (-4.85, +0.87)	p=0.074
Diferencia Hematocrito (%)	-5.80 (-10.45, -1.10)	-3.9 (-9.80, -1.60)	ns
Diferencia Hb (g/dL)	-1.2 (-3.2, -0.3)	-1.3 (-3.2, -0.5)	ns
Diferencia Plaquetas (10 ³ /UL)	-36 (-76,+62)	-26 (-97,+81)	ns
Diferencia TP	-10.0 (-20.8, +1.7)	-2.1 (-16.0, +7.5)	ns
INR	+0.06 (-0.04, +0.20)	+0.07 (-0.07, 0.18)	ns

7.4 Toxicidad durante tratamiento VPA IV

Sólo 11 pacientes (7.2%) no presentaron ningún efecto adverso que pudiera estar relacionado con la administración de VPA IV (tabla 32).

Tabla 32. Comparativa de la incidencia de efectos adversos a VPA IV entre los 2 grupos

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Pacientes con efectos adversos	44 (89.8%)	97 (91.2%)	ns
Nº efectos adversos/paciente	3 (2-4.7)	4 (2-5)	p=0.052

Los pacientes que presentaron algún efecto adverso, presentaron una duración de VPA IV doble al resto de los pacientes, y su estancia hospitalaria fue el triple con respecto a los pacientes que no presentaron ningún efecto adverso (tabla 33). Se observó una tendencia de mayor mortalidad en los pacientes con efectos adversos a VPA IV. Sin embargo la concentración plasmática de VPA era similar en ambos grupos.

Resultados

Tabla 33: Comparativa entre los pacientes que presentaron efectos adversos a VPA IV frente al resto de pacientes

	Efecto adverso n = 141 (92.8%)	No efecto adverso n = 11 (7.2%)	p
Conc plasmática VPA (mcg/ml)	38.58 (24.57-54.00)	38.97 (25.00-55.10)	ns
Duración tratamiento VPA (días)	11.0 (6.0-18.5)	5.0 (3.0-7.0)	p=0.009
Edad (años)	62 (41-74)	67 (34-74)	ns
Hombres	83 (58.86%)	4 (36.36%)	ns
Estancia (días)	29.0 (16.0-51.0)	10.0 (10.0-15.0)	p=0.001
Exitus	49 (34.7%)	1 (9.1%)	p=0.072

En la tabla 34 se detallan las toxicidades de acuerdo a las *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (Versión 4.03: 14 Junio 2010) y de los valores de referencia del Laboratori de Referència de Catalunya:

Tabla 34: Toxicidades durante el tratamiento con VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Hepatotoxicidad: ALT			
G1: LSN a 3 LSN (41 a 123 UI/L)	13 (26.5%)	12 (11.6%) ¹	ns
G2: 3 a 5 LSN (124 a 205 UI/L)	2 (4.1%)	8 (7.8%)	
G3: 5 a 20 LSN (206 a 820 UI/L)	2 (4.1%)	6 (5.8%)	
G4: > 20 LSN (>820 UI/L)	0	0	
Hepatotoxicidad: AST			
G1: LSN a 3 LSN (38 a 114 UI/L)	11 (22.4%)	23 (22.3%)	ns
G2: 3 a 5 LSN (115 a 190 UI/L)	2 (4.1%)	5 (4.8%)	
G3: 5 a 20 LSN (191 a 760 UI/L)	2 (4.1%)	2 (1.9%)	
G4: > 20 LSN (>760 UI/L)	0	1 (1.0%)	
Hiperamonemia (>94 mcg/mL)	2 (4.1%)	8 (7.8%)	ns
Leucopenia			
G1: 1500 a 4000 cel/mcL	3 (6.1%)	8 (7.8%)	ns
G2: 1000 a 1500 cel/mcL	0	1 (1.0%)	
G3: 500 a 1000 cel/mcL	0	0	
G4: < 500 cel/mcL	0	0	
Anemia			
G1: Hb 10 a 11.8 g/dL	16 (32.6%)	19 (18.4%) ²	ns
G2: Hb 8 a 10 g/dL	10 (20.4%)	36 (34.9%) ³	
G3: < 8 g/dL	7 (14.3%)	18 (17.5%)	

Tabla 34 cont: Toxicidades durante el tratamiento con VPA IV

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Plaquetopenia			
G1: 75000 a 150000 cel/mcL	11 (22.4%)	28 (27.2%)	ns
G2: 50000 a 75000 cel/mcL	2 (4.1%)	7 (6.8%)	
G3: 25000 a 50000 cel/mcL	1 (2.0%)	1 (1.0%)	
G4: < 25000 cel/mcL	0	3 (2.9%)	
Alteraciones coagulación			
G1: INR 1-1.5 LSN (1.2 a 1.8)	12 (24.5%)	40 (38.8%)	p=0.068
G2: INR 1.5-2.5 LSN (>1.8 a 3)	0	6 (5.8%)	
G3: INR > 2.5 LSN (>3)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	
Hipotiroidismo			
TSH >5 mcU/mL	2 (4.1%)	3 (2.9%)	ns
Hiponatremia			
G1: 130 a 135 mmol/L	12 (24.5%)	15 (14.6%)	ns
G3: 120 a 129 mmol/L	5 (10.2%)	13 (12.6%)	
G4: <120 mmol/L	0	2 (1.9%)	
fiebre	4(8.2%)	12 (11.6%)	ns
taquicardia	1 (2.0%)	13 (12.6%)	p= 0.037
hipotensión	3 (6.1%)	11 (10.7%)	ns
hipertensión	2 (4.1%)	13 (12.6%)	ns
hiperglucemia	0	4 (3.9%)	ns
somnolencia	1 (2.0%)	22(21.4%)	p= 0.001
encefalopatía/bradipsiquia	3 (6.1%)	8 (8.7%)	ns
temblor	1 (2.0%)	9 (8.7%)	ns
nistagmus	0	5 (4.8%)	ns
toxicodermia	1 (2.0%)	2 (1.9%)	ns
síntomas extrapiramidales	0	1 (1.0%)	ns
diarrea	1 (2.0%)	3 (2.9%)	ns

¹ p= 0.016, ² p = 0.041, ³ p= 0.048

Resultados

El grupo genérico presentó una mayor incidencia de taquicardia ($p=0.037$) y somnolencia ($p=0.001$) y una tendencia a más alteraciones en la coagulación ($p=0.068$). De los 13 pacientes del grupo genérico que presentaron taquicardia, 10 presentaron otras posibles causas (bacteriemia, fibrilación auricular, tratamiento con salbutamol), mientras que los 3 restantes así como el paciente del grupo innovador, no se encontró otra posible causa distinta a la administración de VPA.

Con respecto a la somnolencia, en el paciente del grupo innovador, así como en 4 de los 22 pacientes del grupo genérico, no se pudo localizar otras posibles causas. Sin embargo, el resto de pacientes presentaron patologías (infección SNC, infección del tracto urinario, glioblastoma) o medicación concomitante (benzodiazepinas y/o antipsicóticos) que pudieron afectar a la presencia de somnolencia.

Cuando se analizaron otras posibles causas de alteración de la coagulación, los pacientes que presentaron toxicidad de grado 3, el del grupo innovador estaba en tratamiento concomitante con acenocumarol, y el del grupo genérico presentó fracaso multiorgánico. Los 6 pacientes con toxicidad de grado 2, todos del grupo genérico, 3 de ellos presentaron otros factores de riesgo (déficit congénito factor V, cirrosis hepática y sepsis), mientras que en los otros 3 no se pudo encontrar otras causas diferentes al tratamiento con VPA.

8. Coste VPA

8.1 Coste tratamiento VPA IV

El coste del vial innovador (Depakine® 400 mg) fue de 6.27 €, mientras que el vial de VPA genérico (Ácido valproico G.E.S. EFG® 400 mg) fue de 3.01 €. Esta diferencia supuso una disminución del 52% del coste de adquisición por vial.

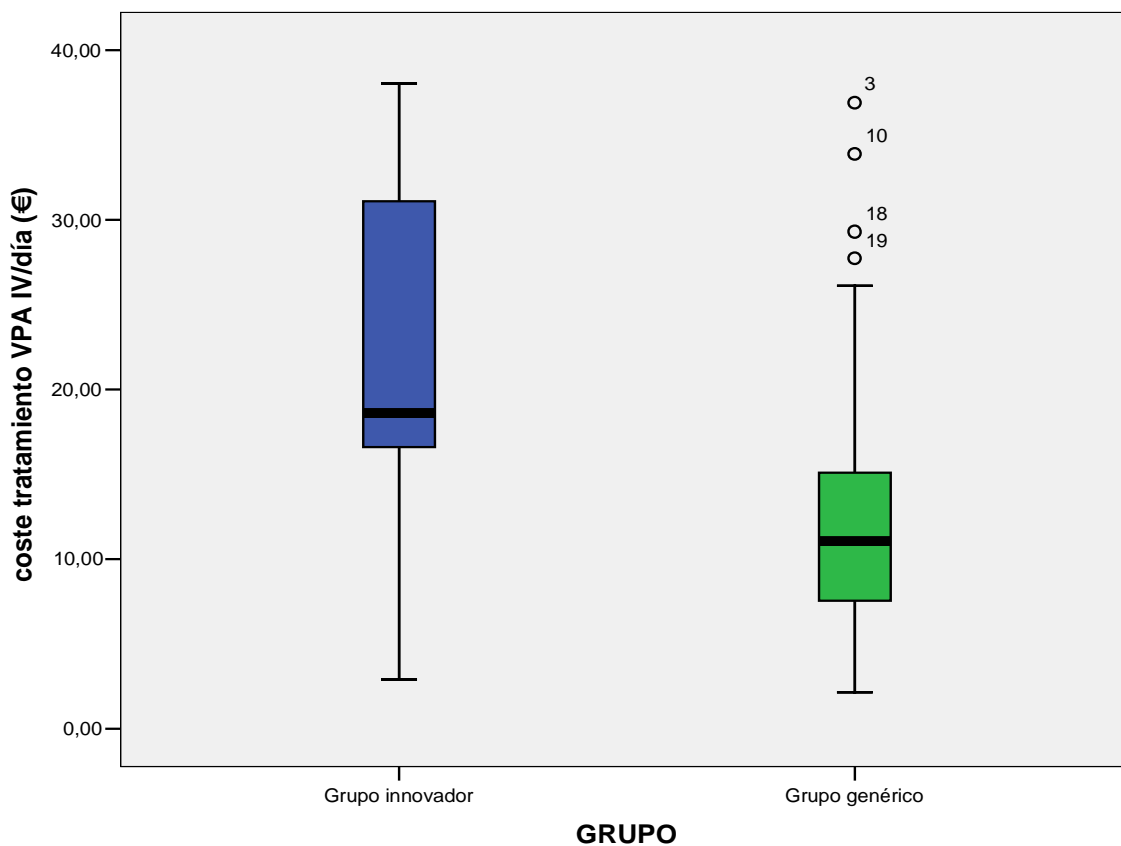
El grupo innovador presentó un coste medio de VPA IV de 240.53 €, mientras que el grupo genérico su coste medio fue inferior a los 100 € (98.79 €), lo que supuso una reducción del 59% (tabla 35).

Cuando se comparó el coste de tratamiento con VPA/día tratamiento, la reducción del coste fue del 40% (7.54 €/día) (figura 27).

Tabla 35. Comparativa de costes VPA IV entre el grupo innovador y el grupo genérico

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Coste tratamiento VPA IV (€)	240.53 (95.63-433.37)	98.79 (38.66-245.68)	p<0.001
Coste tratamiento VPA IV/día (€/día)	18.58 (15.81-31.29)	11.04 (7.52-15.27)	p<0.001

Figura 27. Comparativa de coste por día de VPA IV entre el grupo innovador y grupo genérico



Cuando se realizó diversas comparativas, entre el grupo innovador y el grupo genérico (tabla 36):

a) en base a los niveles terapéuticos

Cuando se analizaron por separado los pacientes que presentaron niveles terapéuticos, se continuó observándose un mayor coste de VPA IV entre el grupo innovador con respecto al grupo genérico. La utilización de genérico supuso una reducción del 64% del coste de VPA IV en los pacientes con niveles terapéuticos de VPA.

Tabla 36. Comparativa de coste de VPA IV entre el grupo innovador y grupo genérico en pacientes en base a niveles terapéuticos de VPA

	Innovador	Genérico	p
Con niveles terapéuticos	n = 15 (30.6%)	n = 33 (32.0%)	
Coste tratamiento VPA IV (€)	221.27 (67.61-625.55)	78.90 (42.73-161.36)	p=0.023
Coste tratamiento VPA IV/día (€/día)	18.58 (14.75-25.75)	11.04 (7.21-13.66)	p=0.05
Con niveles no terapéuticos	n = 34 (69.4%)	n = 70 (68.0%)	
Coste tratamiento VPA IV (€)	249.38 (104.51-448.65)	120.06 (38.66-275.97)	p=0.005
Coste tratamiento VPA IV/día (€/día)	20.76 (12.19-34.58)	11.31 (6.15-17.88)	p<0.001
Paciente libre de crisis	n = 41 (83.7%)	n = 71 (68.9%)	
Coste tratamiento VPA IV (€)	257.05 (104.50-448.85)	94.62 (35.11-188.14)	p<0.001
Coste tratamiento VPA IV/día (€/día)	18.76 (13.52-31.59)	10.12 (6.01-14.10)	p<0.001
Paciente con crisis	n = 8 (16.3%)	n = 32 (31.0%)	
Coste tratamiento VPA IV (€)	134.05 (66.08-817.01)	143.23 (40.70-271.41)	ns
Coste tratamiento VPA IV/día (€/día)	19.05 (14.72-34.22)	13.03 (7.73-18.99)	p=0.039

Asimismo, se observaron las mismas diferencias en los pacientes que no presentaron niveles terapéuticos, al comparar el grupo innovador con el genérico. La utilización de genérico supuso una reducción del 52% del coste de VPA IV en los pacientes con niveles no terapéuticos de VPA.

b) en base a la presencia de crisis

El coste de VPA IV por día fue superior en el grupo innovador, independientemente de la presencia de crisis. Sin embargo, al analizar el coste de tratamiento de VPA IV total, esta diferencia se perdía en los pacientes con crisis.

8.2 Coste tratamiento antiepiléptico

Cuando se comparó el coste de todos los FAE durante todo el ingreso hospitalario, también se mantuvo un coste inferior en el grupo genérico, sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 37). Cuando se realizó diversas comparativas, entre el grupo innovador y el grupo genérico:

a) en base a los niveles terapéuticos

El coste del tratamiento FAE fue superior en el grupo innovador, pero sin diferencias estadísticamente significativas, independientemente de mantener niveles terapéuticos de VPA.

b) en base a la presencia de crisis

En los pacientes libres de crisis, el coste del tratamiento FAE fue significativamente inferior en el grupo genérico. Sin embargo, en los pacientes con crisis, esta diferencia se perdía, debido al incremento del coste en el grupo genérico.

Tabla 37: Comparativa del coste farmacológico de los FAE entre el grupo innovador y grupo genérico.

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Coste tratamiento FAE (€)	333.74 (130.30-547.02)	178.70 (71.36-727.81)	ns
Con niveles terapéuticos	n = 15 (30.6%)	n = 33 (32.0%)	
Coste tratamiento FAE (€)	228.24 (68.80-721.20)	129.81 (70.01-342.58)	ns
Coste tratamiento FAE/día (€/día)	10.58 (5.73-22.39)	6.08 (3.89-17.02)	ns
Con niveles no terapéuticos	n = 34 (69.4%)	n = 70 (68.0%)	
Coste tratamiento FAE (€)	336.76 (137.06-489.48)	254.49 (71.37-944.42)	ns
Coste tratamiento FAE/día (€/día)	10.93 (6.31-21.67)	7.41 (3.86-22.61)	ns
Paciente libre de crisis	n = 41 (83.7%)	n = 71 (68.9%)	
Coste tratamiento FAE (€)	339.78 (135.32-527.77)	135.68 (57.52-354.85)	p=0.011
Coste tratamiento FAE/día (€/día)	10.58 (6.61-21.01)	5.56 (3.30-11.76)	p=0.005
Paciente con crisis	n = 8 (16.3%)	n = 32 (31.0%)	
Coste tratamiento FAE (€)	211.89 (67.95-858.04)	744.06 (157.07-1721.21)	ns
Coste tratamiento FAE/día (€/día)	15.05 (5.02-25.95)	19.07 (6.18-50.72)	ns

8.3 Coste tratamiento farmacológico total

De igual forma, al comparar el coste de toda la medicación durante el ingreso hospitalario, se mantuvo un coste inferior en el grupo genérico, no obstante, tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 38).

Cuando se realizó diversas comparativas, entre el grupo innovador y el grupo genérico:

a) en base a los niveles terapéuticos

Cuando se analizaron por separado los pacientes que presentaron niveles terapéuticos, se continuó observándose un coste de tratamiento farmacológico total superior en el grupo innovador, pero sin diferencias estadísticamente significativas. En los pacientes que no presentaron niveles terapéuticos de VPA, el grupo genérico presentó un coste de tratamiento total superior al grupo innovador, también sin diferencias estadísticamente significativas.

Resultados

b) en base a la presencia de crisis

No se observaron diferencias entre ambos grupos dependiendo de la presencia de crisis. Sin embargo, el grupo genérico con presencia de crisis presentó un coste diario farmacológico superior (no significativamente).

Tabla 38: Comparativa de coste farmacológico total entre el grupo innovador y grupo genérico

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Coste tratamiento total (€)	1235.49 (418.63-3589.29)	818.44 (287.47-3508.73)	ns
Coste tratamiento total/días ingreso (€/día)	43.63 (20.81-78.15)	32.67 (14.14-80.89)	ns
Con niveles terapéuticos	Innovador n = 15 (30.6%)	Genérico n = 33 (32.0%)	
Coste tratamiento total (€)	868.67 (173.49-5439.01)	594.70 (268.69-2016.61)	ns
Coste tratamiento total/día (€/día)	32.61 (13.34-105.43)	26.99 (14.58-48.17)	ns
Con niveles no terapéuticos	Innovador n = 34 (69.4%)	Genérico n = 70 (68.0%)	
Coste tratamiento total (€)	1297.16 (512.48-2993.60)	1534.56 (300.75-3894.46)	ns
Coste tratamiento total/día (€/día)	48.52 (23.51-72.58)	45.96 (14.11-83.39)	ns
Paciente libre de crisis	n = 41 (83.7%)	n = 71 (68.9%)	
Coste tratamiento total (€)	1235.49 (502.04-3589.29)	799.30 (287.47-3413.44)	ns
Coste tratamiento total/día (€/día)	53.41 (20.81-77.32)	31.24 (14.15-80.46)	ns
Paciente con crisis	n = 8 (16.3%)	n = 32 (31.0%)	
Coste tratamiento total (€)	1164.82 (79.45-858.04)	1534.56 (305.30-3598.82)	ns
Coste tratamiento total/día (€/día)	35.42 (11.02-106.10)	40.84 (16.63-85.82)	ns

8.4 Coste monitorización

En los costes de monitorización se contabilizó el nº de determinaciones de niveles de VPA, el nº de electroencefalogramas (EEG) y el nº de resonancias magnéticas nucleares (RMN) (tabla 39).

Tabla 39. Pruebas realizadas para la monitorización del tratamiento antiepiléptico.

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Nº determinaciones niveles	92	203	
Nº determinaciones niveles/paciente	1.87 (1.0-2.0)	1.97 (1.0-2.0)	ns
Nº EEG	77	122	
Nº EEG/paciente	1.6 (0.0-2.0)	1.2 (0.0-2.0)	ns
Nº RMN	14	29	
Nº RMN/paciente	0.3 (0.0-1.0)	0.3 (0.0-1.0)	ns

Debido a que no se observaron diferencias en ninguna de las pruebas realizadas (determinaciones niveles, EEG, RMN) se consideró que no existían diferencias en el coste de monitorización.

8.5 Coste por estancia hospitalaria

Debido a que no se observó diferencias en la estancia hospitalaria entre ambos grupos (ver 1.2 Estancia media de los pacientes) (tabla 40), se consideró que no existía diferencia en el coste de estancia.

Tabla 40: Comparativa de estancia hospitalaria entre el grupo innovador y grupo genérico

	Innovador n = 49 (32.2%)	Genérico n = 103 (67.8%)	p
Estancia (días)	24.0 (14.0-50.0)	29.0 (15.0-50.0)	ns
Con niveles terapéuticos	n = 15 (30.6%)	n = 33 (32.0%)	
Estancia (días)	20.0 (15.0-40.0)	20.0 (12.0-39.0)	ns
Con niveles no terapéuticos	n = 34 (69.4%)	n = 70 (68.0%)	
Estancia (días)	31.0 (12.5-51.2)	32.0 (16.0-51.2)	ns
Con control de crisis	n = 41 (93.7%)	n = 71 (68.9%)	
Estancia (días)	22.0 (14.0-52.5)	25.0 (13.0-46.0)	ns
Con presencia de crisis	n = 8 (16.3%)	n = 32 (31.1%)	
Estancia (días)	32.0 (10.5-42.2)	34.5 (16.0-56.0)	ns

Resultados

Cuando se realizó diversas comparativas:

a) en base a los niveles terapéuticos

En los pacientes que presentaron niveles terapéuticos, en ambos grupos la estancia hospitalaria se disminuyó a 20 días. En los pacientes que no presentaron niveles terapéuticos de VPA, no se observaron diferencias en la estancia hospitalaria, sin embargo en el grupo innovador se aumentó de 24 a 31 días y en el grupo genérico de 29 a 32 días.

b) en base a la presencia de crisis

Cuando se realizó la comparativa en base a la presencia de crisis tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos, sin embargo la estancia fue superior en los pacientes con presencia de crisis. Tanto los pacientes con control de crisis, como los que presentaron crisis, la estancia hospitalaria fue ligeramente superior en el grupo genérico (sin diferencias estadísticamente significativas).

Cuando se compararon los pacientes que presentaron algún efecto adverso, el coste de VPA IV se multiplicó por 3, el coste de los FAE se multiplicó por 4.7 y el coste total por 9 (tabla 41).

Tabla 41. Comparativa de costes VPA IV entre los pacientes que presentaron algún efecto adverso al VPA IV frente al resto

	Efecto adverso n = 141 (92.8%)	No efecto adverso n = 11 (7.2%)	p
Coste VPA IV (€)	141.93 (66.02-333.46)	46.82 (23.66-79.57)	p=0.005
Coste FAE (€)	259.86 (99.58-705.14)	55.76 (25.09-138.26)	p=0.002
Coste total (€)	1235.49 (421.29-3715.38)	136.94 (56.87-188.17)	p<0.001



1. Primer objetivo

Comparar las concentraciones plasmáticas de VPA en los pacientes tratados con VPA IV genérico frente a su innovador.

Una de las mayores controversias en el área de la epilepsia es la utilización de FAE genéricos. A pesar de que los genéricos parecen presentar un ahorro de costes, en el caso de los FAE este beneficio se encuentra en duda por si en la práctica clínica (fuera de las condiciones ideales de los estudios de bioequivalencia) presentan el mismo perfil cinético y por tanto, eficacia clínica^{172, 230, 231}. No obstante, en la era de la “medicina basada en la evidencia”, las recomendaciones de la utilización de genéricos en epilepsia se realizan en base a pocos estudios aleatorizados^{253, 284, 286, 287}. Asimismo, los datos farmacocinéticos obtenidos para la demostración de bioequivalencia, en muy pocas ocasiones son publicados²⁸⁸.

Este estudio es un análisis retrospectivo observacional de prescribibilidad (no intercambiabilidad) de VPA genérico IV (Valproico GES EFG®) en la práctica clínica durante un periodo de 4 años, comparado con un periodo previo (4 años) en el cual el tratamiento VPA IV se realizó con el innovador (Depakine®).

En el estudio se incluyeron el 37.3% de los pacientes tratados con VPA IV durante los 8 años del periodo de inclusión. El resto de pacientes no incluidos en el estudio (242 pacientes), no presentaron niveles durante el tratamiento con VPA IV, ya que en caso de buena respuesta o si el paciente no presenta factores de riesgo de alteración en la distribución o eliminación, el clínico responsable puede considerar no necesaria su monitorización. La mayoría de guías prácticas recomiendan la monitorización de los niveles plasmáticos en caso de sustitución a un genérico, para asegurar que la exposición al fármaco permanece sin cambios¹⁷³. Sin embargo, debido a que este estudio era de prescribibilidad (no intercambiabilidad), no todos los pacientes presentaron determinación de niveles plasmáticos de VPA.

Aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados (71/152) tenían una edad superior a los 65 años, prácticamente la mitad presentaron una estancia

Discusión

hospitalaria superior a los 30 días (71/152), un 45.3% (68/152) de los pacientes eran críticos, un 16.4% (25/152) eran hepatópatas y una mortalidad del 15.8% (24/152), características de pacientes que no forman parte de los estudios de bioequivalencia de medicamentos genéricos^{172, 177, 211, 233, 234}.

Asimismo, el antiepiléptico se utilizó en diferentes causas de patologías epilépticas, destacando las causas de origen vascular (en ambos grupos), origen infeccioso (en el grupo innovador) y de origen tumoral (en el grupo genérico).

Cabe destacar que sólo en un 8.6% (13/152) de los pacientes, VPA IV se utilizó de forma profiláctica (sin crisis previas), destacando un elevado porcentaje de tratamientos de *status epilepticus* (23 pacientes), crisis tónico-clónicas (23 pacientes) y mioclonías (17 pacientes).

En nuestro estudio, al comparar globalmente las concentraciones plasmáticas de VPA en los pacientes en tratamiento con el innovador frente a los pacientes en tratamiento con VPA genérico, no se observaron diferencias tanto en las concentraciones plasmáticas iniciales (38.6 mcg/mL vs. 38.7 mcg/mL) como al finalizar el tratamiento con VPA IV (36.6 mcg/mL vs. 36.6 mcg/mL). Es de destacar que en la primera determinación de niveles de VPA, aproximadamente sólo 1 de cada 3 pacientes en ambos grupos (30.6% y 32.0%, respectivamente), presentó niveles terapéuticos (50-100 mcg/mL). Este dato concuerda con la presencia de crisis como motivo de solicitud de los niveles de VPA (39% y 42%, respectivamente).

Sin embargo, en la estratificación por dosis, con la dosis de 1200 mg/día (dosis estándar 400 mg/8h), los pacientes del grupo innovador presentaron claramente concentraciones superiores a los del grupo genérico. Mientras que en el grupo innovador, la concentración media se encontraba en el límite inferior del margen terapéutico (50 mcg/mL), los pacientes del grupo genérico mantenían niveles infraterapéuticos (<40 mcg/mL). Esta diferencia de concentraciones plasmáticas tuvo relación con la eficacia del tratamiento antiepiléptico. Mientras que en el grupo innovador, el 11.8% de los pacientes con niveles infraterapéuticos presentaron crisis, en el grupo genérico este valor se triplicó (35.7%) (p=0.008).

Este dato indica que con la utilización de VPA genérico es de vital importancia el mantener niveles terapéuticos para un mejor control de las crisis.

Con respecto a los niveles, debido a su corta semivida (aproximadamente 10 h), no se tuvo en cuenta la posible influencia de dosis previas de VPA oral, ya que en la primera determinación de niveles con VPA IV (al menos tras 48-72h de terapia IV), ya se ha producido la práctica eliminación de éstas (5 semividas) y se considera que los niveles plasmáticos debidos a la dosificación oral previa serán despreciables. Sin embargo, la administración concomitante de VPA oral se consideró criterio de exclusión, para evitar sesgos de biodisponibilidad.

Al analizar los pacientes con niveles terapéuticos, se observó una dosis media en ambos grupos de 1500 mg/día, mientras que en los pacientes con niveles no terapéuticos, la dosis media en ambos grupos fue de 1200 mg/día. Este dato sugiere que para evitar niveles infraterapéuticos, se requieren dosis superiores a la dosis estándar de 1200 mg/día (400 mg/8h) de VPA IV.

Tras la determinación de niveles, también se observó una mayor proporción de pacientes en la grupo innovador con dosis superiores a los 1200 mg/día ($p=0.015$). Únicamente 2 pacientes del grupo innovador (4.1%) mantuvieron dosis inferiores a los 1200 mg/día, uno de ellos fue exitus por un AVC y el segundo fue una paciente de 86 años (posible dosis ajustada por edad). En el grupo genérico hasta un total de 13 pacientes (12.6%) mantuvieron dosis inferiores a los 1200 mg/día, en 10 de ellos posiblemente por hipoalbuminemia (mayor fracción libre/activa). No obstante, los pacientes con hipoalbuminemia (albúmina < 3.5 g/dL) presentaban una mayor proporción de niveles infraterapéuticos (89/120 (74.2%) vs. 15/32 (46.9%), $p=0.005$). Debido a la menor concentración de albúmina, la fracción libre de VPA (activa) se ve incrementada, facilitándose su eliminación. Otro dato a destacar es la elevada proporción de pacientes con niveles de VPA muy disminuidos (<25 mcg/mL), que alcanzó un 18.37% en el grupo innovador y un 28.16% en el grupo genérico, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. De nuevo, los 38 pacientes que presentaron niveles < 25 mcg/mL, todos ellos presentaban albúmina < 3.5 g/dL ($p=0.001$).

Discusión

Estos datos indicarían que la mejora del nivel de albúmina del paciente podría ser un factor que influyera para alcanzar niveles terapéuticos.

En base al coeficiente de Curtosis que nos muestra la distribución de las concentraciones, el grupo innovador mostró una distribución leptocúrtica ($g_2=6.899$) con una mayor concentración de niveles cercanos a la media, mientras que el grupo genérico presentó una distribución mesocúrtica-platicúrtica ($g_2=-0.123$) con niveles más dispersos con respecto a la media (figura 23). Por lo tanto, los pacientes del grupo genérico presentaron una distribución bimodal (<40 mcg/mL y >40 mcg/mL). Cuando se compararon estas dos poblaciones, no se encontraron diferencias en las características de los pacientes ni en el tratamiento concomitante con inductores y/o inhibidores plasmáticos, pero sí se observó una diferencia en la dosis de VPA IV administrada (1200 (1000-1200) vs. 1200 (1200-1500) mg, $p=0.011$). Cuando se realizó esta misma comparación en el grupo innovador (<40 mcg/mL vs. 40 mcg/mL), no se observaron diferencias en ninguna de las características de los pacientes ni en las dosis administradas. Estas diferencias indican que en el tratamiento con VPA genérico, dosis iguales o inferiores a 1200 mg/día dan lugar a unos niveles claramente infraterapéuticos (<40 mcg/mL).

Debido al elevado porcentaje de pacientes con niveles infraterapéuticos en nuestra serie (68.4%) y a la elevada variabilidad entre los pacientes, sería recomendable la monitorización de los niveles plasmáticos en todos los pacientes en tratamiento con VPA IV. El coste de la determinación (precio Laboratori Referència de Catalunya: 8.65 €) podría verse compensado con un mejor control del paciente.

La media de frecuencia de monitorización de niveles de VPA fue semanal, sin embargo, esta frecuencia aumentó en el caso de los pacientes en tratamiento con politerapia antiepiléptica (paciente más complejos y con múltiples interacciones farmacológicas). En pacientes con politerapia antiepiléptica, sería recomendable la monitorización de niveles de VPA más frecuente, debido al riesgo de interacciones farmacológicas.

La duración media del tratamiento con VPA IV no fue diferente en ambos grupos (13.0 vs. 10.0 días), sin embargo en el grupo innovador hubo una mayor proporción de pacientes con tratamiento con una duración superior a las 2 semanas (42.9% vs. 26.2%, $p = 0.043$). Esta diferencia se debe principalmente al grupo de pacientes que presentaron niveles terapéuticos (50-100 mcg/mL) con una duración del tratamiento con VPA IV el doble en el grupo innovador que en el grupo genérico (15.0 vs. 8.0 días, $p = 0.064$).

Cuando se comparó la dosificación de VPA IV en ambos periodos, a pesar de que no se observaron diferencias en la dosis media (mg/día), en el grupo innovador hubo una mayor proporción de pacientes con dosis superiores a los 1200 mg/día tanto en el día de la determinación de niveles (48.98% vs. 25.24%, $p=0.004$), como posteriormente (63.26% vs. 40.78%, $p=0.015$). Este dato podría ser debido a una mayor dosificación en los pacientes que estaban en tratamiento con inductores (1500 mg/día vs. 1200 mg/día, $p=0.013$) especialmente en el grupo innovador, mientras que en el grupo genérico se optaba por el cambio a levetiracetam (FAE con menor potencial de interacciones farmacocinéticas). Otra posible causa podría ser inicialmente una dosificación en base al peso del paciente (12-24 mg/kg/día) y que posteriormente se adoptó por dosificaciones más estándares (100 mg/L x 0.5 l/h x 24 h = 1200 mg/día). Sin embargo, no es posible confirmar esta teoría, ya que en la mayoría de pacientes no se disponía del peso del paciente al tratarse de un estudio retrospectivo.

Los estudios de bioequivalencia se realizan en individuos sanos y sin la administración de otras medicaciones concomitantes. Las interacciones farmacológicas, especialmente con los FAE, pueden ser causa de bioinequivalencia en el caso de los genéricos²⁵⁰. En nuestro estudio, como es habitual en la práctica clínica habitual, todos los pacientes estaban en tratamiento con otros fármacos. No obstante, se observó que los pacientes con tratamiento concomitante con carbamazepina, fenobarbital/primidona o topiramato, todos ellos inductores, no presentaron niveles inferiores al resto de pacientes (43.9 vs. 36.7 mcg/mL) ya que iniciaron tratamiento con dosis superiores (1500 vs. 1200 mg/día). Asimismo, cuando se compararon los pacientes del grupo innovador con

el grupo genérico que estaban en tratamiento con algún inductor enzimático, las concentraciones de VPA eran idénticas (43.9 vs. 43.3 mcg/mL). Todos estos datos corroboran que a pesar del ligero incremento de dosis de VPA IV en los pacientes con tratamiento concomitante con inductores, siguen presentando niveles ligeramente infraterapéuticos.

Al final de la década de los noventa, algunas publicaciones estudiaron diferencias farmacocinéticas entre las formulaciones genérica e innovadora en distintos FAE (especialmente carbamazepina y fenitoína), con conclusiones contradictorias, a pesar de constatarse algunas variaciones cinéticas^{181, 204, 236-240}. Lo más abundante son las publicaciones de series cortas y casos aislados en los que se denuncian recaídas o aparición de efectos adversos tras la sustitución y en pocas de ellas se dispone de niveles del FAE. Con respecto a las publicaciones relacionadas con niveles de VPA, únicamente se dispone de 2 casos publicados por Dhanaray²²⁶ en los que los niveles aumentaron tras el paso de genérico a innovador, y los 8 casos de Berg²¹⁴ en los que se observó una disminución del 34% en los niveles de VPA tras la descompensación con el cambio de innovador a genérico.

Con respecto a otros FAE, también existen pocas experiencias publicadas que incluyan los niveles del FAE. En 2004, se publicó un pequeño estudio farmacocinético de 8 pacientes, en los que los niveles de fenitoína disminuyeron un 30% al cambiar del innovador al genérico²¹⁸. Posteriormente, hay 26 casos de la publicación de Berg²¹⁴ (comentada previamente), en los cuales 21 pacientes presentaron niveles inferiores de VPA, fenitoína o carbamazepina, tras la descompensación con el cambio de innovador a genérico. Más recientemente, un estudio pre-post publicado por Kinikar y col.²¹⁹ con 222 pacientes en tratamiento con fenitoína, en el que disponían de concentraciones antes y posteriormente al cambio en la mitad de los pacientes (114 pacientes), no observaron diferencias en las concentraciones del FAE (13.2 vs. 12.3 mcg/mL). No obstante, detectaron que durante el periodo genérico había una mayor proporción de pacientes con niveles infraterapéuticos (<10 mcg/mL) (22.5% vs. 43.2%, $p < 0.001$).

Actualmente, cuando la mayoría de organizaciones médicas y farmacéuticas enfatizan en la evaluación de los datos clínicos basados en la “medicina basada en la evidencia”, es cuestionable equiparar los FAE innovadores y genéricos con la poca evidencia existente²⁸⁹. Asimismo, la mayoría de los estudios publicados se basan en marcadores subrogados de fracaso terapéutico (visitas a urgencias, hospitalizaciones, incremento de los costes,...), y frecuentemente contienen mínimos datos farmacocinéticos, y además obtenidos de forma aleatoria. Es notable que los datos farmacocinéticos de los estudios de bioequivalencia no sean publicados, por lo que no están disponibles para su revisión. Una excepción es la reciente publicación de Krauss y col.²⁸⁸ sobre datos de la FDA de estudios de bioequivalencia de FAE genéricos. En total fueron evaluados 141 FAE genéricos en 258 estudios de bioequivalencia con un total de 7125 sujetos. En este estudio se evaluaron las diferencias que se encontraban entre ambas formulaciones (innovador y genérico) con respecto al AUC y Cmax (parámetros que definen bioequivalencia). Con respecto al AUC, en el 98.8% de los estudios, el AUC difería en <15% entre ambas formulaciones. Sin embargo, un estudio con VPA, la desviación del AUC difería >15%. Con respecto a la Cmax, éste difería en mayor consideración que el AUC. Hasta en un total de 28 estudios (10.85%) la diferencia era entre 15-25% entre el genérico y el innovador. Además, cuando se cambiaban las condiciones “en ayunas” o “con alimentos”, la diferencia era >15% en el AUC en el 8.2% y el Cmax en el 26% de las comparativas. Estos datos concuerdan con las series publicadas de subgrupos de pacientes que no toleran la conversión del innovador al genérico (efectos sobre SNC y/o crisis), así como el efecto de los alimentos en la absorción de los FAE, que puede incrementar la variabilidad en la Cmax entre ambas formulaciones.

Asimismo, otro factor que recientemente ha demostrado que puede dar lugar a no bioequivalencia en la población general es la presencia de inductores que pueden afectar tanto al Cmax como al AUC, ya que los voluntarios de los estudios de bioequivalencia están libres de cualquier interacción farmacológica²⁹⁰.

Otra controversia con las sustituciones de los genéricos es la sustitución de un genérico a otro genérico. Si el genérico A y el genérico B son bioequivalentes con

Discusión

el innovador, se asume que el genérico A es bioequivalente al genérico B, sin comparaciones directas entre ellos. Como la mayoría de FAE tienen múltiples laboratorios fabricantes, el cambio entre genéricos da lugar a mayores cambios en las concentraciones plasmáticas que en los cambios entre innovador y genérico^{288, 291}. Cuando se ha comparado cambios entre genéricos, el 17% y el 39% de los productos producía un diferencia >15% en el AUC y el Cmax, respectivamente²⁸⁸. Mientras que la sustitución en un único producto genérico puede resultar en pequeñas variaciones en la exposición al fármaco, múltiples cambios entre genéricos puede ser más problemático²⁸⁹.

Cuando un paciente presente descontrol de crisis o aparición de efectos adversos debido al cambio a un genérico, sería recomendable realizar niveles del FAE, así como confirmar cumplimiento terapéutico²⁷³.

Según las recomendaciones realizadas por Privitera²⁸⁷, serían necesarios 3 tipos de estudios. En primer lugar, ensayos ciegos con estudios farmacocinéticos rigurosos, en el que los pacientes con epilepsia fueran aleatorizados para recibir el genérico o el innovador de forma crónica (no dosis única). En segundo lugar, de igual forma, se deberían comparar 2 productos genéricos que se encontraran en los extremos de los estudios de bioequivalencia, para confirmar si los genéricos de un mismo innovador son bioequivalentes entre sí. Y por último, el tercer tipo de estudio recomendable sería estudiar los pacientes atípicos (“*outliers*”), para conocer qué pacientes podrían experimentar efectos adversos o pérdida de control de crisis con los cambios a genéricos que realmente presentan cambios en las concentraciones del FAE. Los estudios de bioequivalencia no son estudios de eficacia ni seguridad, por lo que no se puede evaluar si el cambio en la concentración plasmática del FAE pueda estar asociado con efectos adversos y/o crisis en los pacientes de forma individual.

2. Segundo objetivo

Comparar la respuesta clínica del VPA IV genérico frente a valproico IV innovador.

Durante todo el periodo de estudio, un total de 407 pacientes estuvieron en tratamiento con VPA IV y de éstos, aproximadamente el 40% se les monitorizó los niveles plasmáticos (162/407). En el presente estudio, se incluyeron una proporción similar en ambos grupos (49 de los 151 pacientes en tratamiento con VPA innovador (32.4%) y 103 de los 256 pacientes en tratamiento con VPA genérico (40.2%).

La cohorte monitorizada era de gran gravedad, ya que un total de 40 pacientes (19 en el grupo innovador y 31 en el grupo genérico) fueron exitus (26.3%), siendo más de la mitad de ellos, durante el tratamiento con VPA IV (24/40). Casi un 60% (90/152) de las patologías epilépticas tratadas presentaron como principal causa de origen vascular (AVC, hematomas subdurales, HSA, ictus, aneurismas), infecciones (meningitis, encefalitis, toxoplasmosis), tumorales (astrocitomas, meningiomas, glioblastomas, metástasis cerebrales) y TCE. Asimismo, más del 90% (139/152) de las prescripciones de VPA IV fue tratamiento de alguna patología epiléptica, siendo la profilaxis anecdótica (13/152).

El principal motivo de inicio de VPA IV fue la imposibilidad de la administración por vía oral (117/152, 77.0%). No obstante, en el grupo innovador hubo una mayor incidencia de pacientes de paso a VPA por la interacción fenitoína-dexametasona (10.2% vs. 1.9%, $p = 0.023$), y en el grupo genérico por presencia de crisis previas (21.4% vs. 4.1%, $p = 0.006$).

A pesar de que se encontrarse esta diferencia en la “presencia de crisis” como principal motivo de inicio de VPA IV entre ambos grupos, la proporción de pacientes con crisis al inicio era similar (19/49 (39.8%) vs. 43/103 (41.7%)), ya que el resto de pacientes que presentaron crisis al inicio, presentaron otros motivos de inicio de VPA IV (necesidad de vía IV y la interacción fenitoína-dexametasona).

Discusión

La mayor frecuencia en el grupo innovador de la interacción fenitoína-dexametasona, podría ser posiblemente a un menor uso de de la combinación de ambos fármacos durante el segundo periodo debido al mayor conocimiento de dicha interacción.

En cuanto a la duración del tratamiento con VPA IV no se observaron diferencias estadísticamente significativas, excepto que en el grupo innovador hubo una mayor proporción de tratamientos superiores a los 14 días (42.9% vs. 26.2%, $p=0.043$). En los pacientes que presentaron niveles terapéuticos, se observó una tendencia de duración media de VPA IV superior en el grupo innovador que en el grupo genérico. En el grupo innovador, excepto 2 pacientes que fueron exitus, el resto de pacientes con niveles terapéuticos finalizó el tratamiento por cambio a VPA vía oral. No obstante, en el grupo genérico, 14 de los 32 pacientes que presentaron niveles terapéuticos finalizaron el tratamiento de forma más temprana por múltiples causas (4 exitus, 4 inicios de un carbapenémico, 2 problemas de sangrado / coagulación, 2 hiperamonemias, 1 hiponatremia y 1 crisis).

Como se ha comentado previamente, en el momento de la solicitud de los niveles de VPA, la frecuencia de crisis era similar en ambos grupos. No obstante, posteriormente, el grupo innovador presentó una tendencia a un mayor control de las crisis que en el grupo genérico ((41/49 (83.7%) vs. 71/103 (68.9%), $p=0.075$). De los 8 pacientes del grupo innovador que no se controló la clínica epiléptica, 5 de ellos se les asoció otro FAE, 2 pasaron a VPA oral y otro paciente fue exitus. De los 32 pacientes del grupo genérico que no se controló la clínica epiléptica, 18 de ellos (56.25%) se suspendió el VPA y se iniciaron otros FAE, 7 se les asoció otro FAE al VPA, 6 se pasó a VPA oral y otro paciente fue exitus. Es de destacar que más de la mitad de los pacientes no controlados en el grupo genérico (56.25%), el tratamiento con VPA fue suspendido: 7 por efectos adversos, 6 por adición de un carbapenémico, 3 por niveles disminuidos y 2 por presencia de crisis.

Una vez descartados los pacientes que estaban en tratamiento profiláctico con VPA IV, a pesar que al inicio en ambos grupos había una presencia de crisis

similar (45.2% vs. 43.3%), estos valores se distanciaban al finalizar el tratamiento con VPA IV, manteniéndose una tendencia mayor en el grupo genérico (33.0% vs. 19.0%, $p= 0.069$). Sin embargo, también se encontraron otros factores de riesgo de presencia de crisis como la presencia de polifarmacia o el diagnóstico de *status epilepticus*. Cuando se realizó el análisis multivariado, el diagnóstico de *status epilepticus* fue el único factor de riesgo significativo de presentar crisis, siendo casi 5 veces superior al resto de pacientes (OR: 4.9 (1.94-12.4)). Por consiguiente, el análisis estadístico posterior descarta que el uso de una u otra presentación sea responsable de las posibles diferencias en el control de las crisis, y únicamente el diagnóstico de *status epilepticus* (de mayor incidencia en el grupo genérico pero sin significación estadística) fue la única causa que se pudo determinar como predictor de un peor control de crisis.

El grupo innovador presentó una mayor polifarmacia con fenitoína (46.9% vs. 25.2%, $p= 0.007$), mientras que en el grupo genérico la polifarmacia era superior con levetiracetam (27.2% vs. 4.1%, $p<0.001$). Esta diferencia podría ser debida a que la comercialización de levetiracetam se inició en 2006 (final del periodo de estudio con el innovador del presente estudio), desplazando el uso de fenitoína (FAE estrecho margen terapéutico e interacciones) por levetiracetam (FAE de mayor facilidad de uso).

El principal motivo de finalización de VPA IV fue el paso a VPA oral en ambos grupos, sin embargo, este motivo fue superior en el grupo innovador (71.4% vs. 48.5%, $p=0.009$), presentando el doble de duración de tratamiento con VPA IV (13.0 días vs. 7.0 días, $p=0.018$). Este hecho explicaría en parte la mayor duración de VPA IV en el grupo innovador con niveles terapéuticos comentado anteriormente. En el grupo genérico hubo una mayor proporción de finalización de VPA IV por inicio de un carbapenémico (15.5% vs. 2%, $p= 0.013$). A pesar que en dicho grupo, la causa infecciosa era inferior (8.7% vs. 20.4%, $p = 0.042$), la utilización de carbapenémicos, en general, ha ido aumentando a lo largo de los años.

Discusión

Todos los pacientes que presentaron crisis estaban en tratamiento con polifarmacia antiepiléptica, mientras que no hubo ningún paciente en monoterapia que presentara crisis. Estos datos concuerdan con el estudio caso-control de Devine y col.²⁶², que incluía 2949 casos (exacerbación de la epilepsia) y 8847 controles, en el que se observó que los pacientes que estaban con 3 o más FAE presentaban una OR 2.96 (IC: 2.48-3.49) de presentar exacerbaciones, mientras que la ausencia de otro FAE disminuía el riesgo un 15% (OR: 0.85 (IC95%:0.74-0.98)). Sin embargo, cuando se evaluó la relación con el cambio a un bioequivalente genérico, la OR ajustada por factores confusores, perdía significancia (OR: 1.08 (IC95%:0.91-1.29)). Entre otros factores que afectaban a la exacerbación, los autores encontraron la comorbilidad (OR: 2.10), interacciones (OR: 1.36), edad < 40 años (OR: 1.42), cambios en el diagnóstico de epilepsia (OR: 2.53) o utilización de nuevos FAE en los 90 días previos (OR: 1.91). En nuestro estudio, se encontró una tendencia de mayor exacerbación en los pacientes con menor comorbilidad (Charlson=0, p=0.134), pudiendo sugerir que el grado de comorbilidad no es predictivo del control de crisis. Asimismo, tampoco se observó una relación con la presencia de interacciones, ni con la edad, ni la hipoalbuminemia.

Hubo 11 pacientes que presentaron crisis a pesar de mantener niveles terapéuticos (4 en el grupo innovador y 7 en el grupo genérico). Todos estos pacientes estaban en politerapia con varios FAE y presentaron como causa de la patología comicial TCE, meningitis o astrocitomas. Cuando se evaluaron los pacientes con niveles infraterapéuticos, se observó una clara diferencia en la efectividad entre el grupo innovador y el grupo genérico. Los pacientes del grupo genérico presentaron peor control de las crisis que en el grupo innovador (11.8% vs. 35.7%, p=0.008). Como se ha comentado previamente en el primer objetivo, se observa que es de gran importancia mantener niveles terapéuticos cuando se utiliza VPA genérico.

La optimización de la farmacoterapia en la epilepsia se basa en la individualización de las pautas de FAE para obtener un balance entre el control de las crisis y tolerabilidad²⁴⁴. Por lo tanto, muchos autores recomiendan que en

los pacientes estabilizados con un FAE innovador, no debería modificarse la medicación²⁷³. En caso de que sea necesario un cambio en la medicación, éste debe realizarse con mucha precaución, ya que el riesgo de crisis puede ir relacionado con consecuencias sociales, psicológicas y económicas^{207, 213, 246}. Una simple crisis puede poner en riesgo la vida del paciente, así como la pérdida de permisos de conducir y puestos de trabajo²⁰⁸.

En la bibliografía hay numerosos artículos de no-bioequivalencia clínica resultando en presencia de crisis tras la sustitución a un FAE genérico^{207, 208, 225, 228, 292, 293}. Las agencias reguladoras (FDA, EMA) no requieren que se demuestre que un genérico sea equivalente terapéutico, sino que sea farmacéuticamente equivalente al innovador²⁹⁴.

Rascati y col.²⁵² realizaron en 2009 un estudio caso-control de la base de datos de PharMetrics que representa a 55 millones de pacientes de diversas áreas de EEUU. De la cohorte de 37567 pacientes epilépticos, al final analizaron 991 casos (pacientes con evento epiléptico agudo sin eventos previos en los 6 meses anteriores) y 2973 controles. En el análisis de regresión logística, los autores encontraron que la sustitución del FAE era predictivo del evento epiléptico (OR 1.51 (IC95%:1.17-1.96)).

Erickson y col.²⁰¹ realizaron un estudio retrospectivo de pacientes ambulatorios en tratamiento con lamotrigina, fenitoína o VPA. Tras realizar un emparejamiento de pacientes en tratamiento con innovador con el genérico, no encontraron diferencias en el caso de VPA ni lamotrigina, pero sí con fenitoína. Sin embargo, los autores concluyeron que para detectar posibles efectos relacionados con el cambio, es más sensible estudiar cambios en la prescripción de los FAE que las visitas a urgencias u hospitalizaciones (marcadores subrogados de fracaso terapéutico de la mayoría de los estudios)²⁸⁹. En nuestro estudio en el grupo innovador el 42.9% (21/49) presentó cambios en su terapia antiepiléptica, mientras que en el grupo genérico fue del 56.3% (58/103) (p=0.164).

Discusión

Rudakova y col.²⁹³ analizaron las causas de pérdida de remisión de las crisis en 220 pacientes con epilepsia libres de crisis el año anterior. La mayor causa fue el cambio a un genérico (60.4%). De los pacientes que cambiaron a un genérico, el 75.6% tuvo pérdida de control de las crisis, el 3.75% desarrolló *status epilepticus*, y el 51.9% precisó de ingreso en urgencias u hospitalización. El 86.2% de los pacientes volvió al innovador, pero el control previo de las crisis sólo se obtuvo en el 32.9% de los pacientes.

La más extensa revisión de estudios sobre la sustitución de FAE genéricos es la publicada por Yamada y Welty²⁵³. Tras una revisión de 156 artículos, al final analizaron 20 estudios (7 retrospectivos y 13 prospectivos (6 con pacientes y 7 con voluntarios sanos)). Con respecto a los estudios retrospectivos^{229, 236, 258-260, 263, 264}, todos ellos financiados por la industria del FAE innovador, excepto el estudio de Gagne²⁵⁶, los 6 restantes demostraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la sustitución a un FAE genérico (resultados clínicos adversos). De los 6 estudios prospectivos con pacientes (1 con fenitoina²⁹⁵ y 5 con carbamazepina^{236, 239, 258-260}), ninguno de ellos mostraron diferencias significativas en las medidas de bioequivalencia (AUC y Cmax). Sin embargo, el estudio de Hartley y col.²²¹ mostró diferencias en la respuesta clínica (mayor tasa de acontecimientos neurológicos). Finalmente, los autores concluyeron que los estudios que utilizan el cambio de nuevo al innovador como resultado negativo no es un buen marcador, ya que las razones precisas del cambio no siempre son conocidas (otras causas además del fracaso del FAE genérico). Sin embargo, los estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos tampoco son suficientes, ya que sería necesaria una estratificación por enfermedades. Como conclusiones finales indicaron que la sustitución a FAE genéricos no suele ser problemática, excepto en alguno grupo de pacientes y que hay cierta evidencia que sugiere que el cambio a genérico puede incrementar la utilización de recursos sanitarios. Estas conclusiones concuerdan con la editorial de Roach²⁹⁶, que justifica que hay un pequeño grupo de pacientes epilépticos que aparentemente no toleran las mínimas diferencias en la biodisponibilidad de los FAE sin desarrollar crisis o efectos adversos.

Hasta ahora, el único meta-análisis sobre la utilización de FAE genéricos, realizado por Kesselheim y col.²²⁹, incluye 7 estudios aleatorizados (1 con fenitoína²⁶⁵, 5 con carbamazepina^{254, 267-270} y 1 con VPA²⁷¹). En ninguno de ellos se encontró diferencias en eficacia al comparar el innovador con el genérico. El único estudio que incluía VPA²⁷¹, fue un estudio aleatorizado abierto de sustitución (4 + 4 semanas) que se realizó en 64 pacientes, en el que no se encontraron diferencias en niveles ni en el control de las crisis.

Asimismo, existe un elevado número de publicaciones referentes a encuestas tanto a médicos como a pacientes sobre su apreciación al cambiar a un genérico. Haskins y col.²⁶⁵ realizaron una encuesta telefónica a 435 médicos y a 974 pacientes, de los cuales un 23% pensaba que el cambio a un genérico podría desencadenar en crisis, y el 27% de los médicos creían que habían tratado pacientes debido al cambio a un genérico. En esta encuesta, el 58% de los pacientes y el 31% de los médicos se encontraban incómodos con el cambio a un FAE genérico.

En la encuesta de Makus y col.²⁴⁴ realizada a neurólogos y otras especialidades, en el 89% de los casos, la pérdida de control de las crisis era la principal causa para la vuelta a utilizar el FAE innovador.

Berg y col.²¹⁴ publicaron una serie de 50 pacientes controlados con FAE innovadores, que presentaron pérdida de control de las crisis o incremento en su frecuencia tras el cambio a un genérico. La serie incluía 15 casos con fenitoína, 14 con VPA, 7 con carbamazepina, 8 con gabapentina y 8 con zonisamida.

En la encuesta de Bautista y col.²⁹⁷ realizada en 121 pacientes (71 con cambio a FAE genérico), 18 de ellos (25.7%) reportaron un incremento en la frecuencia de crisis, y 14 (20.6%) un incremento de los efectos adversos.

En la encuesta de Papsdorf y col.²¹⁶ realizada a 179 pacientes, el 27.8% reportaron crisis que atribuían directamente al cambio de un FAE innovador a un

Discusión

genérico, y el 33.7% reportaron efectos adversos debidos al cambio. Debido a ello, una tercera parte (31.2%) volvieron al FAE innovador.

En la encuesta realizada por McAuley y col.²¹⁵, en la que participaron pacientes en tratamiento de epilepsia y farmacéuticos comunitarios, de los 82 pacientes participantes, el 96% consideró que el cambiar entre diferentes presentaciones de FAE podía incrementar la presencia de crisis o los efectos adversos y el 46% habían presentado problemas al cambiar la presentación del FAE. De los 112 farmacéuticos participantes, el 87% también consideraba un riesgo el cambio de presentación, y el 51% tenía conocimiento de que algún paciente había presentado problemas.

Hensler y col.²⁹⁸ realizaron recientemente una encuesta a 2000 pacientes en tratamiento con FAE. De éstos, un 32% de los que cambiaron a un genérico reflejaron que tuvieron problemas con el cambio. Asimismo, los pacientes que nunca habían cambiado a un genérico, mostraban mayor preocupación que los que sí habían cambiado y distinguían el uso de genéricos en epilepsia con el resto de indicaciones (dolor, infecciones,...).

Otro punto importante es el impacto negativo de la sustitución del FAE en la satisfacción del paciente²⁹⁹. El cambio a un genérico se ha relacionado con confusión (por un aspecto diferente de la forma farmacéutica) y ansiedad al paciente³⁰⁰ y posible pérdida de adherencia al tratamiento³⁰¹. En nuestro estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo, no pudo evaluarse este punto.

Se cree que el problema de bioequivalencia es distinto cuando se prescribe por primera vez o cuando se cambia. La revisión de Bialer y Midha²⁸¹, ya hace distinción a los términos prescribibilidad e intercambiabilidad. Prescribibilidad se refiere a la situación en la que un paciente es tratado por primera vez con un fármaco, ya sea innovador o genérico, mientras que la intercambiabilidad sería el cambio de de un innovador a un producto bioequivalente (genérico) o viceversa, o el cambio de un genérico a otro genérico. Asimismo, en la revisión realizada por los neurólogos Shaw y Hartman¹⁷⁷ diferencia que la intercambiabilidad entre un

innovador y un genérico puede ser poco probable que sea sustancial, mientras que las diferencias en la intercambiabilidad de un genérico a otro genérico diferente pueden ser mayores y clínicamente relevantes.

Más recientemente, Talati³⁰² analizó los estudios que utilizaban un FAE genérico como tratamiento de inicio (prescribibilidad) y que éstos no diferían con respecto al innovador (OR: 0.87, IC95%:0.64-1.18). Sin embargo, en los estudios de cambio (intercambiabilidad) sí que se encuentra evidencia de incremento de riesgo de hospitalización y estancia hospitalaria. El presente trabajo es un estudio de prescribibilidad (inicio de VPA IV genérico) ya que no se cambió la presentación durante el tratamiento (intercambiabilidad).

Cada vez más, existe diversa bibliografía que realiza una serie de recomendaciones relacionadas con el uso de FAE genéricos. Azanza y col.⁴³ indican que un medicamento genérico puede ser utilizado como primera opción en el tratamiento de pacientes *naïve*, de acuerdo a las indicaciones específicas para las que ha sido aprobado. Si se decide sustituir una formulación innovadora por un genérico, debe priorizarse en los pacientes más sencillos (el control de los síntomas se ha realizado con rapidez, monoterapia, no presencia de efectos adversos, no enfermedades asociadas y no fármacos asociados con potenciales interacciones). Sin embargo, en la revisión de Krämer y col.¹⁷⁵ se sugiere que habría una serie de subgrupos de pacientes, en los cuales hay elevado riesgo en el cambio a un FAE genérico: niños, pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, fumadores, bebedores, con comorbilidades y polimedicación.

La mayoría de las guías clínicas recomiendan no hacer cambios en los pacientes cuyas crisis estén controladas. La Sociedad Española de Neurología (SEN) emitió un informe en el 2007 con una serie de conclusiones técnicas sobre el cambio a genéricos:

- La SEN favorece el uso de los fármacos genéricos aprobados según la legislación vigente y basada en la bioequivalencia.

Discusión

- La SEN considera que en el tratamiento de los pacientes con epilepsia, debido a las peculiaridades de control y consecuencias de la enfermedad, no debería haber intercambiabilidad de fármacos y sólo el neurólogo que lleva al paciente debe tener la capacidad de modificar dicho tratamiento. La SEN considera que en ningún caso el farmacéutico debería modificar una pauta terapéutica.
- Según la SEN, la modificación de fármacos o formas farmacéuticas sólo está justificada por ineficacia o por la aparición de efectos adversos a juicio del neurólogo prescriptor.
- La recomendación de no intercambiabilidad es especialmente importante en las epilepsias cuyo control ha sido difícil, en niños, en mujeres con posibilidad de embarazo, en ancianos y en pacientes tratados en politerapia.
- Para que el neurólogo pueda atender al paciente con mayor beneficio, las compañías productoras de genéricos deberían hacer públicos los estudios farmacocinéticos que analizan su bioequivalencia en comparación con el innovador de referencia.
- La SEN considera que sería recomendable que la administración redujera el margen de variabilidad de las formulaciones farmacéuticas genéricas que se utilicen en epilepsia.
- En concordancia con el concepto de no intercambiabilidad, el neurólogo que prescribe el fármaco por primera vez debe considerar el principio de perdurabilidad de las formulaciones farmacéuticas en el mercado, dado que la utilización de una fórmula que pueda retirarse del mercado en breve tiempo supondría una sustitución añadida en el futuro que podría perjudicar el ajuste posológico.

La *American Academy of Neurology* (AAN) que representa a más de 20.000 neurólogos realizó un informe sobre la sustitución por genéricos^{248, 256, 281}.

- La AAN se opone a la sustitución por genéricos de FAE para el tratamiento de la epilepsia sin aprobación del clínico. Las diferencias entre fármacos de marca y genéricos pueden ser altamente problemáticas en pacientes con epilepsia. Incluso mínimas diferencias en la composición de FAE de marca

y genéricos en el tratamiento de la epilepsia pueden dar lugar a crisis en pacientes controlados anteriormente.

- Los FAE para el tratamiento de la epilepsia difieren de otro tipo de fármacos, haciendo que la sustitución por genéricos sea más problemática, por lo que la AAN se opone a la sustitución de genéricos para pacientes con epilepsia en las farmacias, sin el anterior consentimiento del clínico y del paciente.
- La AAN apoya la legislación que exige un consentimiento informado al paciente antes de la sustitución por genéricos.

La *Ligue Francaise contre l'Epilepsie* (LFCE)²⁸¹, considera que los FAE son una clase particular de fármacos que pueden ser problemáticos en su sustitución cuando se utilizan con la indicación de epilepsia. Recomienda evitar la sustitución a genéricos (particularmente entre genéricos) sin el consentimiento del médico y del paciente. En caso de crisis o recurrencias en pacientes libres de crisis, debe monitorizarse sistemáticamente los niveles del FAE y registrar todos los detalles relativos al cumplimiento y a la sustitución.

La *International League Against Epilepsy* (ILAE)²⁸¹, recomienda que al inicio de un tratamiento debe informarse a los pacientes de la disponibilidad de los FAE genéricos y sus ventajas en términos de costes. Los FAE genéricos representan una elección, especialmente en los pacientes que inician monoterapia o tratamiento coadyuvante en pacientes con crisis. En el caso de los pacientes en remisión, la sustitución a genérico no es recomendable, así como evitar el cambio entre genéricos.

En el capítulo de Alemania en la ILAE²⁸¹, se reitera que las diferencias farmacocinéticas permitidas en los genéricos son tan grandes para los FAE que pueden significar riesgo de recurrencia de crisis o incremento de los efectos adversos. En el caso de carbamazepina y VPA, se oponen a la sustitución automática "*aut idem*", aunque sugieren que todos los FAE deberían excluirse de esta regulación.

Discusión

En la revisión realizada por Campos-Castello³⁰³ se señalan claras desventajas potenciales del cambio de un FAE innovador a un genérico como distinta biodisponibilidad, bioequivalencia no demostrada, riesgo de reaparición de crisis en pacientes previamente controlados y variabilidad de la respuesta en el paciente epiléptico, imposible de predecir. Por todo ello, remarcan la importancia de un fracaso terapéutico tras el cambio a un genérico, en especial en casos de margen terapéutico estrecho, la biodisponibilidad permisible con la variabilidad individual del paciente, la situación médico-legal de tal cambio, así como la realidad de los ahorros y costos potenciales derivados.

La Guía de Práctica Clínica del Consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia sobre la prescripción de FAE genéricos¹⁸⁷, refiere que hasta el momento, no se ha realizado ningún ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con un número significativo de pacientes epilépticos que compare los efectos de un FAE innovador con un genérico en más de 25 años de historia, a pesar de las múltiples críticas en su utilización. Según dicha Sociedad, la mayoría de las publicaciones no llegan a poner en relieve las consecuencias relevantes en la evolución de la enfermedad, a pesar de constatarse algunas variaciones cinéticas y que lo más abundante son las publicaciones de series cortas y casos aislados en los que se denuncian recaídas o aparición de efectos adversos tras la sustitución, en los que es muy difícil probar con certeza absoluta que la razón del problema fue exclusivamente el cambio. Por todo ello, no hay evidencia de alto nivel de ausencia de equivalencia entre los FAE innovadores y los genéricos, pero, en contra, los estudios disponibles no son suficientemente potentes para demostrar que los FAE genéricos son similares a los innovadores en eficacia y tolerabilidad en toda la población epiléptica. Debido a ello, concluyen que no es aceptable el cambio de un FAE innovador a un genérico en aquellos pacientes que permanecen libres de crisis, ante la posibilidad de recaída o aparición de efectos adversos. Sin embargo, esta guía diferencia a los FAE recientemente comercializados con índice terapéutico más amplio y cinética lineal, que son menos peligrosos que los clásicos, pero aún así, todavía carecemos de suficiente experiencia en este sentido. No obstante, con respecto al tratamiento inicial o terapia añadida, no encuentran inconvenientes para prescribir un FAE genérico,

excepto si hay permutas de diferentes preparados comerciales del FAE genérico en las oficinas de farmacia, o el reemplazo obligado si desaparece su producción. A su vez proponen, que en grupos especiales (niños, gestantes, ancianos, pacientes pluripatológicos), no utilizarlos en ningún supuesto.

A pesar de que nuestro estudio no fue un estudio aleatorizado y controlado, refleja la realidad de los pacientes en la práctica clínica habitual, con variedad de diagnósticos, tratamientos concomitantes y comorbilidades. Al ser un estudio de prescribibilidad (no se cambió la presentación IV durante el tratamiento) no se puso en riesgo al paciente con una posible pérdida de eficacia. Asimismo, aunque inicialmente parecía encontrarse una tendencia a un mejor control clínico con la presentación innovadora, el análisis estadístico posterior descartó esta hipótesis, y únicamente el diagnóstico de *status epilepticus* (patología epiléptica de difícil control) fue la única causa que se pudo determinar como predictor de un peor control de crisis.

3. Tercer objetivo

Comparar la aparición de efectos adversos de VPA genérico frente a VPA innovador.

VPA es un fármaco que se ha relacionado con una amplia variedad e incidencia de efectos adversos (apartado 1.10 y figura 2). Asimismo, éstos abarcan desde alteraciones hematológicas, dermatológicas y gastrointestinales, entre otras³⁰⁴. A diferencia del estudio de Gutiérrez-Gutiérrez y col.³⁰⁵ en el que observó que casi 1 de cada 3 pacientes presentó algún efecto adverso, en el presente estudio prácticamente la totalidad de los pacientes (141/152) presentaron algún efecto adverso que pudiera estar relacionado con la administración de VPA. Esta diferencia podría ser debida a que la administración IV podría dar lugar a más efectos adversos y que nuestro estudio se realizó en pacientes ingresados (mayor gravedad y comorbilidades). En el trabajo de Gutiérrez-Gutiérrez y col., los efectos secundarios fueron menos frecuentes en los hombres que en las mujeres ($p=0.013$), hecho que se relacionó con las diferencias farmacocinéticas entre ambos sexos. Esta diferencia no se observó en el presente estudio (hombres 83/87 (95.4%) vs. mujeres 58/65 (89.2%)), pero sí que se observó una tendencia de que las mujeres presentaron una mayor proporción de efectos adversos considerados graves (grado 3 y grado 4) (24/65 (36.9%) vs. 24/87 (27.6%)). Esta mayor gravedad podría ser debida a unos concentraciones de VPA superiores en las mujeres (40.46 (25.23-56.27) vs. 34.76 (24.10-50.73) mcg/mL), a pesar de recibir dosis similares (1200 (1200-1350) vs. 1200 (1200-1500) mg/día), aunque sin diferencias estadísticamente significativas en ambos parámetros.

En nuestra experiencia, en general, la aparición de los efectos adversos no se relacionó con la concentración plasmática de VPA, pero sí con la duración del tratamiento con VPA IV, siendo el doble en los pacientes que presentaron algún efecto adverso (11.0 vs. 5.0 días, $p=0.009$). En los pacientes con tratamientos inferiores a los 7 días, sólo un 16.7% presentaron algún efecto adverso, mientras que esta cifra aumentaba al 83.3% en los tratamientos igual o superior a 7 días ($p=0.002$). Los pacientes que presentaron algún efecto adverso, su estancia hospitalaria era el triple con respecto al resto (29 vs. 10 días, $p=0.001$), y como

consecuencia, el coste de su medicación se multiplicó por 9 (1235.49 vs. 136.94 €, $p < 0.001$). Estos datos confirman que, la aparición de efectos adversos está relacionada con los días de tratamiento ($p = 0.001$) y la estancia hospitalaria prolongada (mayor morbilidad, más politerapia y, consecuentemente, mayor probabilidad de aparición de efectos adversos) ($p = 0.001$), que con cualquier otro factor, por lo que se recomienda no prolongar su utilización más allá de lo estrictamente necesario, tal como se indica en su ficha técnica⁶⁶.

A diferencia de otros estudios³³, no se observó relación con el tratamiento con VPA oral previo (91.2% en pacientes sin VPA oral previo vs. 97.4% en pacientes con VPA oral previo).

Al igual que otras experiencias, se observó un mayor número de efectos adversos en los pacientes con polifarmacia antiepiléptica³⁰⁴. En nuestro estudio, los pacientes que estaban con polifarmacia antiepiléptica, el riesgo de presentar más de 3 efectos adversos se duplicaba (OR 1.98 (1.031-3.809), $p = 0.035$). Por lo tanto, la simplificación de la terapia antiepiléptica podría disminuir la probabilidad de aparición de efectos adversos.

De igual modo al estudio de Gómez-Olivan³⁰⁴, se observó una mayor probabilidad de presentar efectos adversos en base a su estado nutricional. Los pacientes que presentaron algún efecto adverso, tenían menor nivel de albúmina (2.8 g/dL vs. 3.2 g/dL, $p = 0.004$). Asimismo, los pacientes que presentaron hipoalbuminemia (albúmina < 3.5 g/dL), presentaban concentraciones totales inferiores a los pacientes normoalbuminémicos (33.61 mcg/mL (23.19-51.27) vs. 51.69 (34.54-58.82), $p = 0.004$). Hay que recordar que el VPA presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas ($> 90\%$), por lo que los pacientes con menor albúmina, presentarían una fracción libre de VPA superior, favoreciendo su eliminación (menor concentraciones totales) y la posible aparición de reacciones adversas (mayor concentraciones libres).

Con respecto a la distribución por grupos, en general, no se observó diferencias en la aparición de efectos adversos entre el grupo innovador y el grupo genérico

Discusión

(89.8% vs. 91.2%). Sin embargo, en el grupo innovador ningún paciente tuvo que finalizar el tratamiento con VPA IV por efectos adversos, mientras que en el grupo genérico casi un 15% (15/103) finalizaron el tratamiento por dicho motivo (tabla 15). Entre los principales efectos adversos que motivaron la finalización del tratamiento con VPA IV en el grupo genérico destacaron 4 problemas de coagulación, 3 hiperamonemias, 2 hepatotoxicidades, 1 encefalopatía, 1 síndrome extrapiramidal, 1 síndrome de Stevens-Johnson, 2 SIADH/hiponatremia y 1 plaquetopenia. La media de duración del tratamiento con VPA IV en estos pacientes fue de 7 días, lo que indicó que estos efectos adversos graves aparecieron de forma temprana en los pacientes. Excepto en 3 pacientes que fueron exitus (2 sangrados en pacientes hepatópatas y el síndrome de Stevens-Johnson), en el resto de pacientes, el efecto adverso se resolvió tras la suspensión de VPA IV y cambio a fenitoína o levetiracetam. Como factores de riesgo en estos pacientes, destacaban que 3/15 eran hepatópatas, 5/15 críticos y 7/15 comorbilidad elevada (Charlson 2).

Cuando se clasificaron las toxicidades de acuerdo a las CTCAE, no se observaron diferencias entre ambos grupos, excepto en la aparición de taquicardia y somnolencia.

Con respecto a la aparición de hepatotoxicidad, en ambos grupos 1 de cada 3 pacientes sufrió una elevación de transaminasas (ALT o AST). No obstante, casi un 75% de los casos se consideró hepatotoxicidad de grado 1 (hasta 3 veces el límite superior de normalidad). Solamente se observó hepatotoxicidad de grado 4 (mayor 20 veces límite superior de normalidad) en una paciente del grupo genérico, en tratamiento con VPA IV durante 44 días, con niveles máximos de 66 mcg/mL, que se le suspendió el tratamiento con VPA por hepatotoxicidad, temblor, anemia y alteración de la coagulación, con cambio de tratamiento a levetiracetam y zonisamida y que finalmente falleció. Como factores de riesgo se observó que los pacientes que presentaron alguna alteración de la función hepática relacionada con VPA, eran hepatópatas (13/25 (52%), vs. 33/127 (26%), $p=0.016$), estaban en polifarmacia con otros FAE (40/81 (49.4%) vs. 18/71 (25.3%), $p=0.002$) y una tendencia a duración de VPA IV superior (11.0 (7.0-23.0)

vs. 9.0 (5.0-15.0) días, $p=0.059$). La posible explicación de esta reacción es debido a problemas relacionados con el metabolismo, tales como la beta-oxidación y la toxicidad por sus metabolitos 4-en-valproico y 2-4 dien-valproico (ambos hepatotóxicos). Sin embargo, no se observó ninguna relación con la dosis ni con los niveles. Es de destacar que de los pacientes que presentaron hepatotoxicidad de grado 2, 3 ó 4, solamente un paciente era hepatópata. Por lo tanto, sería recomendable la monitorización de parámetros hepáticos en todos los pacientes, especialmente si están en polifarmacia con otros FAE y el tratamiento se prolonga más de una semana.

Asimismo se observó 10 casos de hiperamonemia (2 en el grupo innovador y 8 en el grupo genérico). Sólo uno del grupo genérico presentó conjuntamente hepatotoxicidad de grado 2, mientras que el resto de pacientes mantuvieron parámetros hepáticos normales, y no se encontró relación con la edad, dosis, duración ni con la presencia de inductores como en el caso de otros autores^{53, 306}. Es de destacar que sólo se determinó niveles de amonio en 26 pacientes (5 en el grupo innovador y 21 en el grupo genérico), sin embargo, 20 pacientes que presentaron somnolencia/bradipsiquia no se les realizó determinación de amonio, por lo que la prevalencia de hiperamonemia pudiera ser superior. Consecuentemente, a todos los pacientes en tratamiento con VPA IV que presenten somnolencia, sería recomendable la determinación de amonio para descartar hiperamonemia como posible efecto adverso a dicho fármaco.

La bibliografía refiere que de las reacciones adversas de tipo hematológico, la más frecuente es la plaquetopenia con valores de 1-24%³⁰⁴. En nuestro estudio, el efecto adverso hematológico de mayor frecuencia fue la aparición de anemia hasta en 106 pacientes (69.7%). Sin embargo hay que destacar que casi la mitad de los paciente presentaban anemia al inicio del tratamiento con VPA IV (44.7% de los pacientes presentaban un hematocrito $<35\%$ y el 50% de los pacientes presentaban hemoglobina < 11.8 g/dL), por lo que gran parte podría ser atribuible a otras múltiples causas (ingreso hospitalario, intervenciones quirúrgicas,...). No obstante, no se observaron diferencias entre ambos grupos (innovador 67.3%, genérico 70.9%), aunque sí a una mayor duración de VPA IV (12.0 vs. 5.0 días).

Discusión

A continuación, el siguiente efecto adverso hematológico con mayor frecuencia observado fue la plaquetopenia, que se produjo en 53 pacientes (34.9%). Aunque se encontró mayor incidencia en el grupo genérico (37.8 % vs. 28.6%), ésta no fue estadísticamente significativa. No se observó relación con la edad, ni con el nivel de VPA, pero sí se relacionó con un valor inferior previo de plaquetas (153 vs. 252, $p < 0.001$), mayor duración VPA IV (11.5 (8-19.5) vs. 9.0 (4.75 vs. 15.25) días, $p = 0.008$) y con la presencia de alteración hepática (50.0% vs. 29.2%, $p = 0.012$). Este último hallazgo podría estar relacionados con una disminución del número de plaquetas por un efecto hepatotóxico del VPA⁴⁴. Es de destacar que se observaron 3 plaquetopenias de grado 4 (< 25.000 cel/mcL) en el grupo genérico y que los 5 pacientes con plaquetopenia de grado 3-4 fallecieron. Levine²⁴¹ describió una disminución de las plaquetas tras el cambio de VPA innovador a genérico. En nuestros pacientes, uno de cada 3 pacientes presentó disminución de sus plaquetas y en 5 pacientes el desenlace fue fatal. Sería recomendable realizar una monitorización de una posible plaquetopenia, especialmente en los pacientes con recuento de plaquetas previo disminuido así como en los pacientes hepatópatas.

Asimismo, en 12 pacientes (7.9%) se observó leucopenia, pero a excepción de un paciente del grupo genérico que fue de grado 2 (1000-1500 cel/mcL), el resto fue de leve (grado 1 (1500-4000 cel/mcL)). De los 12 pacientes, 9 presentaron pancitopenia (leucopenia, anemia y trombocitopenia), 1 del grupo innovador y 8 del grupo genérico.

Seguidamente, otro de los efectos adversos que se observó con elevada incidencia fueron alteraciones de la coagulación (60/152 pacientes, 39.5%), aunque mayoritariamente fueron leves (grado 1 (INR: 1.2-1.8)). Como factor de riesgo se observó tener un INR previo superior (1.21 vs. 1.07, $p < 0.001$) y una tendencia a pertenecer al grupo genérico (47 (45.6%) vs. 13 (26%), $p = 0.068$). En pacientes con alteraciones previas de la coagulación y/o con riesgo de complicaciones por hemorragias, la utilización de VPA IV debería realizarse con prudencia.

Se observó una mayor incidencia de efectos cardiovasculares que la reportada en la bibliografía (1-5%)^{44, 304}, destacando 14 casos de hipotensión relacionada con la administración (9.2%) y 15 casos de hipertensión (9.9%). Se observó mayor frecuencia en el grupo genérico pero sin diferencias significativas. No obstante, si se observaron diferencias en la aparición de taquicardia, que apareció hasta en 12.6% de los pacientes del grupo genérico, mientras que sólo un paciente del grupo innovador ($p=0.037$). Este efecto no se relacionó con la edad, dosis de VPA IV ni la concentración plasmática de VPA. Sin embargo, tras la revisión de otras posibles causas, sólo pudo imputarse la taquicardia directamente a la administración de VPA IV en 3 pacientes del grupo genérico y en el paciente del grupo innovador, por lo que puede descartarse que la utilización de la presentación genérica sea la responsable de una mayor incidencia de taquicardia.

Con respecto a los efectos dermatológicos, se observó 3 toxicodermias (1 en el grupo innovador y 2 en el grupo genérico). Los 2 pacientes del grupo genérico estaban con en tratamiento con otros FAE (levetiracetam, fenitoína, fenobarbital) factor de riesgo descrito de aparición de efectos dermatológicos⁴⁴. Uno de ellos desarrolló un síndrome de Stevens-Johnson tras 51 días de tratamiento con VPA IV y posteriormente falleció. No obstante en el paciente del grupo innovador, la toxicodermia apareció el tercer día en tratamiento en monoterapia, con niveles inferiores a los 30 mcg/mL y que se resolvió al pasar el tratamiento a vía oral.

Entre los efectos adversos neurológicos se observó encefalopatía, somnolencia, síntomas extrapiramidales y temblor. Once pacientes presentaron encefalopatía/bradipsiquia (3 en el grupo innovador y 8 en el grupo genérico). No se observó relación con la administración de otros FAE ni con la edad, pero sí que se observó un nivel de amonio más elevado que en el resto de pacientes (122 vs. 67 mcg/mL) aunque sin diferencias estadísticamente significativa, ya que sólo se determinó en 10 pacientes con dichos síntomas. Tal como se ha comentado previamente, hasta un total de 20 pacientes que presentaron somnolencia/encefalopatía/bradipsiquia no se determinó niveles de amonio.

Discusión

Asimismo se observó la aparición de síntomas extrapiramidales en una paciente del grupo genérico (con niveles de VPA inferiores a 30 mcg/mL) que obligó a la suspensión del fármaco tras 12 días de tratamiento. Tras el cambio a levetiracetam los síntomas remitieron.

Los pacientes del grupo genérico presentaron una mayor somnolencia (21.4% vs. 2%, $p=0.001$), incidencias dentro de las reportadas en la bibliografía (17-34%). Sin embargo, no se observó relación con la dosis, con los niveles alcanzados, edad ni estado nutricional. Asimismo, cuando se analizaron otras posibles causas, sólo en 5 pacientes (1 del innovador y 4 del genérico) se pudo relacionar directamente a la administración de VPA IV. Por lo tanto, al igual que en el resto de efectos adversos, no se pudo imputar una mayor incidencia en el grupo genérico.

Un total de 11 pacientes presentaron temblor (1 en el grupo innovador y 9 en el grupo genérico). Este efecto se pudo relacionar con la administración de dosis más elevadas (1500 mg/día vs. 1200 mg/día, $p=0.036$) y con una tendencia a niveles superiores (51.8 mcg/mL vs. 37.27 mcg/mL, $p=0.078$).

Entre los efectos adversos más cuantificados en el cambio de VPA innovador a genérico son las alteraciones gastrointestinales^{217-219, 222-224, 227}. A diferencia de la elevada presencia en la bibliografía de alteraciones GI relacionadas con VPA, sólo se observaron 4 pacientes con diarrea (1 en el grupo innovador y 3 en el grupo genérico). Las referencias revisadas indican que las principales alteraciones GI son náuseas, vómitos y diarrea. Sin embargo, los resultados obtenidos difieren de lo reportado en la bibliografía, posiblemente a que este efecto adverso esté más relacionado con la administración oral del antiepiléptico^{217-219, 222-224, 227}. No obstante, excepto el estudio de Wilder³⁰⁷ que se realizó en el año 1983, el resto de estudios se realizaron utilizando VPA con indicación antipsicótica. Por lo tanto, el presente trabajo es el primer estudio que cuantifica la aparición de alteraciones gastrointestinales en pacientes epilépticos y con la administración IV de VPA. Sin embargo, se puede observar que su incidencia es muy inferior (4 casos de diarrea) que en la administración oral.

Hasta un total de 47 pacientes presentaron disminución de los niveles de sodio, síntoma relacionado con el SIADH. No se observaron diferencias en ambos grupos, excepto que en el grupo genérico 2 pacientes presentaron hiponatremia de grado 4 (<120 mmol/L), uno de los cuales se le suspendió el tratamiento con VPA por dicha hiponatremia.

Se observó 5 casos de elevación de TSH (2 en el grupo innovador y 3 en el grupo genérico). A pesar de que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de dicho efecto, las elevaciones de la TSH fueron claramente superiores en el grupo genérico (22.9, 33.2 y 103.1 mcU/mL vs. 5.1 y 7.3 mcU/mL, $p < 0.001$), aunque sólo en 28 del total de pacientes se les monitorizó la función tiroidea.

Con respecto a los efectos oftálmicos, se observó que 5 (4.8%) pacientes del grupo genérico presentaron nistagmus, dentro de la incidencia reportada (1-7%)⁴⁴. Sin embargo, no se pudo relacionar con los niveles ni la dosis administrada.

Por último se detectó fiebre durante la administración del VPA IV en 16 pacientes (4 en el grupo innovador y 12 en el grupo genérico) sin diferencias entre ambos grupos.

Con respecto a los efectos adversos que se han relacionado con el cambio del fármaco innovador al genérico^{175, 207, 210}, en el presente estudio no se produjo, ya que no es un estudio de intercambiabilidad sino de prescribibilidad (el paciente inició un nuevo tratamiento con VPA IV, no modificándose la presentación). En caso de que un paciente presente algún efecto adverso debido al cambio de un innovador a un genérico, en EEUU se recomienda reportarlos a través de MedWatch (sistema de notificación de efectos adversos de la FDA)¹⁷⁶.

Como se comenta en la Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia sobre la prescripción de FAE genéricos¹⁸⁷, la mayoría de la información que se dispone de los genéricos es a través de series cortas y casos que denuncian recaídas o aparición de efectos adversos tras el cambio al

genérico y no datos comparando ambas presentaciones. Estas recaídas pueden ir acompañadas de otros efectos adversos secundarios (como fracturas, traumatismos craneales, accidentes de coche,..) con graves consecuencias²⁵⁵. Asimismo, se ha descrito un efecto placebo negativo debido al cambio que puede ir acompañado generalmente de ansiedad^{207, 210, 264}.

Margolese y col.¹⁹⁵ describieron el caso de un paciente de 45 años que desarrolló depresión y pensamientos suicidas tras el cambio de VPA innovador (Epival®) a su genérico (Apo-valproic®). Estos síntomas mejoraron tras el cambio de nuevo al innovador. En el presente estudio, estos efectos adversos no pudieron cuantificarse, ya que son efectos adversos difícilmente registrados e imputables a alguna medicación en un estudio retrospectivo en pacientes ingresados.

Bautista y col.²⁹⁷ realizaron una encuesta a pacientes adultos con epilepsia. De los 121 participantes, 71 de ellos habían cambiado su tratamiento a un FAE genérico, y de éstos 14 reportaron un incremento de efectos adversos. En el análisis multivariante, los autores encontraron sólo una asociación con una mayor puntuación del BMQ-G (cuestionario *Belief About Medicines-General*) ($p=0.01$).

En resumen, la utilización de VPA IV se relacionó con un elevado número de efectos adversos. Sin embargo, tras descartar factores confusores, la utilización de la presentación genérica no pudo relacionarse con una incidencia y/o perfil de efectos adversos diferentes. No obstante, para evitar algunos efectos adversos, en los pacientes que se les prescriba VPA IV sería recomendable acortar su duración a lo estrictamente necesario, simplificación de la polifarmacia (especialmente FAE), monitorización de parámetros hepáticos y amonio, y utilizar con prudencia en pacientes con alteraciones de la coagulación y /o con riesgo de complicaciones hemorrágicas.

4. Cuarto objetivo

Comparar los costes relacionados con el tratamiento con VPA IV genérico frente a VPA innovador.

El principal motivo de utilización de genéricos es la reducción del gasto farmacéutico debido a un menor coste que el fármaco innovador^{170, 181, 182, 193, 268}. El cambio de utilizar viales de VPA genérico en lugar de su innovador, dio lugar a un ahorro del 52% en cada vial. Esta disminución del precio supuso una disminución media de 7.50 €/día, traduciéndose en un ahorro de 141.74 € por tratamiento. Esta diferencia se mantuvo tanto en los pacientes que presentaron niveles terapéuticos como no terapéuticos. Sin embargo, en base a la presencia de crisis, en los pacientes no controlados, el coste del tratamiento de VPA fue ligeramente superior en el grupo genérico (143.23 vs. 134.05 €) aunque sin encontrarse diferencias significativas. A pesar de que el coste diario del VPA IV fue 6.02 € inferior en el grupo genérico, éstos presentaron un mayor nº de días de tratamiento con VPA (10.0 vs. 7.5 días) (tabla 21), por lo que el precio final del tratamiento con VPA IV tendía a ser superior en el grupo genérico. Este hallazgo demuestra que la utilización de genérico sólo es menos costosa en los pacientes libre de crisis, ya que en los pacientes no controlados esta diferencia se pierde.

No obstante, cuando se analizó todo el tratamiento FAE, aunque el grupo innovador presentó un precio superior, se perdía la diferencia significativa con respecto al grupo genérico. Únicamente se observaron diferencias en el grupo libre de crisis, en el que el grupo genérico el coste FAE por día fue la mitad y el coste FAE total fue un 40% más barato. Sin embargo, los pacientes que presentaron crisis, el consumo en FAE en el grupo genérico era 3.5 veces superior al grupo innovador (744.06 vs. 211.89 €) (tabla 37). Este incremento del coste, tal como se ha comentado anteriormente, fue debido a una ligera mayor estancia hospitalaria (+2.5 días) y al rescate con FAE más costosos (levetiracetam) que en el grupo genérico casi se cuadruplicó (5.56 €/día a 19.07 €/día).

Discusión

Cuando se analizó todo el tratamiento farmacológico durante la estancia hospitalaria, el grupo genérico presentó una reducción media del 33%, pero no significativa. Este mayor coste podría ser debido a que más de la mitad de los pacientes del grupo innovador eran críticos (53.1%), una elevada prevalencia de comorbilidad (Charlson=2 (55.1%)) y un 20.4% presentaban causa infecciosa como motivo de la patología epiléptica (consumo de antibióticos). Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, los pacientes que presentaron crisis en el grupo genérico presentaron una tendencia a un coste superior (1534.56 vs. 1164.82 €) (tabla 38).

Aparte del coste de los fármacos, debido a que VPA es un fármaco de estrecho margen terapéutico, es necesario tener en cuenta el coste de la monitorización de los niveles plasmáticos (8.35 €)^{173, 187}. No obstante, los pacientes de ambos grupos presentaron una media de casi 2 determinaciones/paciente, por lo que se consideró que el coste de la monitorización fue similar. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los pacientes con presencia de crisis y/o niveles infraterapéuticos, la frecuencia de monitorización de niveles fue superior.

Asimismo, el número de pruebas para la monitorización de la eficacia clínica (EEG y RMN) también fue similar en ambos grupos, por lo que tampoco se analizaron dichos costes.

Con respecto al coste de la estancia hospitalaria, en general, la estancia presentó una tendencia a ser superior en el grupo genérico (29.0 vs. 24.0 días). No obstante, los que no presentaban niveles terapéuticos y/o presentaron crisis, ésta era claramente superior en ambos grupos (>30 días). Por lo tanto, en los pacientes con VPA IV es más coste-efectivo mantener niveles terapéuticos y control de las crisis, con lo que se acorta la estancia hospitalaria y se disminuye el consumo de recursos sanitarios, que la utilización de una presentación genérica, con la que se obtiene un mínimo ahorro.

Otro factor que puede encarecer el tratamiento sin duda, es la presencia de algún efecto adverso. Los pacientes que presentaron algún efecto adverso, su estancia

hospitalaria era el triple con respecto al resto (29 vs. 10 días, $p=0.001$), y como consecuencia, el coste de su medicación se multiplicó por 9 (1235.49 vs. 136.94 €, $p<0.001$). Estos datos concuerdan con el artículo de Heaney y col.¹⁸⁴, que se comentaba la dificultad de cuantificar los beneficios económicos al cambiar a un genérico más barato, ya que los costes se relacionaban más con la aparición de efectos adversos y posibles reingresos, que con el propio coste de adquisición de los FAE. Sin embargo, es difícil discernir si la presencia de efectos adversos es causa, o por el contrario, la consecuencia de una mayor estancia hospitalaria, ya que a mayor duración de tratamiento y/o estancia hospitalaria, la probabilidad de presentar un efecto adverso es mayor. En nuestro estudio, tal como se ha comentado anteriormente, el coste en los pacientes que presentaron un efecto adverso se incrementó de forma considerable. Sin embargo, no se analizó la tasa de reingresos, ya que los pacientes fueron dados de alta con medicación oral (en el caso de VPA oral sólo existe presentación innovadora (Depakine®)).

En las primeras revisiones realizadas por Crawford y col.²⁰² y Kramer y col.¹⁷³ se discutió que en el caso de la utilización de FAE genéricos en epilepsia, no sólo se debía incluir el coste del fármaco, sino que además debían añadirse otros costes como la monitorización de niveles en plasma, así como el coste de la pérdida de control de las crisis, la ansiedad provocada por el cambio (hasta en un 7% de los pacientes), el coste de los posibles efectos adversos y las consultas surgidas por el cambio. El coste del tratamiento de una crisis en un paciente previamente estable es tan elevado, que difícilmente puede compensar el ahorro con el uso del genérico^{207, 209, 229, 308-311}. Por todos estos motivos García y col.²⁴⁹ sugirieron que al analizar el coste de los FAE genéricos, se requiere un cuidadoso balance, ya que el ahorro en el apartado farmacéutico podría verse superado por otros gastos sanitarios si en algunos casos llevase a la descompensación de la enfermedad, es decir, la aparición de crisis o efectos adversos. La aparición de estas complicaciones lleva consigo un incremento de costes directos como el consumo de recursos derivados de pruebas analíticas, monitorización de niveles plasmáticos del FAE, realización de pruebas de imagen cerebral y estudios neurofisiológicos, atención en urgencias, ingresos y aumento del número de consultas. Entre los gastos indirectos deberían también valorarse el absentismo

Discusión

laboral del paciente o sus cuidadores^{207, 209, 308}. En la carta al Director publicada por Ng²⁰⁴ se comenta que la disminución de la eficacia y/o tolerabilidad de los genéricos, hace que se incremente el gasto farmacéutico de forma considerable.

El único estudio de impacto económico de utilización de FAE genéricos en nuestro país fue el realizado por Argumosa y col.²⁰⁰, en el que se realizó una simulación de sustitución de un 9% y un 20% de los tratamientos con carbamazepina innovadora en la población general por una genérica. Este cambio suponía un ahorro en costes en carbamazepina entre 64991 y 97131 € anuales, respectivamente. Sin embargo, teniendo en cuenta la aparición de convulsiones tras el cambio, el aumento de visitas a urgencias e ingresos derivados por las crisis, accidentes e incluso muertes por accidente, el coste total (“farmacéutico y consecuencias”) se duplicaba (7 a 14 millones €/año).

En uno de los primeros estudios de cambio a FAE genérico publicado por Andermann y col.²²⁹ realizado en 1354 pacientes que cambiaron de lamotrigina innovadora a genérica, se observó un incremento del 6.2% en la dosis de lamotrigina ($p < 0.0001$), así como en el nº de prescripciones tanto de FAE como del otros fármacos ($p < 0.0001$) para mantener la misma eficacia.

En otro estudio realizado por el mismo grupo³¹², a través de la base pública de consumo de fármacos en Canadá, los pacientes que pasaron de lamotrigina innovadora a genérica, el ahorro mensual esperado de 30.55 \$/paciente se disminuyó a 11.98 \$/paciente ($p < 0.001$), por lo que concluyeron que la conversión a lamotrigina genérica resultaba en un menor ahorro de lo esperado, debido al incremento del coste de otros fármacos.

En otro análisis realizado por Lelorier y col.²¹⁰ sobre el consumo de recursos médicos y de farmacia en la región del Quebec, el uso de lamotrigina genérica estuvo asociada con un 5.1% en el incremento de la dosis de lamotrigina (239.1 vs. 251.4 mg (+5.1%); $p = 0.015$), un mayor número de dispensaciones de otros FAE (20.4 vs. 23.9 dispensaciones/paciente-año (RR:1.17 (1.14-1.20), $p < 0.0001$), un incremento de la utilización de servicios médicos (8.7 vs. 9.8 visitas/paciente-

año (RR:1.13 (1.09-1.18), $p<0.0001$) y una mayor estancia hospitalaria (3.29 vs. 4.86 días/paciente-año (RR:1.48), $p<0.0001$). Los autores calcularon que los costes sanitarios suponían un incremento de 1385 C\$ por paciente-año. Asimismo, a partir de la misma base de datos, se calculó la tasa de cambio de nuevo al innovador, y ésta era muy superior en los FAE (20.8% para carbamazepina, 44.1% para clobazam, 30.9% para gabapentina y 27.5% para lamotrigina) comparada con otros fármacos (7.7% para carvedilol, 9.1% para fosinopril y 8.2% para simvastatina). Este estudio demostraba que los FAE genéricos presentan diferencias a otros genéricos.

Otro estudio de análisis de riesgo y costes al sustituir un FAE genérico, es el realizado en Canadá por Duh y col.²⁵⁸, en el que se estudió las consecuencias clínicas y económicas tras la sustitución a topiramato genérico. El uso de múltiples genéricos de nuevo se asoció a una mayor utilización de otras prescripciones (RR: 1.27 (1.24-1.31)), mayor tasa de hospitalización (0.83 vs. 0.48 ingresos/paciente-año, RR: 1.65 (1.28-2.13)), mayor estancia hospitalaria (3.9 vs. 2.6 días/paciente-año, RR: 1.43 (1.27-1.60)). No obstante, estas diferencias desaparecían si sólo se utilizaba un único genérico. Otro problema mayor, fue el cambio entre genéricos, con el que se triplicaba el riesgo de TCE o fracturas (HR: 2.84 (1.24-6.48)). A pesar de un menor coste del topiramato genérico comparado con el innovador, se contrapesaba con un mayor coste anual por paciente (1716 C\$)^{294, 313}. En general, los estudios de coste de los FAE genéricos, corroboran que el coste de las visitas supera el ahorro con el fármaco^{223, 267}. Un ejemplo es el caso publicado en EEUU por Gilman y col.²²³, en el que un paciente tuvo que ser ingresado por el cambio a carbamazepina genérica, por lo que el coste de 8000 \$ de la hospitalización superó los 3.25 \$ semanales del ahorro con el genérico.

En un estudio realizado en diversos países europeos (Francia, Alemania, Italia y Reino Unido)³¹⁴, los costes con los genéricos fueron superiores en los 4 países (Francia: 815 € (427-1215), Alemania: 706 € (369-1058), Italia: 795 € (430-1177), Reino Unido: 485 £ (283-687), $p<0.001$).

Los dos mayores estudios económicos asociados al uso de FAE genéricos son los realizados por Labiner y col.²⁵⁵ y Helmers y col.³¹⁵, ambos sobre la misma

Discusión

base de datos de Pharmetrics en EEUU. Los FAE estudiados fueron los que tuvieran un genérico disponible en 2000-2007 y con una cohorte mínima de 100 pacientes en cada rama (carbamazepina, gabapentina, fenitoína, primidona y zonisamida). En ambos estudios se incluyeron 33625 pacientes (18125 inestables, 15500 estables). El coste anual de los recursos sanitarios en los usuarios de FAE genéricos era 3398 \$ ((2552-4245), $p < 0.05$) superior a los usuarios de innovadores. Asimismo, también se asoció a un incremento en el consumo de fármacos no-FAE (520 \$ (520-618), $p < 0.05$). Sin embargo, el coste total de los fármacos no difería en ambos grupos (69 \$ (-3-171), $p > 0.05$) a pesar de un menor coste en el FAE genérico (-260 \$ (-271;-249), $p < 0.05$). Estos datos concuerdan con el presente estudio, en el que no se observaron diferencias en el coste total de fármacos, a pesar de un menor coste en el VPA genérico. En el estudio de Labiner²⁵⁵ se observó que los periodos de uso de FAE genéricos se asociaron a un incremento de utilización de fármacos (+13%), hospitalizaciones (+31%), estancia hospitalaria (+33%), y visitas (+17%), comparados con los periodos de uso de los innovadores. Asimismo, en el mismo estudio, se realizó distinción entre los FAE clásicos (primidona, carbamazepina y fenitoína) y los FAE nuevos (gabapentina, zonisamida). Mientras que el 29% de los usuarios de FAE clásicos volvía de nuevo al innovador, sólo el 10.9% de los usuarios de FAE nuevos cambiaba al innovador. De la misma forma, también se analizaron por separado los pacientes estables (< 2 visitas/año a urgencias) y no estables. Curiosamente, incluso los pacientes estables presentaron un mayor consumo de recursos, especialmente relacionados con la epilepsia. Estos resultados sugieren que el uso de genéricos podría estar asociado a peores resultados clínicos a pesar de la estabilidad del paciente. Al igual que Besag¹⁹³, los autores descartaron “causalidad” de los hallazgos, ya que estas diferencias pueden ser debidas a biodisponibilidad y al efecto nocebo (los pacientes que saben que reciben un fármaco relacionado con peor publicidad, suelen contribuir a incrementar la utilización de recursos sanitarios y a reportar más efectos adversos). En nuestro estudio, este efecto se descartó, debido a que ni el paciente ni el médico responsable conocía la presentación utilizada, ya que durante los dos periodos se prescribía por principio activo (VPA).

De acuerdo a estos estudios farmacoeconómicos, diversos organismos reguladores y profesionales (*American Academy of Neurology* y *American Epilepsy Society*) abogan para que la sustitución debe llevarse a cabo con el asesoramiento específico del paciente, con todos los detalles e implicaciones del cambio^{235, 292}.

Si nos centramos en el ámbito hospitalario, en el artículo de Thompson³¹⁶ sobre la utilización de FAE genéricos en el hospital, se consideró que el incremento en el nº de pruebas analíticas de laboratorio debido al cambio a un genérico, excede el ahorro del coste del producto. En nuestro estudio no hubo un incremento del uso de pruebas analíticas, ya que como se ha comentado anteriormente, el médico prescriptor desconocía la utilización de un innovador o un genérico, con lo que no se modificaba su práctica clínica de monitorización.

En el estudio de casos-control realizado por Zachry y col.²⁵³ se analizó el uso de ambulancias, consultas a urgencias e ingresos hospitalarios como medidas de eventos negativos con el cambio a un FAE genérico (crisis o efectos adversos). Los pacientes que habían consumido estos recursos, tenían una OR 81% mayor de haber tenido un cambio en algún FAE en los 6 meses previos, y que la mayoría de estos cambios se había producido en los 2 meses previos. Estos datos concuerdan, no sólo con un peor control de la eficacia, sino un incremento de los recursos sanitarios.

La editorial de Besag¹⁹³ considera que los estudios que demuestran una asociación con el incremento de costes, no establecen causa-efecto, ya que la mayoría de ellos son estudios abiertos (no ciegos). Asimismo, hace referencia a las encuestas que indican que los médicos y pacientes tienen un punto de vista negativo frente a los FAE genéricos debido a la extensa publicidad que sugiere que los genéricos son potencialmente problemáticos. Por lo tanto, considerar que las visitas a urgencias por incremento en la ansiedad del paciente podría ser un efecto “nocebo” (placebo negativo) y no atribuirse directamente al efecto del genérico. Para conocer el ahorro real al utilizar genéricos, el autor sugiere que

deben realizarse ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciegos y doble-dummy para evitar el sesgo del efecto nocebo.

Sin embargo, también existen publicaciones a favor del uso de FAE genéricos como el artículo debate de Gidal y Tomson¹⁸⁶, en el que se comenta que la principal ventaja de los FAE genéricos es el ahorro económico, y que la variabilidad en la respuesta se puede considerar negligible ya que se han aplicado los criterios de la FDA para demostrar su bioequivalencia.

Finalmente, otro punto que hay que considerar, como comenta Ruiz-Rico¹⁹⁰ es que los medicamentos genéricos en la mayoría de ocasiones, fuerzan la bajada del precio del medicamento innovador. Actualmente, en nuestro país, el Real Decreto-Ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del SNS, establecía en el artículo 93, los “precios de referencia”³¹⁷. La modificación del citado artículo dejaba patente que la financiación pública de medicamentos estaría sometida al sistema de precios de referencia (cantidad máxima que financia para algunos conjuntos homogéneos de medicamentos (mismo principio activo, dosis y presentación, e idéntica vía de administración, que han demostrado ser bioequivalentes entre sí, y además debe existir, al menos, una especialidad genérica)). Dicho artículo subraya que estos medicamentos no podrán superar el precio de referencia del conjunto al que pertenezcan. Sin embargo, un año posterior, el Real Decreto-Ley 16/2012 se recogieron medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del SNS y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. A partir de ese momento (julio 2012), el farmacéutico debe dispensar siempre el medicamento de su agrupación homogénea con el “precio más bajo”, y si éste estuviera desabastecido, el de “precio menor”. Este hecho ha provocado que la mayoría de los fármacos del mismo conjunto homogéneo tengan el mismo precio. Actualmente, en nuestro caso, la presentación innovadora “Depakine IV®” presenta el mismo precio que el genérico “Ácido valproico G.E.S EFG® IV” (PVL= 2.88 €), ambos inferiores a los precios del presente estudio (6.27 y 3.01 €, respectivamente).

Tal como comenta la editorial de Barrett¹⁷⁸, mientras que el cambio a genéricos en otras patologías puede disminuir el coste sin daños importantes asociados, en el caso de la epilepsia, aunque los costes del FAE disminuyen, el impacto en el descontrol de las crisis y la necesidad de incrementar los recursos sanitarios pesan más que el coste-beneficio inicial.

A grandes rasgos, parece que iniciar con un FAE innovador o un genérico proporciona una eficacia similar, tolerabilidad y seguridad, pero el cambio de una presentación a otra podría estar asociada, en algunos pacientes, con más hospitalizaciones y estancias hospitalarias más prolongadas³⁰².

El presente estudio presenta una serie de limitaciones.

Una de las principales limitaciones es que es un estudio retrospectivo, no aleatorizado. Sin embargo, ambos grupos no presentaron diferencias en las principales variables (demográficas, estancia hospitalaria, comorbilidad, mortalidad). Otra de las limitaciones es el tamaño de la muestra. Sin embargo, tanto el número de pacientes como el periodo de estudio (8 años), son superiores a los estudios publicados hasta el momento. Asimismo sólo se incluyeron los pacientes que presentaron niveles plasmáticos de VPA. No obstante, la decisión de la monitorización de los niveles era a elección del clínico en base a la evolución clínica del paciente, sin conocer la inclusión de los pacientes en el presente estudio. Por lo tanto, podría suponerse que los pacientes monitorizados eran los de mayor complejidad (difícil control de las crisis, polifarmacia, estancia prolongada y elevada mortalidad). Asimismo, debido a que eran pacientes ingresados, todos los pacientes estaban en tratamiento con otros fármacos, con las posibles interacciones con VPA que pudieran afectar a los niveles y efectos adversos del FAE.

La respuesta terapéutica sólo se pudo cuantificar en base a que quedara reflejado en la historia clínica la presencia de crisis, no cuantificándose el número de éstas, ya que al tratarse de un estudio retrospectivo, con múltiples prescriptores y servicios clínicos implicados, esta información no siempre se contemplaba en el curso clínico. Por otro lado, los pacientes presentaron diferentes patologías epilépticas, sin embargo, únicamente los pacientes con presencia de *status epilepticus* presentaron un peor control de las crisis con respecto al resto de pacientes.

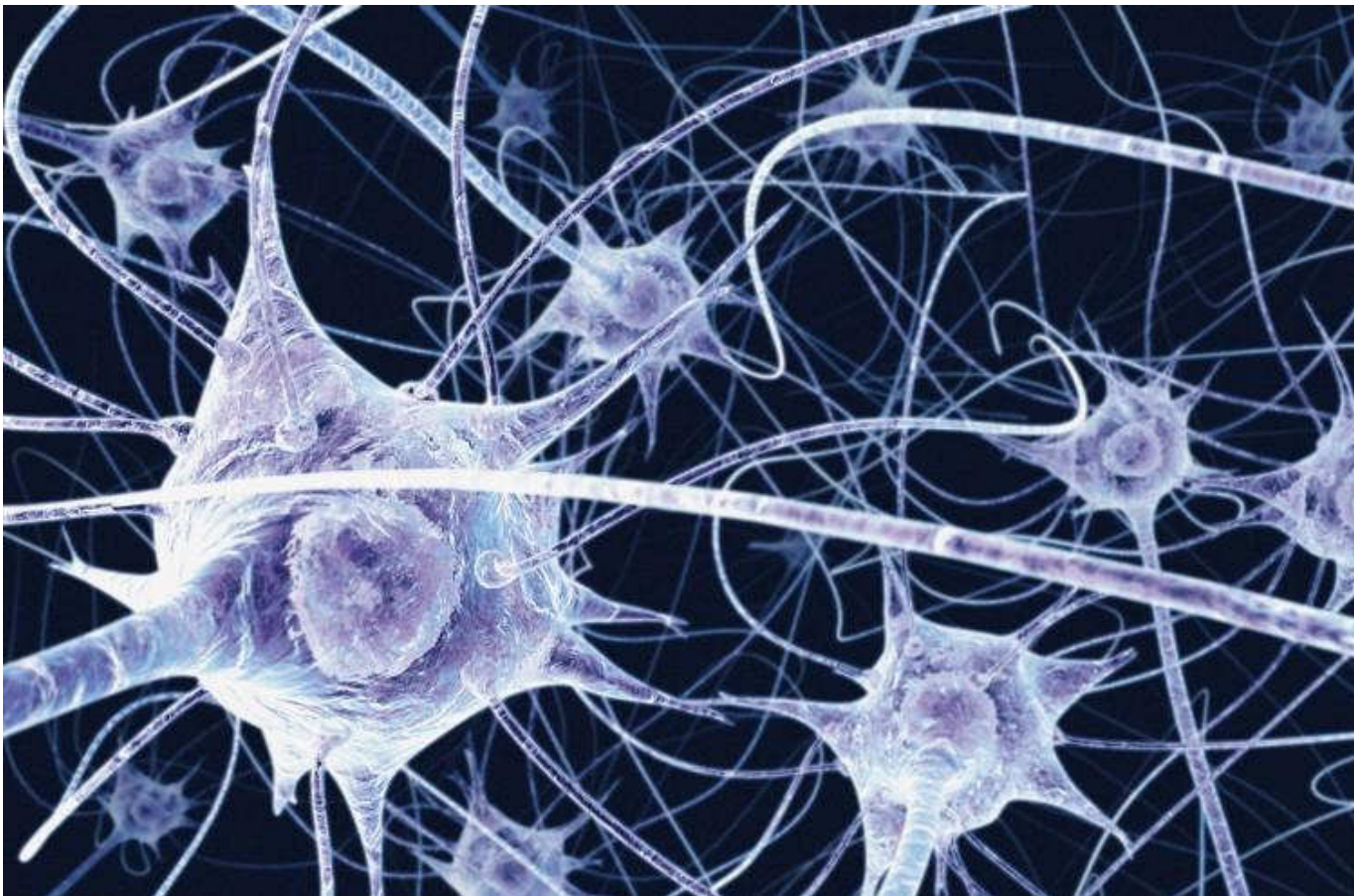
Los efectos adversos incluidos en el presente estudio eran los recogidos en las analíticas e historias clínicas de los pacientes. Esto podría dar lugar a un posible sesgo de infranotificación de efectos adversos no recogidos en el curso clínico del paciente con respecto a los ensayos clínicos que están más orientados a la recogida estricta de todos estos datos. Sin embargo, el número de efectos adversos recogidos fue elevado e incluso superior a los publicados, posiblemente

a la complejidad tanto de los tratamientos como de las patologías de los pacientes.

Asimismo, debido a que se compararon 2 periodos distintos, las estrategias y políticas sanitarias pudieron presentar diferencias. En primer lugar, el uso de VPA genérico se basó en la disminución del coste de adquisición en aquel momento. Tal como se ha comentado durante la discusión, actualmente esta diferencia ha desaparecido. En segundo lugar, la aparición de levetiracetam durante el segundo periodo, debido a su comodidad de utilización (menos interacciones y menor variabilidad interindividual), dio lugar a diferentes estrategias en el tratamiento (cambio precoz de VPA a levetiracetam).

Entre las fortalezas del estudio, es la serie de pacientes más numerosa que compara la administración de VPA IV genérico con su innovador desde todas las vertientes (concentraciones plasmáticas, respuesta clínica, efectos adversos y costes relacionados con el tratamiento). Asimismo, al tratarse de pacientes hospitalizados reflejan la práctica clínica habitual, que dista de los estudios de bioequivalencia (difícil control de las crisis, polifarmacia, estancia prolongada y elevada mortalidad).

VI. Conclusiones



Conclusiones

1. Primer objetivo

Comparar las concentraciones plasmáticas de VPA en los pacientes tratados con VPA IV genérico frente a su innovador.

- Los pacientes en tratamiento con VPA IV en la práctica clínica habitual se diferencian en gran medida de las características ideales de los estudios de bioequivalencia de medicamentos genéricos.
- Sólo una tercera parte de los pacientes monitorizados presentaron niveles terapéuticos de VPA (50-100 mcg/mL). Para evitar niveles infraterapéuticos, se requieren dosis superiores a la dosis estándar (400 mg/8h) y mantener niveles adecuados de albúmina.
- En general, no se observaron diferencias en las concentraciones de VPA entre los pacientes en tratamiento con el medicamento innovador y los pacientes en tratamiento con el medicamento genérico. En la estratificación por dosis, con la dosis de 1200 mg/día, los pacientes del grupo innovador presentaron concentraciones superiores a los del grupo genérico. El tratamiento con VPA genérico, dosis iguales o inferiores a 1200 mg/día dan lugar a unos niveles claramente infraterapéuticos (< 40 mcg/mL).
- El uso de VPA IV genérico puede implicar un incremento de la dosis utilizada, así como una mayor monitorización de los niveles plasmáticos para confirmar alcanzar niveles terapéuticos.

2. Segundo objetivo

Comparar la respuesta clínica de VPA en pacientes en tratamiento con VPA IV genérico frente a su innovador.

- En los pacientes incluidos en el estudio (monitorizados), en el grupo innovador se observó una tendencia a un mayor control de las crisis durante el tratamiento, comparado con el grupo genérico.
- No obstante, el análisis estadístico posterior (multivariado) descartó que el uso de una u otra formulación sea responsable de diferencias en el control de las crisis, y únicamente el diagnóstico de *status epilepticus* (de mayor incidencia en el grupo genérico pero sin significación estadística) fue la única causa que se pudo determinar como predictor de peor control de crisis.

3. Tercer objetivo

Comparar los efectos adversos de VPA en pacientes en tratamiento con VPA IV genérico frente a su innovador.

- El 83.3% de los tratamientos con VPA IV igual o superior a 7 días presentaron algún efecto adverso.
- La aparición de algún efecto adverso no se relacionó con la concentración plasmática de VPA.
- Tras descartar factores confusores, la utilización de la presentación genérica no pudo relacionarse con una incidencia y/o perfil de efectos adversos diferentes. Sin embargo, en el grupo innovador ningún paciente finalizó el tratamiento con VPA IV por efectos adversos, mientras que en el grupo genérico un 15% finalizaron el tratamiento por dicho motivo.
- En los pacientes en tratamiento con VPA IV sería recomendable acortar su duración a lo estrictamente necesario, simplificación de la polifarmacia (especialmente FAE), monitorización de parámetros hepáticos y amonio, y utilizar con prudencia en pacientes con alteraciones de la coagulación y/o con riesgo de complicaciones hemorrágicas.

4. Cuarto objetivo

Comparar los costes relacionados con el tratamiento con VPA en pacientes en tratamiento con VPA IV genérico frente a su innovador.

- El cambio de VPA IV innovador a genérico supuso una disminución media de 7.50 €/día, traduciéndose en un ahorro de casi 150 €/tratamiento. Sin embargo, la utilización de VPA IV genérico sólo es menos costosa en los pacientes libres de crisis, ya que en los pacientes no controlados, se pierde la diferencia entre ambos grupos.
- Cuando se analizó todo el tratamiento FAE, de nuevo sólo se observó ahorro en el grupo genérico libre de crisis, ya que en el resto de pacientes (presencia de crisis) el coste de los FAE era 3.5 veces superior en el grupo genérico (mayor estancia hospitalaria y el rescate con FAE más costosos (levetiracetam)).



1. F. Lopez-Muñoz C.Á. 33. Eutimizantes (II). Ácido valproico y carbamazepina en el tratamiento del trastorno bipolar. En: Historia de la Psicofarmacología. Madrid (España). Edición Médica Panamericana.; 2007.
2. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=48827>. [Consultado el 1 de diciembre de 2013.].
3. Rimmer EM, Richens A. An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy*. 1985;5(3):171-84.
4. Adin J, Arteaga R, Herranz JL, Armijo JA. [The use of intravenous valproate]. *Rev Neurol*. 1999;29(8):744-53.
5. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Sodium valproate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1977;13(2):81-123.
6. Lance JW, Anthony M. The anticonvulsant action of sodium valproate (Epilim) in 100 patients with various forms of epilepsy. *Med J Aust*. 1977;1(25):911-5.
7. Lance JW, Anthony M. Sodium valproate and clonazepam in the treatment of intractable epilepsy. *Arch Neurol*. 1977;34(1):14-7.
8. Moore AJ, Bell BA, Berry BJ. Intravenous sodium valproate in neurosurgery: repeat dose pharmacokinetic study and safety assessment in neurosurgical patients. In: Chadwick D, editor. *Four International Symposium on Sodium Valproate and Epilepsy*. London: Royal Society of Medicine Services; 1989. p. 204-7.
9. Price DJ. Intravenous valproate: experience in neurosurgery. In: Chadwick D, editor. *Four International Symposium on Sodium Valproate and Epilepsy*. London: Royal Society of Medical Services; 1989. p. 208-10.

Bibliografía

10. Marlow N, Cooke R. Intravenous sodium valproate in the neonatal intensive care unit. In: Chadwick D, editor. Four International Symposium on Sodium Valproate and Epilepsy. London 1989. p. 197-203.
11. J.M. P, Gates J, Ritter FJ, Penovich PE, Frost MD, Moriarte GL. Safety of intravenous valproate. *Epilepsia*. 1993;34(Suppl 6):111.
12. Anderson GD, Gidal B, Sumida WK, Hendryx RJ, James DM, Ensign RH. Valproate pharmacokinetics in post-traumatic head injury patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;51:133.
13. Morton LD, Pellock JM. Treatment options for acute seizure care: use of new formulations. *CNS Drugs*. 1998;10:405-16.
14. Leroy RF, Harvey J, Zutter L, North RR. Rapid intravenous valproic acid loading: dosage, blood levels, and safety. *Epilepsia*. 1998;39((Suppl 6)):49.
15. Dodson WE, DeLorenzo RJ, Pedley TA, Shinnar S, Treiman DM, Wannamaker DB. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group of Status Epilepticus. *JAMA*. 1993;270:854-9.
16. Berkovic SF, Bladin PF. Absence status in adults. *Clin Exp Neurol*. 1983;19:198-207.
17. Iivanainen M, Bergstrom L, Nuutila A, Viukari M. Psychosis-like absence status of elderly patients: successful treatment with sodium valproate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(9):965-9.
18. Alehan FK, Morton LD, Pellock JM. Treatment of absence status with intravenous valproate. *Neurology*. 1999;52(4):889-90.
19. Kaplan PW. Intravenous valproate treatment of generalized nonconvulsive status epilepticus. *Clin Electroencephalogr*. 1999;30(1):1-4.

20. Yasuhara A, Yoshida H, Hatanaka T, Sugimoto T, Kobayashi Y, Dyken E. Epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep and its treatment. *Epilepsia*. 1991;32(1):59-62.
21. Campistol J, Fernandez A, Ortega J. [Status epilepticus in children. Experience with intravenous valproate. Update of treatment guidelines]. *Rev Neurol*. 1999;29(4):359-65.
22. Czapinski P, Terczynski A. [Intravenous valproic acid administration in status epilepticus]. *Neurol Neurochir Pol*. 1998;32(1):11-22.
23. Giraud M, Gras P, Escousse A, Dumas R, Venaud G. Use of injectable valproic acid in status epilepticus: a pilot study. *Drug Invest*. 1993;5:154-9.
24. Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet*. 1988;15(6):367-89.
25. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1994;47(2):332-72.
26. Perucca E, Grimaldi R, Gatti G, Pirracchio S, Crema F, Frigo GM. Pharmacokinetics of valproic acid in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17(6):665-9.
27. Klotz U, Rapp T, Muller WA. Disposition of valproic acid in patients with liver disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1978;13(1):55-60.
28. Gugler R, Mueller G. Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;5(5):441-6.
29. Dasgupta A, McLemore JL. Elevated free phenytoin and free valproic acid concentrations in sera of patients infected with human immunodeficiency virus. *Ther Drug Monit*. 1998;20(1):63-7.
30. Perucca E. Free level monitoring of antiepileptic drugs. Clinical usefulness and case studies. *Clin Pharmacokinet*. 1984;9 Suppl 1:71-8.

Bibliografía

31. Nitsche V, Mascher H. The pharmacokinetics of valproic acid after oral and parenteral administration in healthy volunteers. *Epilepsia*. 1982;23:153-62.
32. Lowe MR, DeToledo J, Velarza N, Ramsay RE. Efficacy, safety, and tolerability of fast i.v. loading of valproate in patients with seizures and status epilepticus. *Epilepsia*. 1998;39(6):235.
33. Devinsky O, Leppik I, Willmore LJ, Pellock JM, Dean C, Gates J, et al. Safety of intravenous valproate. *Ann Neurol*. 1995;38(4):670-4.
34. Loscher W, Honack D. Comparison of anticonvulsant efficacy of valproate during prolonged treatment with one and three daily doses or continuous ("controlled release") administration in a model of generalized seizures in rats. *Epilepsia*. 1995;36(9):929-37.
35. Chez MG, Hammer MS, Loeffel M, Nowinski C, Bagan BT. Clinical experience of three pediatric and one adult case of spike-and-wave status epilepticus treated with injectable valproic acid. *J Child Neurol*. 1999;14(4):239-42.
36. Venkataraman V, Wheless JW. Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 1999;35(2):147-53.
37. Beydoun A, Sackellares JC, Shu V. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind, concentration-response design clinical trial. Depakote Monotherapy for Partial Seizures Study Group. *Neurology*. 1997;48(1):182-8.
38. Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, Chadwick DW. Plasma concentrations of sodium valproate: their clinical value. *Ann Neurol*. 1983;14(1):38-42.
39. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Lammers MW, Meinardi H, Renier WO. Adverse effects in epilepsy therapy. Wait and see or go for it? *Acta Neurol Scand*. 1997;95(4):248-52.

40. Ramsay RE, Uthman BM, Leppik I, Pellock JM, Dean C, Gates J. The tolerability and safety of valproate sodium injection given as intravenous infusion. *J Epilepsy*. 1997;10:187-93.
41. Granneman GR, Lamm JE, Cavanaugh JH. Assessment of pharmacokinetics of sodium valproate injectable. *Epilepsia*. 1989;30:668.
42. Exil G, Brown W, Ferri R, Caruso J, Gascon G. Safety and efficacy of intravenous rapid infusion of valproate sodium in pediatrics patients: a report of 13 cases. *Epilepsia*. 1998;39(6):127.
43. Azanza JR SB, Manubens A, Quetglas E. Consideraciones farmacológicas sobre medicamentos genéricos. Relevancia del concepto de bioequivalencia en fármacos antiepilépticos. *Neurol*. 2008;4(1):2-10.
44. Micromedex:
<https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/CS/1CA728/PFActionId/pf.HomePage/ssl/true>. [Consultado el 6 de noviembre de 2013.].
45. White JR, Santos CS. Intravenous valproate associated with significant hypotension in the treatment of status epilepticus. *J Child Neurol*. 1999;14(12):822-3.
46. Cogrel O, Beylot-Barry M, Vergier B, Dubus P, Doutre MS, Merlio JP, et al. Sodium valproate-induced cutaneous pseudolymphoma followed by recurrence with carbamazepine. *Br J Dermatol*. 2001;144(6):1235-8.
47. Campistol J, Chavez B, Vilaseca MA, Artuch R. [Antiepileptic drugs and carnitine]. *Rev Neurol*. 2000;30 Suppl 1:S105-9.
48. Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother*. 2000;34(5):630-8.
49. Barrueto F, Jr., Hack JB. Hyperammonemia and coma without hepatic dysfunction induced by valproate therapy. *Acad Emerg Med*. 2001;8(10):999-1001.

Bibliografía

50. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Cutarella R, Morgese G, Chiarelli F. Serum sex hormone levels in young male patients with epilepsy receiving carbamazepine and valproic acid and after their withdrawal. *Eur J Pediatr.* 2000;159(11):871-2.
51. Rattya J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllyla VV, Isojarvi JI. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurology.* 2001;57(3):440-4.
52. Vainionpaa LK, Rattya J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol.* 1999;45(4):444-50.
53. Fukushima M, Kotoh K, Enjoji M, Nakamuta M, Nawata H, Aishima S. [A case of valproate-associated hyperammonemia with chronic hepatitis C]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2005;102(1):42-7.
54. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res.* 2000;41(3):253-7.
55. Keranen T, Sivenius J. Side effects of carbamazepine, valproate and clonazepam during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1983;97:69-80.
56. Grosso S, Mostardini R, Piccini B, Balestri P. Body mass index and serum lipid changes during treatment with valproic acid in children with epilepsy. *Ann Pharmacother.* 2009;43(1):45-50.
57. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
58. Bottom KS, Adams DM, Mann KP, Ware RE. Trilineage hematopoietic toxicity associated with valproic acid therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19(1):73-6.

59. Unalp A, Dirik E, Kurul S. Factor VII deficiency associated with valproate treatment. *Pediatr Int.* 2008;50(3):403-5.
60. So CC, Wong KF. Valproate-associated dysmyelopoiesis in elderly patients. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(2):225-8.
61. Vesta KS, Medina PJ. Valproic acid-induced neutropenia. *Ann Pharmacother.* 2003;37(6):819-21.
62. Oluboka OJ, Haslam D, Gardner DM. Pancytopenia and valproic acid: a dose-related association. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(3):349-50.
63. MacDougall LG. Pure red cell aplasia associated with sodium valproate therapy. *JAMA.* 1982;247(1):53-4.
64. Farkas V, Szabo M, Renyi I, Kohlheb O, Benninger C. Temporary pure red-cell aplasia during valproate monotherapy: clinical observations and spectral electroencephalographic aspects. *J Child Neurol.* 2000;15(7):485-7.
65. Kanda J, Chonabayashi K, Watanabe M, Arima N, Tsudo M. [Successful treatment with cyclosporine of sodium valproate-induced pure red cell aplasia]. *Rinsho Ketsueki.* 2005;46(10):1114-7.
66. Ficha técnica Depakine®. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60352&formato=pdf&formulario=FICHAS>. [Consultado el 4 de noviembre de 2013.].
67. Kose G, Arhan E, Unal B, Ozaydin E, Guven A, Sayli TR. Valproate-associated coagulopathies in children during short-term treatment. *J Child Neurol.* 2009;24(12):1493-8.
68. Ugras M, Yakinci C. Protein C, protein S and other pro- and anticoagulant activities among epileptic children using sodium valproate. *Brain Dev.* 2006;28(9):549-53.

Bibliografía

69. Beydoun A, Sackellares JC, Shu V. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind, concentration-response design clinical trial. *Neurology*. 1997;48:182-8.
70. Verrotti A, Greco R, Matera V, Altobelli E, Morgese G, Chiarelli F. Platelet count and function in children receiving sodium valproate. *Pediatr Neurol*. 1999;21(3):611-4.
71. Allarakhia IN, Garofalo EA, Komarynski MA, Robertson PL. Valproic acid and thrombocytopenia in children: a case-controlled retrospective study. *Pediatr Neurol*. 1996;14(4):303-7.
72. Barr RD, Copeland SA, Stockwell ML, Morris N, Kelton JC. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child*. 1982;57(9):681-4.
73. Sleiman C, Raffy O, Roue C, Mal H. Fatal pulmonary hemorrhage during high-dose valproate monotherapy. *Chest*. 2000;117(2):613.
74. Cepelak I, Zanic Grubisic T, Mandusic A, Rekić B, Lenicek J. Valproate and carbamazepine comedication changes hepatic enzyme activities in sera of epileptic children. *Clin Chim Acta*. 1998;276(2):121-7.
75. Giroud M, D'Athis P, Guard O, Soichot P, Dumas R. [Evaluation of changes in gamma-glutamyltransferase in chronic treatment with antiepileptic agents]. *Pathol Biol (Paris)*. 1985;33(8):810-8.
76. Hauser E, Seidl R, Freilinger M, Male C, Herkner K. Hematologic manifestations and impaired liver synthetic function during valproate monotherapy. *Brain Dev*. 1996;18(2):105-9.
77. Fayad M, Choueiri R, Mikati M. Fatality from hepatitis A in a child taking valproate. *J Child Neurol*. 2000;15(2):135-6.
78. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology*. 1987;37(3):379-85.

79. Neyns B, Hoorens A, Stupp R. Valproic acid related idiosyncratic drug induced hepatotoxicity in a glioblastoma patient treated with temozolomide. *Acta Neurol Belg.* 2008;108(4):131-4.
80. Pinkston R, Walker LA. Multiorgan system failure caused by valproic acid toxicity. *Am J Emerg Med.* 1997;15(5):504-6.
81. Krahenbuhl S, Brandner S, Kleinle S, Liechti S, Straumann D. Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver.* 2000;20(4):346-8.
82. Njolstad PR, Skjeldal OH, Agsteribbe E, Huckriede A, Wannag E, Sovik O, et al. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and fatal valproate toxicity. *Pediatr Neurol.* 1997;16(2):160-2.
83. Suchy FJ, Balistreri WF, Buchino JJ, Sondheimer JM, Bates SR, Kearns GL, et al. Acute hepatic failure associated with the use of sodium valproate. *N Engl J Med.* 1979;300(17):962-6.
84. van Egmond H, Degomme P, de Simpel H, Dierick AM, Roels H. A suspected case of late-onset sodium-valproate-induced hepatic failure. *Neuropediatrics.* 1987;18(2):96-8.
85. Hardy MA, Nardacci D. Does valproate pose a threat to human immunodeficiency virus-infected patients? *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(2):189-90.
86. Joubert PH, Aucamp AK, Potgieter GM, Verster F. Epilepsy and IgA deficiency--the effect of sodium valproate. *S Afr Med J.* 1977;52(16):642-4.
87. Gigli GL, Scalise A, Pauri F, Silvestri G, Diomedei M, Placidi F, et al. Valproate-induced systemic lupus erythematosus in a patient with partial trisomy of chromosome 9 and epilepsy. *Epilepsia.* 1996;37(6):587-8.
88. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache.* 1996;36(9):547-55.

Bibliografía

89. Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(2):195-203.
90. Mathew NT. Antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache.* 2001;41 Suppl 1:S18-24.
91. Reiche I, Troger U, Postel SC, Wolf R, Bode-Boger SM. Valproic acid-induced myopathy in a patient with schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(4):402-3.
92. Kasturi L, Sawant SP. Sodium valproate -- induced skeletal myopathy. *Indian J Pediatr.* 2005;72(3):243-4.
93. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr.* 1982;101(5):782-5.
94. Lam CW, Lau CH, Williams JC, Chan YW, Wong LJ. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr.* 1997;156(7):562-4.
95. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone, and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels. *Epilepsia.* 1984;25(1):89-95.
96. Armon C, Shin C, Miller P, Carwile S, Brown E, Edinger JD, et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology.* 1996;47(3):626-35.
97. Cuturic M, Abramson RK. Acute hyperammonemic coma with chronic valproic acid therapy. *Ann Pharmacother.* 2005;39(12):2119-23.
98. Zaret BS, Cohen RA. Reversible valproic acid-induced dementia: a case report. *Epilepsia.* 1986;27(3):234-40.

99. Blindauer KA, Harrington G, Morris GL, 3rd, Ho KC. Fulminant progression of demyelinating disease after valproate-induced encephalopathy. *Neurology*. 1998;51(1):292-5.
100. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD004052.
101. Rousseau MC, Montana M, Villano P, Catala A, Blaya J, Valkov M, et al. Valproic acid-induced encephalopathy in very long course treated patients. *Brain Inj*. 2009;23(12):981-4.
102. Feil D, Chuang K, Sultzer DL. Valproate-induced hyperammonemia as a cause of altered mental status. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(4):476-8.
103. Hamer HM, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology*. 2000;54(1):230-2.
104. Borbath I RC, & de Barys TH. Severe hyperammonemic encephalopathy shortly after valproic acid prescription and rapid awakening following levocarnitine administration (abstract). XX International Congress, EAPCC, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Amsterdam, The Netherlands, 2000.
105. Ichikawa H, Amano T, Kawabata K, Kushiro M, Wada J, Nagake Y, et al. Fatal hyperammonemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 1998;37(8):700-3.
106. Lautin A, Stanley M, Angrist B, Gershon S. Extrapyrarnidal syndrome with sodium valproate. *Br Med J*. 1979;2(6197):1035-6.
107. van der Zwan A, Jr. [Transient Parkinson syndrome and tremor caused by the use of sodium valproate]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1989;133(24):1230-2.

Bibliografia

108. Wils V, Goluke-Willemse G. Extrapiramidal syndrome due to valproate administration as an adjunct to lithium in an elderly manic patient. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(2):272.
109. Masmoudi K, Gras-Champel V, Bonnet I, Pannier M, Masson H, Rosa A, et al. [Dementia and extrapyramidal problems caused by long-term valproic acid]. *Therapie*. 2000;55(5):629-34.
110. Iijima M. Valproate-induced parkinsonism in a demented elderly patient. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(1):75.
111. Sasso E, Delsoldato S, Negrotti A, Mancina D. Reversible valproate-induced extrapyramidal disorders. *Epilepsia*. 1994;35(2):391-3.
112. Penot JP, Pradeau F. [Iatrogenic demential and extrapyramidal syndrome: rare adverse effect of valproic acid-aspirin combination.]. *Presse Med*. 2009.
113. Conforti D, Borgherini G, Fiorellini Bernardis LA, Magni G. Extrapiramidal symptoms associated with the adjunct of nortriptyline to a venlafaxine-valproic acid combination. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(3):197-8.
114. Gardner TM, Aziz R, Muralee S, Tampi RR. Valproic Acid-induced myoclonus in a demented patient: a case report. *Case Report Med*. 2009;2009:392091.
115. Capocchi G, Balducci A, Cecconi M, Pelli MA, Picchiarelli A, Silvestrelli G, et al. Valproate-induced epileptic tonic status. *Seizure*. 1998;7(3):237-41.
116. Stecker MM, Kita M. Paradoxical response to valproic acid in a patient with a hypothalamic hamartoma. *Ann Pharmacother*. 1998;32(11):1168-72.
117. Shahar E, Andraus J, Sagie-Lerman T, Savitzki D. Valproic acid therapy inducing absence status evolving into generalized seizures. *Pediatr Neurol*. 2002;26(5):402-4.

118. Nouzeilles M, Garcia M, Rabinowicz A, Merello M. Prospective evaluation of parkinsonism and tremor in patients treated with valproate. *Parkinsonism Relat Disord.* 1999;5(1-2):67-8.
119. Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW. Treatment of valproate tremors. *Neurology.* 1983;33(10):1380-2.
120. Pierre-Louis SJ, Brannegan RT, Evans AT. Seizure control and side-effect profile after switching adult epileptic patients from standard to extended-release divalproex sodium. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(5):437-41.
121. Reeves RR, Mustain DW, Pendarvis JE. Valproate-induced tinnitus misinterpreted as psychotic symptoms. *South Med J.* 2000;93(10):1030-1.
122. Bellmann MH, Ross EM. Side effects of sodium valproate. *Br Med J.* 1977;1(6077):1662.
123. Alvarez N, Hazlett J, Courcelle R. Behavioral changes produced by valproic acid. *Clin Electroencephalogr.* 1982;13(1):50-3.
124. FDA Alerts Health Care Providers to Risk of Suicidal Thoughts and Behavior with Antiepileptic Medications FDA News. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100200.html>. [Consultado el 8 de febrero de 2010.].
125. Behaviour and Ideation and Antiepileptic Drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100190.html>. [Consultado el 8 de febrero de 2010.].
126. Kalinin VV, Polianskii DA. [Suicide risk factors in epileptic patients]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2003;103(3):18-21.
127. Kalinin VV, Polyanskiy DA. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;6(3):424-9.
128. Collins JC, McFarland BH. Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008;107(1-3):23-8.

Bibliografía

129. Panayiotopoulos CP. Nocturnal enuresis associated with sodium valproate. *Lancet*. 1985;1(8435):980-1.
130. Tryfon S, Saroglou M, Kazanas K, Mermigkis C, Psathakis K, Galanis N. Sodium valproate as a cause of recurrent transudative pleural effusion: a case report. *J Med Case Reports*. 2009;3:51.
131. Bowdle TA, Levy RH, Cutler RE. Effects of carbamazepine on valproic acid kinetics in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;26(5):629-34.
132. Jann MW, Fidone GS, Israel MK, Bonadero P. Increased valproate serum concentrations upon carbamazepine cessation. *Epilepsia*. 1988;29(5):578-81.
133. Kondo T, Otani K, Hirano T, Kaneko S, Fukushima Y. The effects of phenytoin and carbamazepine on serum concentrations of mono-unsaturated metabolites of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29(1):116-9.
134. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1995;13(2):105-22.
135. Nakajima Y, Mizobuchi M, Nakamura M, Takagi H, Inagaki H, Kominami G, et al. Mechanism of the drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics in monkeys and rats. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(12):1383-91.
136. Santucci M, Parmeggiani A, Riva R. Seizure worsening caused by decreased serum valproate during meropenem therapy. *J Child Neurol*. 2005;20(5):456-7.
137. Cabanes Mariscal MA, Sanchez Lopez P, Alvarez Herranz P, Chamorro Merino G. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and ertapenem. *Farm Hosp*. 2006;30(5):313-5.
138. Fudio S, Carcas A, Pinana E, Ortega R. Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(4):393-6.

139. Perea Falomir M, Roura Poch P, Higuieruelo Demason S, Garcia Gil VJ. [Pharmacokinetic interaction between valproic acid and imipenem]. *Farm Hosp.* 2006;30(5):316-7.
140. Sala Pinol F, Padulles Zamora N, Hidalgo Albert E, Clemente Bautista S, Cabanas Poy MJ, Oliveras Arenas M, et al. [Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem]. *An Pediatr (Barc).* 2006;64(1):93-5.
141. Lee SG, Kim JH, Joo JY, Kwon OH. [Seven cases of decreased serum valproic acid concentration during concomitant use of carbapenem antibiotics]. *Korean J Lab Med.* 2007;27(5):338-43.
142. Lunde JL, Nelson RE, Storandt HF. Acute seizures in a patient receiving divalproex sodium after starting ertapenem therapy. *Pharmacotherapy.* 2007;27(8):1202-5.
143. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev.* 2007;39(4):647-57.
144. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother.* 2007;41(7):1130-6.
145. Eimil-Ortiz M, Aguirre-Mollehuanca D, Sierra-Limpo A, Fontan-Tirado C, Villar-Villar ME. [Meropenem and valproic acid: a dangerous combination]. *Rev Neurol.* 2008;46(2):124-5.
146. Nakamura Y, Nakahira K, Mizutani T. Decreased valproate level caused by VPA-glucuronidase inhibition by carbapenem antibiotics. *Drug Metab Lett.* 2008;2(4):280-5.
147. Gu J, Huang Y. Effect of concomitant administration of meropenem and valproic acid in an elderly Chinese patient. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7(1):26-33.
148. Haroutiunian S, Ratz Y, Rabinovich B, Adam M, Hoffman A. Valproic acid plasma concentration decreases in a dose-independent manner following

Bibliografía

administration of meropenem: a retrospective study. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(11):1363-9.

149. Ibanez Ruiz C, Esteban Calvo C, Lopez-Oliva AG, Cacha Acosta A. [Valproate-meropenem interaction an example of information shortcomings in relevant drug interactions.]. *Med Clin (Barc)*. 2009; 135(13):623-4; author reply 624.

150. Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother*. 2009;43(12):2082-7.

151. San Antonio Arce V, Joyanes Abancens B. [Meropenem and valproic acid. An interaction to remember]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(2):193-4.

152. Torii M, Takiguchi Y, Saito F, Izumi M, Yokota M. Inhibition by carbapenem antibiotic imipenem of intestinal absorption of valproic acid in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53(6):823-9.

153. Torii M, Takiguchi Y, Izumi M, Fukushima T, Yokota M. Carbapenem antibiotics inhibit valproic acid transport in Caco-2 cell monolayers. *Int J Pharm*. 2002;233(1-2):253-6.

154. Omoda K, Murakami T, Yumoto R, Nagai J, Maeda Y, Kiribayashi Y, et al. Increased erythrocyte distribution of valproic acid in pharmacokinetic interaction with carbapenem antibiotics in rat and human. *J Pharm Sci*. 2005;94(8):1685-93.

155. Redington K, Wells C, Petito F. Erythromycin and valproate interaction. *Ann Intern Med*. 1992;116(10):877-8.

156. Bruni J, Wilder BJ, Willmore LJ, Barbour B. Valproic acid and plasma levels of phenytoin. *Neurology*. 1979;29(6):904-5.

157. Monks A, Richens A. Effect of single doses of sodium valproate on serum phenytoin levels and protein binding in epileptic patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27(1):89-95.

158. Yukawa E, To H, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of valproic acid relative clearance using nonlinear mixed effects modeling: influence of drug-drug interaction and patient characteristics. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(12):1160-7.
159. Dockweiler U. Isoniazid-induced valproic-acid toxicity, or vice versa. *Lancet.* 1987;2(8551):152.
160. Jonville AP, Gauchez AS, Autret E, Billard C, Barbier P, Nsabiyumva F, et al. Interaction between isoniazid and valproate: a case of valproate overdose. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40(2):197-8.
161. Carlson T, Reynolds CA, Caplan R. Case report: valproic Acid and risperidone treatment leading to development of hyperammonemia and mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(3):356-61.
162. van Wattum PJ. Valproic acid and risperidone. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(8):866-7.
163. Sheehan NL, Brouillette MJ, Delisle MS, Allan J. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic Acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother.* 2006;40(1):147-50.
164. Latour P, Biraben A, Polard E, Bentue-Ferrer D, Beauplet A, Tribut O, et al. Drug induced encephalopathy in six epileptic patients: topiramate? valproate? or both? *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(3):193-203.
165. Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32(6):350-2.
166. Pisani F, Narbone MC, Trunfio C, Fazio A, La Rosa G, Oteri G, et al. Valproic acid-ethosuximide interaction: a pharmacokinetic study. *Epilepsia.* 1984;25(2):229-33.

Bibliografía

167. Binnie CD, van Emde Boas W, Kasteleijn-Nolste-Trenite DG, de Korte RA, Meijer JW, Meinardi H, et al. Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia*. 1986;27(3):248-54.
168. Peck AW. Clinical pharmacology of lamotrigine. *Epilepsia*. 1991;32 Suppl 2:S9-12.
169. Laguna-Goya N, Blazquez-Perez A, Pozo-Hernandez C. [Regulation about generics approval]. *Farm Hosp*. 2006;30(6):379-84.
170. Argumosa Gutiérrez A HFJ. Normativa sobre fármacos genéricos en Europa y en Estados Unidos. *Neurol*. 2008;4(1):11-6.
171. Díez MV, Errecalde MF. Aclaraciones al concepto de genérico. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 1998;22(3):68-72.
172. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency Medicinal Evaluation Agency (EMA). 2001. Note for guidance for the investigation of bioavailability and bioequivalence. Julio 26, EMA. CPMP/EWP/QWP/1401/98.
173. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2002. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.pdf>. [Consultado el 3 de febrero de 2008.].
174. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther*. 2003;25(11):2875-90.
175. Kramer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzejczak J, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2007;11(1):46-52.
176. Berg MJ, Gross RA, Haskins LS, Zingaro WM, Tomaszewski KJ. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient and physician perceptions. *Epilepsy Behav*. 2008;13(4):693-9.

177. Shaw SJ, Hartman AL. The Controversy over Generic Antiepileptic Drugs. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010;15(2):81-93.
178. Barrett MW. Prescribing generic antiepileptic drugs: Issues and concerns for nurse practitioners. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010;22(6):300-4.
179. Gomez-Alonso J, Kanner AM, Herranz JL, Molins A, Gil-Nagel A. Risks and benefits of generic antiepileptic drugs. *Neurologist.* 2008;14(6 Suppl 1):S66-72.
180. Kefalas CH, Ciociola AA. The FDA's generic-drug approval process: similarities to and differences from brand-name drugs. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1018-21.
181. Ortega Inclan M, Hernanz Hernanz P, Sainza Rua T, Seguido Aliaga P. [Allergic reaction to the excipient of a generic drug]. *Aten Primaria.* 2001;28(3):212-3.
182. Wilner AN. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem. *Epilepsy Behav.* 2002;3(6):522-5.
183. Brennan TA, Lee TH. Allergic to generics. *Ann Intern Med.* 2004;141(2):126-30.
184. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):465-8.
185. Consumo de genéricos en España. <http://www.engenerico.com/evolucion-del-mercado-de-medicamentos-genericos-en-espana/>. [Consultado el 20 de junio de 2014].
186. Gidal BE, Tomson T. Debate: Substitution of generic drugs in epilepsy: is there cause for concern? *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 9:56-62.
187. Cañadillas-Hidalgo FM S-ÁJ, Serrano-Castro PJ, Mercadé-Cerdá JM. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia sobre prescripción de fármacos antiepilépticos genéricos. *Rev Neurol.* 2009;49(1):41-7.

Bibliografía

188. Gonzalez de Dios J, Ochoa-Sangrador C, Sempere AP. [Generic drugs in the treatment of epilepsy]. Rev Neurol. 2005;41(11):676-83.
189. <http://www.aeseg.es/es/medicamentos-genericos-en-espana>. [Consultada el 4 de marzo de 2014.].
190. Ruiz-Rico T, Moreno Villar A, Nacle Lopez I. [Some reflections on generic drugs]. Farm Hosp. 2008;32(3):182-3.
191. Utilización de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud 2008. [http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000016.nsf/voDocumentos/7DA48FD8E9ABFC8DC125767F00458492/\\$File/UTILIZACION+DE+MEDICAMENTOS+SNS+2008.pdf?OpenElement](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000016.nsf/voDocumentos/7DA48FD8E9ABFC8DC125767F00458492/$File/UTILIZACION+DE+MEDICAMENTOS+SNS+2008.pdf?OpenElement). [Consultado el 30 de marzo de 2010.].
192. Nuevos pares de nombres de medicamentos que se prestan a confusión por similitud ortográfica y/o fonética (2005-2009). <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Lista%20actualizada%20pares%20de%20nombres%20julio%202009.pdf>. [Consultado el 30 de marzo de 2010.].
193. Besag FM. Generic antiepileptic drugs and increased health care utilization: fact or myth? Neurology. 2010;74(20):1562-3.
194. Mayor S. Changing color of antiepileptic pills raises risk of patients' non-adherence, study shows. BMJ. 2013;346:f19.
195. Margolese HC, Wolf Y, Desmarais JE, Beauclair L. Loss of response after switching from brand name to generic formulations: three cases and a discussion of key clinical considerations when switching. Int Clin Psychopharmacol. 2010;25(3):180-2.
196. Los genéricos representan el 18 por ciento del mercado farmacéutico. <http://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/los-genericos-representan-el-18-por-ciento-del-mercado-farmacaceutico-6954>. [Consultado el 5 de mayo de 2014.].

197. Casado Buendia S, Sagardui Villamor JK, Lacalle Rodriguez-Labajo M. [The substitution of generic for brand medicines in family medical clinics]. *Aten Primaria*. 2002;30(6):343-7.
198. Honrubia Alujer F, Carbajal de Lara JA, Cebrian Picazo C, Cuellar Bolas B, Silvestre Molina P, Merino Campos P, et al. [Acceptance of replacement by generic medicines at community pharmacies]. *Aten Primaria*. 2007;39(2):81-5.
199. Estudio sobre valoración de los medicamentos genéricos en la población española 2013.
<http://www.aeseg.es/documentos/ESTUDIO%20PERCEPCION%20M%20GENERICO%202013.pdf>. [Consultado el 21 de mayo de 2013].
200. Argumosa A, Herranz JL. [The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy]. *Rev Neurol*. 2005;41(1):45-9.
201. Feely M, Crawford P, Krämer G, Guberman A. Risk management in epilepsy: generic substitution and continuity of supply. *European Journal of Hospital Pharmacy Science*. 2005;(4):83-7.
202. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure*. 2006;15(3):165-76.
203. Blier P. Generic medications: another variable in the treatment of illnesses. *J Psychopharmacol*. 2007;21(5):459-60.
204. Ng YT. The value of specifying brand-name antiepileptic drugs. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1415-6.
205. Rosenbaum DH, Rowan AJ, Tuchman L, French JA. Comparative bioavailability of a generic phenytoin and Dilantin. *Epilepsia*. 1994;35(3):656-60.
206. Hodges S, Forsythe WI, Gillies D, Remington H, Cawood A. Bio-availability and dissolution of three phenytoin preparations for children. *Dev Med Child Neurol*. 1986;28(6):708-12.

Bibliografía

207. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure*. 1996;5(1):1-5.
208. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Can J Neurol Sci*. 2000;27(1):37-43.
209. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav*. 2004;5(6):995-8.
210. Goodwin M. The importance of brand continuity in epilepsy drugs. *Nurs Times*. 2005;101(25):26-7.
211. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7(1):98-105.
212. Kramer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfafflin M, May TW. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia*. 2007;48(3):609-11.
213. Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Ther*. 2007;29(2):334-41.
214. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology*. 2008;71(7):525-30.
215. McAuley JW, Chen AY, Elliott JO, Shneker BF. An assessment of patient and pharmacist knowledge of and attitudes toward reporting adverse drug events due to formulation switching in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;14(1):113-7.
216. Papsdorf TB, Ablah E, Ram S, Sadler T, Liow K. Patient perception of generic antiepileptic drugs in the Midwestern United States. *Epilepsy Behav*. 2009;14(1):150-3.

217. Yamada M, Welty TE. Generic substitution of antiepileptic drugs: a telephone survey. *Ann Pharmacother*. 2010;44(5):938-9.
218. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gapany SR, Cloyd JC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology*. 2004;63(8):1494-6.
219. Kinikar SA, Delate T, Menaker-Wiener CM, Bentley WH. Clinical outcomes associated with brand-to-generic phenytoin interchange. *Ann Pharmacother*. 2012;46(5):650-8.
220. Sachdeo RC, Belendiuk G. Generic versus branded carbamazepine. *Lancet*. 1987;1(8547):1432.
221. Hartley R, Aleksandrowicz J, Ng PC, McLain B, Bowmer CJ, Forsythe WI. Breakthrough seizures with generic carbamazepine: a consequence of poorer bioavailability? *Br J Clin Pract*. 1990;44(7):270-3.
222. Welty TE, Pickering PR, Hale BC, Arazi R. Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. *Ann Pharmacother*. 1992;26(6):775-7.
223. Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology*. 1993;43(12):2696-7.
224. Jain KK. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *J R Soc Med*. 1993;86(3):133-6.
225. MacDonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology*. 1987;37(12):1885.
226. Dhanaraj M, Jayavelu A. Non-equivalence of bioavailability between generic and branded form of sodium valproate. *Neurol India*. 2004;52(3):398.

Bibliografía

227. Laroche ML, Traore H, Merle L, Gaulier JM, Viana M, Preux PM. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). *Epilepsia*. 2005;46(8):1293-6.
228. Wyllie E, Pippenger CE, Rothner AD. Increased seizure frequency with generic primidone. *JAMA*. 1987;258(9):1216-7.
229. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia*. 2007;48(3):464-9.
230. Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): is it an issue? *Epilepsia*. 2007;48(10):1825-32.
231. Nielsen KA, Dahl M, Tommerup E, Wolf P. Comparative daily profiles with different preparations of lamotrigine: a pilot investigation. *Epilepsy Behav*. 2008;13(1):127-30.
232. Armstrong TS, Choi S, Walker J, Gilbert MR. Seizure risk in brain tumor patients with conversion to generic levetiracetam. *J Neurooncol*. 2009;98(1):137-41.
233. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, Goldsmith CE, Friedman DE. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(4):810-5.
234. Erickson SC, Le L, Ramsey SD, Solow BK, Zakharyan A, Stockl KM, et al. Clinical and pharmacy utilization outcomes with brand to generic antiepileptic switches in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(7):1365-71.
235. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):e27.
236. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2179-86.

237. Di Bonaventura C, Fattouch J, Fabbrini G, Manfredi M, Prencipe M, Giallonardo TA. Switching from branded to generic antiepileptic drugs as a confounding factor and unpredictable diagnostic pitfall in epilepsy management. *Epileptic Disord.* 2007;9(4):465-6.
238. Sherr JD, Kelly DL. Substitution of immediate-release valproic acid for divalproex sodium for adult psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv.* 1998;49(10):1355-7.
239. Sherwood Brown E, Shellhorn, E., Suppes T. Gastrointestinal side effects after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31:114.
240. Zarate CA, Jr., Tohen M, Narendran R, Tomassini EC, McDonald J, Sederer M, et al. The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(4):232-6.
241. Levine J, Chengappa KN, Parepally H. Side effect profile of enteric-coated divalproex sodium versus valproic acid. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(9):680-1.
242. Schwartz TL, Massa JL, Gupta S, Al-Samarrai S, Devitt P, Masand PS. Divalproex Sodium Versus Valproic Acid in Hospital Treatment of Psychotic Disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000;2(2):45-8.
243. Wagner PG, Welton SR, Hammond CM. Gastrointestinal adverse effects with divalproex sodium and valproic acid. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(4):302-3.
244. Wassef AA, Winkler DE, Roache AL, Abobo VB, Lopez LM, Averill JP, et al. Lower effectiveness of divalproex versus valproic acid in a prospective, quasi-experimental clinical trial involving 9,260 psychiatric admissions. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):330-9.
245. Sabroe TP, Sabers A. Progressive anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with change of drug product. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(6):428-31.

Bibliografía

246. Besag FM. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf.* 2000;23(3):173-82.
247. Hatton RC. Comment: Pharmacy and generic substitution of antiepileptic drugs: missing in action? *Ann Pharmacother.* 2007;41(9):1550-1; author reply 1-2.
248. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology.* 2007;68(16):1249-50.
249. García ME GMI, Gil-Nagel A. ¿Cuáles son las consecuencias de la sustitución por fármacos antiepilépticos genéricos? Revisión de la literatura. *Neurol.* 2008;4(1):29-34.
250. Privitera MD. Generic antiepileptic drugs: current controversies and future directions. *Epilepsy Curr.* 2008;8(5):113-7.
251. Bautista RE, Gonzales W, Jain D. Factors associated with poor seizure control and increased side effects after switching to generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2011;95(1-2):158-67.
252. Patel V, Cordato DJ, Dias M, Beran RG. Changed constitution without change in brand name--the risk of generics in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011;98(2-3):269-72.
253. Yamada M, Welty TE. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *Ann Pharmacother.* 2011;45(11):1406-15.
254. Hartley R, Aleksandrowicz J, Bowmer CJ, Cawood A, Forsythe WI. Dissolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations for children with epilepsy. *J Pharm Pharmacol.* 1991;43(2):117-9.
255. Armstrong TS, Choi S, Walker J, Gilbert MR. Seizure risk in brain tumor patients with conversion to generic levetiracetam. *J Neurooncol.* 2010;98(1):137-41.

256. J. SR. Guías sobre utilización de fármacos antiepilépticos genéricos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología. *Neurol.* 2008;4(1):17-24.
257. Christopher A LM, McConnell D. A comparison of two brands of carbamazepine in young patients with epilepsy. *Can J Hosp Pharm.* 1993;46(2):62-71.
258. Duh MS, Paradis PE, Latremouille-Viau D, Greenberg PE, Lee SP, Durkin MB, et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology.* 2009;72(24):2122-9.
259. Zachry WM, 3rd, Doan QD, Clewell JD, Smith BJ. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia.* 2009;50(3):493-500.
260. Rascati KL, Richards KM, Johnsrud MT, Mann TA. Effects of antiepileptic drug substitutions on epileptic events requiring acute care. *Pharmacotherapy.* 2009;29(7):769-74.
261. Hansen RN CJ, Sullivan SD. Association between antiepileptic drug switching and epilepsy-related events. *Epilepsy Behav.* 2009;15(4):481-5.
262. Devine ST, Weisbart E, Barron J, Behm A. Acute epilepsy exacerbations in patients switched between A-rated anti-epileptic drugs. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(2):455-63.
263. Gagne JJ, Avorn J, Shrank WH, Schneeweiss S. Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(3):347-53.
264. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, Duh MS, Lafeuille MH, Latremouille-Viau D, et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology.* 2010;74(20):1566-74.
265. Kishore K, Jailakhani BL, Sharma JN, Ahuja GK. Serum phenytoin levels with different brands. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1986;30(2):171-6.

Bibliografía

266. Soryal I, Richens A. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(8):688-91.
267. Jumao-as A, Bella I, Craig B, Lowe J, Dasheiff RM. Comparison of steady-state blood levels of two carbamazepine formulations. *Epilepsia*. 1989;30(1):67-70.
268. Wolf P, May T, Tiska G, Schreiber G. Steady state concentrations and diurnal fluctuations of carbamazepine in patients after different slow release formulations. *Arzneimittelforschung*. 1992;42(3):284-8.
269. Oles KS, Penry JK, Smith LD, Anderson RL, Dean JC, Riela AR. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology*. 1992;42(6):1147-53.
270. Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarern S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother*. 1997;31(5):548-52.
271. Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard*. 1997;35(6):468-72.
272. Meyer MC, Straughn AB, Mhatre RM, Shah VP, Williams RL, Lesko LJ. The relative bioavailability and in vivo-in vitro correlations for four marketed carbamazepine tablets. *Pharm Res*. 1998;15(11):1787-91.
273. Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs?: a call to action. *Neurology*. 2007;68(16):1245-6.
274. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. Edition 58. London: BMJ Group and RPS Publishing, September 2009.
275. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2004. Newer drugs for epilepsy in adults. <http://www.nice.org.uk/nicemeia/pdf/TA076fullguidance.pdf>. [Consultado el 16 de noviembre de 2009.].

276. Epilepsy action: Getting the same version of your epilepsy medicine every time. <http://www.epilepsysociety.org.uk/generic-and-branded-anti-epileptic-drugs#.UzR-vqh5NFs>. [Consultado el 28 de marzo de 2014.].
277. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003. Diagnosis and management of epilepsy in adults: a national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/70/section3.html>. [Consultado el 28 de marzo de 2014.].
278. Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:16-20.
279. Epilepsy Society of Australia, 2008. ESA position statement:generic drug use in epilepsy. http://epilepsy-society.org.au/downloads/ESA_statement_generic_AEDs_000.pdf. [Consultado el 28 de marzo de 2014.].
280. Sociedad Española de Neurología. Informe sobre el uso de formas farmacéuticas en el tratamiento de la epilepsia. 2007. http://www.sen.es/pdf/2007/informe_genericos_epilepsia.pdf. [Consultado el 20 de diciembre de 2008.].
281. Bialer MM, K. K. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia*. 2010;51(6):941-50.
282. Cranor CW, Sawyer WT, Carson SW, Early JJ. Clinical and economic impact of replacing divalproex sodium with valproic acid. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(15):1716-22.
283. Iqbal SU, Cunningham F, Lee A, Wang S, Hamed A, Miller DR, et al. Divalproex sodium vs. valproic acid: drug utilization patterns, persistence rates and predictors of hospitalization among VA patients diagnosed with bipolar disorder. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(6):625-32.

Bibliografía

284. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(6):750-60.
285. Liow K. Understanding patients' perspective in the use of generic antiepileptic drugs: compelling lessons for physicians to improve physician/patient communication. *BMC Neurol.* 2009;9:11.
286. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs.* 2010;70(5):605-21.
287. Privitera M. Is antiepileptic drug generic substitution always safe? Slow progress toward definitive answers. *Ann Neurol.* 2011;70(2):192-3.
288. Krauss GL, Caffo B, Chang YT, Hendrix CW, Chuang K. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol.* 2011;70(2):221-8.
289. Gidal BE. Generic antiepileptic drugs: how good is close enough? *Epilepsy Curr.* 2012;12(1):32-4.
290. Tothfalusi L, Endrenyi L. Approvable generic carbamazepine formulations may not be bioequivalent in target patient populations. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(6):525-8.
291. Meyer J, Fardo D, Fleming ST, Hopenhayn C, Gokun Y, Ryan M. Generic antiepileptic drug prescribing: a cross-sectional study. *Epilepsy Behav.* 2012;26(1):1-6.
292. Sander JW, Ryvlin P, Stefan H, Booth DR, Bauer J. Generic substitution of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(12):1887-98.
293. Rudakova IG, Kotov AS, Belova Iu A. [Topiramate as an example of using generics in the treatment of epilepsy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111(3):38-43.

294. Duh MS, Cahill KE, Paradis PE, Cremieux PY, Greenberg PE. The economic implications of generic substitution of antiepileptic drugs: a review of recent evidence. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(14):2317-28.
295. Chen SS, Allen J, Oxley J, Richens A. Comparative bioavailability of phenytoin from generic formulations in the United Kingdom. *Epilepsia*. 1982;23(2):149-52.
296. Roach ES. The cost of gullibility. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1418-20.
297. Bautista RE, Gonzales W, Jain D. Factors associated with poor seizure control and increased side effects after switching to generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2011;95(1-2):158-67.
298. Hensler K, Uhlmann C, Porschen T, Benecke R, Rosche J. Generic substitution of antiepileptic drugs--a survey of patients' perspectives in Germany and other German-speaking countries. *Epilepsy Behav*. 2013;27(1):135-9.
299. Simoens S. Generic and therapeutic substitution: ethics meets health economics. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(3):469-70.
300. Richens A. Impact of generic substitution of anticonvulsants on the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 1997;8(2):124-33.
301. AlAmeri M, Epstein M, Johnston A. Generic and therapeutic substitutions: are they always ethical in their own terms? *Pharm World Sci*. 2010;32(6):691-5.
302. Talati R, Scholle JM, Phung OP, Baker EL, Baker WL, Ashaye A, et al. Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2012;32(4):314-22.
303. Campos-Castello J. [Role of generic antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy]. *Medicina (B Aires)*. 2009;69(1):109-13.
304. Gómez Oliván LM ML, Chamorro G, Téllez AM. Factores que condicionan a las reacciones adversas del ácido valproico en un hospital pediátrico en el estado

Bibliografía

de Hidalgo, México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2005;36(3):5-13.

305. Gutierrez-Gutierrez G, Poza-Aldea JJ, Telleria-Elmezabal J, Marti-Masso JF. [A retrospective study comparing two formulations of valproic acid]. *Rev Neurol*. 2006;42(3):129-32.

306. Lopez-Munoz F, Alamo C, Juckel G, Assion HJ. Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part I: monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(6):555-9.

307. Wilder BJ, Karas BJ, Penry JK, Asconape J. Gastrointestinal tolerance of divalproex sodium. *Neurology*. 1983;33(6):808-11.

308. Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs: should patients be switched on the basis of cost? *CNS Drugs*. 2004;18(10):617-28.

309. Meredith PA. Generic drugs. Therapeutic equivalence. *Drug Saf*. 1996;15(4):233-42.

310. Heaney DC, Begley CE. Economic evaluation of epilepsy treatment: a review of the literature. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 4:10-6.

311. Heaney DC, Beran RG, Halpern MT. Economics in epilepsy treatment choices: our certain fate? *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 4:32-8.

312. Duh MS, Andermann F, Paradis PE, Weiner J, Manjunath R, Cremieux PY. The economic consequences of generic substitution for antiepileptic drugs in a public payer setting: the case of lamotrigine. *Dis Manag*. 2007;10(4):216-25.

313. Bazil CW. Epilepsy: Generic substitution: are antiepileptic drugs different? *Nat Rev Neurol*. 2009;5(11):587-8.

314. Paradis PE, Latremouille-Viau D, Moore Y, Mishagina N, Lafeuille MH, Lefebvre P, et al. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on G4 European countries. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(7):1793-805.

315. Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R, Duh MS, Lafeuille MH, Latremouille-Viau D, et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav.* 2010;18(4):437-44.
316. Thompson CA. Switches of antiepileptic drug products come under fire. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(14):1243-4.
317. <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf>.
[Consultado el 19 de diciembre de 2013.].