











## Consenso mexicano CAMELICE/PPE/INNN sobre el uso actual de valproato en pacientes con epilepsia

### CAMELICE/PPE/INNN Mexican consensus on the current use of valproate in patients with epilepsy

Iris E. Martínez-Juárez<sup>1,2,3,4</sup> , Juan C. Reséndiz-Aparicio<sup>5</sup> , Ildefonso Rodríguez-Leyva<sup>6</sup> ,  
Irma S.Y. Corlay-Noriega<sup>7</sup> , Andrea Santos-Peyret<sup>1</sup> , Emilia González-Villagómez<sup>1</sup> ,  
Jimena González-Salido<sup>1</sup> , Jimena Colado-Martínez<sup>1</sup> , Irving Fuentes-Calvo<sup>1</sup>  y Daniel San-Juan<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología, Ciudad de México; <sup>2</sup>Epileptología Clínica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; <sup>3</sup>Laboratorio de Neurofisiología Clínica y Cognición, Instituto Nacional de Neurología, Ciudad de México; <sup>4</sup>Departamento de Neurología, Hospital Ángeles Acoxa, Ciudad de México; <sup>5</sup>Programa Prioritario de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología, Ciudad de México; <sup>6</sup>Departamento de Neurología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, S.L.P.; <sup>7</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. México

#### Resumen

El valproato de magnesio es un medicamento anticrisis de amplio espectro para todos los tipos de crisis epilépticas, síndromes epilépticos y/o epilepsias. Se realizó un consenso médico sobre el uso del valproato de magnesio en epilepsia utilizando el método RAND-UCLA integrando la experiencia clínica de 28 especialistas. Se crearon cinco grupos de trabajo, desde la edad pediátrica hasta el adulto mayor, mujeres en edad fértil y pacientes con comorbilidades neuropsiquiátricas. Se aplicó estadística descriptiva, abordando las indicaciones del valproato de magnesio en diversas poblaciones. Se consensuó que el valproato de magnesio puede ser usado de forma eficaz y segura como monoterapia, biterapia o politerapia en múltiples tipos de crisis epilépticas, síndromes epilépticos y comorbilidades, tanto en población pediátrica, como en adolescentes, adultos y en el adulto mayor. El valproato de magnesio es un medicamento anticrisis eficaz y seguro, incluyendo pacientes con comorbilidades psiquiátricas y algunos grupos especiales.

**Palabras clave:** Valproato. Valproato semisódico. Valproato de magnesio. Eficacia. Efectos adversos. Consenso médico.

#### Abstract

Magnesium valproate is a broad-spectrum antiseizure medication for all seizure types, epileptic syndromes and/or epilepsies. A medical consensus on the use of magnesium valproate in epilepsy was conducted using the RAND-UCLA method, integrating the clinical experience of 28 specialists addressing the indications of magnesium valproate in various populations. Five working groups were created, covering pediatric to elderly, women of childbearing age and patients with neuropsychiatric comorbidities. Descriptive statistics were applied. It was agreed that magnesium valproate can be used effectively and safely as monotherapy, bitherapy, or polytherapy for multiple seizure types, epileptic syndromes and patients with psychiatric comorbidities; in pediatric, adolescent, adult, and elderly populations. Magnesium valproate is an effective and safe antiseizure medication, including its use in patients with psychiatric comorbidities and certain special groups.

**Keywords:** Valproate. Divalproex sodium. Magnesium valproate. Efficacy. Adverse effects. Medical consensus.

#### \*Correspondencia:

Daniel San-Juan  
E-mail: dsanjuan@innn.edu.mx

Fecha de recepción: 08-01-2025  
Fecha de aceptación: 02-04-2025  
DOI: 10.24875/ANC.25000003

Disponible en línea: 03-07-2025  
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(2):79-103  
[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El valproato (VPA) es uno de los fármacos anticrisis (FAC) más usados en la epilepsia. Su nombre químico es ácido 2-n-propilpentanoico (ácido n-dipropil acético). El VPA se sintetizó por primera vez en 1882, sus propiedades anticrisis se descubrieron en 1962 y se probó por primera vez en humanos en 1964 para la epilepsia farmacorresistente<sup>1-3</sup>. El VPA se comercializó inicialmente en Francia<sup>1</sup>. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) de los EE.UU. lo aprobó en 1978 para las crisis de ausencia y en 1983 para las crisis focales<sup>4</sup>.

Farmacológicamente, el VPA es eficaz en un amplio espectro de tipos de crisis y síndromes epilépticos debido a su capacidad para regular las corrientes iónicas (inhibición de los canales de sodio y calcio), facilitando la transmisión gabaérgica sobre la glutamatérgica, modulando la liberación de neurotransmisores (serotonina y dopamina) e incrementando el umbral epiléptico mediante mecanismos complejos no bien dilucidados<sup>5</sup>. Existe en diferentes formulaciones de administración con un rango terapéutico en sangre entre 50-100 mg/l (346-693 micromol/l) y una vida media de 9 a 18 horas<sup>6,7</sup>. Se une en un 90% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza ampliamente mediante conjugación microsomal de glucurónido, betaoxidación mitocondrial y oxidación  $\omega$ ,  $\omega$ -1 y  $\omega$ -2 dependiente del citocromo p450. No es un inductor enzimático, pero inhibe el metabolismo de otros medicamentos y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (PB), lamotrigina (LTG) y zidovudina<sup>7</sup>. El VPA es usualmente el agente de primera elección para la mayoría de las formas de epilepsia generalizada idiopática y sintomática. Muchos de estos síndromes se asocian con múltiples tipos de crisis epilépticas y la prescripción de un fármaco de amplio espectro como el VPA tiene claras ventajas en esta situación<sup>7,8</sup>.

Múltiples ensayos clínicos controlados han mostrado que el VPA tiene una eficacia similar a la etosuximida (ESM) en crisis de ausencias y similar en eficacia y seguridad al topiramato (TPM), oxcarbazepina (OXC), carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), LTG, levetiracetam (LEV) y PB en crisis focales, crisis tónico-clónicas generalizadas y en encefalopatías epilépticas y/o del desarrollo como el síndrome Lennox-Gastaut, el de Dravet y síndrome de espasmos epilépticos<sup>9-16</sup>.

En epilepsia existen pocos ensayos clínicos controlados y aleatorizados en distintos tipos de crisis epilépticas, síndromes epilépticos y/o epilepsias, así como en poblaciones especiales o con comorbilidades particulares

que limitan la evaluación de su eficacia. Para tratar esto se han desarrollado distintas estrategias metodológicas para su abordaje, incluyendo comparaciones indirectas, ensayos clínicos no aleatorizados o cohortes con datos de la vida real<sup>1,5,7,17-22</sup>. Además, se han utilizado consensos de expertos para guiar la práctica clínica, las políticas públicas de salud y una actualización basada en el conocimiento de expertos<sup>23,24</sup>. Todo esto requiere una metodología adecuada para incrementar la transparencia y considerar las distintas opiniones<sup>25</sup>. El objetivo de este consenso médico (realizado con el aval del Capítulo Mexicano de la Liga Contra la Epilepsia [CAMELICE], el Programa Prioritario de Epilepsia [PPE] y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía [INNN]) es establecer recomendaciones basadas en el conocimiento científico actual y la opinión de expertos sobre el uso del VPA en el tratamiento de la epilepsia y/o síndromes epilépticos en todos los grupos etarios, poblaciones especiales y comorbilidades psiquiátricas.

## Método

Para realizar el consenso médico se utilizó el método RANDA-UCLA y se contó con la experiencia de médicos especialistas en epilepsia de México, que trabajaban en instituciones públicas y privadas. Se convocaron líderes de opinión en neurología de adultos, neuropediatría, psiquiatría, neuropsiquiatría y epileptología para compartir y discutir sus conocimientos con el objetivo de establecer la conducta que seguir en el manejo con VPA en pacientes recién nacidos, lactantes, niños, adolescentes, adultos y poblaciones especiales que padecen epilepsia. Se crearon cinco diferentes capítulos de trabajo:

1. Uso e indicaciones de VPA en pacientes pediátricos.
2. Uso e indicaciones de VPA en adolescentes (con 12 años y mayores) y adultos.
3. Uso e indicaciones del VPA en el adulto mayor y sus comorbilidades.
4. Consideraciones en la indicación del VPA en la mujer en etapa fértil y durante el embarazo.
5. Importancia clínica del VPA en pacientes con epilepsia y comorbilidades neuropsiquiátricas.

## Metodología del consenso médico

El consenso se realizó por medio del método RAND-UCLA, considerado en la actualidad como la mejor herramienta para el desarrollo de consensos médicos<sup>26-28</sup>. El método consistió en dos rondas: la primera ronda fue individual, por medio de una encuesta de

indicaciones médicas para el uso de VPA, la cual fue contestada vía web, evitando así la influencia de interacción entre los participantes. Los expertos calificaron la intervención para cada indicación médica usando una escala del 1 al 9 (1-3 indicación inapropiada, 4-6 indicación dudosa, 7-9 indicación apropiada). La segunda ronda fue presencial y en ella los panelistas recibieron el análisis de las respuestas de la primera ronda. En esta segunda ronda se eliminaron las indicaciones que se consideraban no adecuadas y se replantearon las preguntas en las cuales hubo discrepancias. En sesiones por módulos se llegó a un consenso en aquellas indicaciones que con desacuerdo o discrepancia para determinar si eran apropiadas o inapropiadas, aunque en algunos casos a pesar de la discusión permanecieron como dudosas. Al final de la sesión presencial se obtuvieron conclusiones del consenso para cada uno de los temas. Todos los resultados de las variables ordinales y cualitativas se recopilaron en Excel, Microsoft Windows 2022®, y se describieron usando frecuencias y porcentajes.

### Grupo de trabajo

Participaron 26 médicos especialistas de: neurología de adultos (n = 7, 26.9%), epileptología (n = 7, 26.9%), neurología pediátrica (n = 6, 23.1%) y psiquiatría (n = 6, 23.1%). El 88.5% (n = 23) con práctica profesional pública y privada, el 7.7% (n = 2) solo práctica privada y el 3.8% (n = 1) solo práctica pública. El 38.5% (n = 10) de los médicos tenía 20 años o más tratando pacientes con epilepsia, el 38.4% (n = 10) entre 11-20 años de experiencia y el 23% (n = 6) 3-10 años de experiencia. El 42.3% (n = 11) de los participantes atendía entre el 20 y 40% de sus pacientes por epilepsia, el 34.6% (n = 9) atendía al 41-60% de sus pacientes por epilepsia y solo dos (7.7%) médicos especialistas atendían solo pacientes con epilepsia.

## Resultados

### Capítulo 1. Uso e indicaciones del valproato en pacientes pediátricos con epilepsia

#### SECCIÓN A. USO DEL VALPROATO EN EPILEPSIA PEDIÁTRICA

De las 423 indicaciones médicas del uso del VPA en epilepsia pediátrica, el 82.5% (n = 349) está de acuerdo y el 17.5% (n = 74) en desacuerdo. La [tabla 1](#) resume la dosificación y uso del VPA en niños.

#### SECCIÓN B. EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En caso de resistencia o falla a la monoterapia inicial con VPA (**B1**), se considera apropiada la politerapia o biterapia sumando dos agentes con mecanismo de acción diferente e iniciando con una dosis ligeramente inferior e incrementando hasta dosis respuesta. Los principales criterios para el cambio de la monoterapia inicial con VPA incluyen (**B2**): incremento en el número de crisis epilépticas y eventos adversos (EA).

Se considera inapropiado el cambio de la monoterapia inicial con VPA con base en los niveles séricos fuera del rango terapéutico o por falta de adherencia al tratamiento. Además, la elección de un FAC como tratamiento combinado o politerapia con VPA se realiza cuando existe un efecto sinérgico entre los medicamentos, cuando la combinación tiene un alto índice terapéutico de eficacia o buen perfil de tolerabilidad y cuando el FAC, en la combinación, es efectivo en comorbilidades o al menos sin efectos deletéreos sobre las comorbilidades.

Las [tablas 2 y 3](#) muestran las combinaciones apropiadas del VPA en biterapia de acuerdo con el síndrome epiléptico y en las crisis epilépticas.

#### SECCIÓN C. EVENTOS ADVERSOS CON VALPROATO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Los EA (**C1**) más frecuentes incluyen: alopecia, alteraciones gastrointestinales, trombocitopenia, hipotiroidismo subclínico, incremento en el peso, vértigo, obesidad, somnolencia y toxicidad hepática. Se considera dudoso su efecto en: alteración cognitiva y sobre el comportamiento, cambios en el color, estructura y caída del pelo, deficiencia de vitamina D, osteopenia/osteoporosis, fatiga, coma por hiperamonemia, problemas de memoria, reacciones alérgicas, sedación, hipersensibilidad, síndrome metabólico y temblor.

#### SECCIÓN D. EL USO DE VALPROATO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON EPILEPSIA Y COMORBILIDADES

Se considera apropiado (**D1**) el VPA como monoterapia de primera línea y politerapia para las anomalías cerebrales congénitas. También, en monoterapia de primera línea, biterapia y politerapia para enfermedad vascular cerebral (EVC), fractura craneal y daño cerebral, hidrocefalia adquirida, neuroinfecciones, migraña, parálisis cerebral, síndrome de Tourette y neoplasias

**Tabla 1.** Resumen de la dosificación y uso del VPA en niños

| No. | Uso de VPA en epilepsia pediátrica  | Apropiado | Inapropiado | Dudoso |
|-----|---|-----------|-------------|--------|
| A1  | Dosificación: en lactantes y niños iniciar a 10-15 mg/kg/día VO con carga iniciar de 20-30 mg/kg/d IV o rectal. Dosis de mantenimiento de acuerdo con respuesta clínica y con niveles séricos entre 50-100 mg/l   | X         |             |        |
| A2  | Dosis cada 8 h o cada 12 h  | X         |             |        |
|     | Dosis cada 24 h   |           | X           |        |
| A3  | Guiar la dosificación por farmacogenómica   |           | X           |        |
| A4  | En síndromes epilépticos es de primera o segunda línea o se utiliza en politerapia en los siguientes síndromes: West, Dravet, epilepsia con crisis mioclónico-atónicas, Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner/CSWS; Jeavons, Rasmussen y en EMJ   | X         |             |        |
|     | Segunda línea y politerapia en síndrome de Ohtahara   | X         |             |        |
|     | En politerapia en encefalopatía mioclónica temporal de origen metabólico y en epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias   | X         |             |        |
|     | Primera o segunda línea en encefalopatía mioclónica temprana de preferencia de etiología no metabólica  |           |             | X      |
| A5  | En CEF: primera, segunda y politerapia para CEF mioclónica y CEF atónica. Segunda línea y politerapia para CE de inicio no motor, CEF con inicio motor (excepto atónica, mioclónica o espasmo epiléptico) y CEF con espasmos epilépticos  | X         |             |        |
|     | Primera línea en CEF con inicio no motor, CEF con inicio motor (excepto, atónica, mioclónica o espasmo epiléptico) y CEF con espasmos epilépticos   |           |             | X      |
| A6  | En CEG o de inicio desconocido: primera, segunda y politerapia para CTCG, tónicas, clónicas, mioclónicas, mioclónicas-tónico-clónicas, mioclónica-atónica, atónica, ausencias típicas, ausencias atípicas, ausencia mioclónica, ausencia con mioclonías palpebrales   | X         |             |        |
|     | Segunda línea y politerapia en espasmos epilépticos   | X         |             |        |
|     | Primera línea en espasmos epilépticos   |           |             | X      |
| A7  | La monoterapia con VPA es suficiente para obtener libertad de crisis, del 51-70% en epilepsias focales, generalizadas, con crisis de inicio desconocido; y libertad de crisis ≤ 50% en epilepsias focales y generalizadas (combinadas). En ningún tipo de crisis se consideró que podía alcanzar una libertad de crisis ≥ 70%   | X         |             |        |
| A8  | Los niveles séricos de VPA deben solicitarse 4 semanas de iniciado el tratamiento para evaluar el rango terapéutico y riesgos en:<br>Optimizar la dosis después de la titulación o después de indicar un cambio de dosis<br>Continúan las crisis epilépticas a pesar de una dosis adecuada<br>Recaída con la dosis de mantenimiento establecida<br>Cuando se combina el VPA con algún medicamento con interacción desconocida<br>Sospecha de toxicidad en politerapia<br>Uso de VPA genérico<br>Incremento de peso o trombocitopenia<br>En pacientes con discapacidad intelectual o deterioro cognitivo | X         |             |        |
| A9  | Las interacciones medicamentosas más importantes con VPA son con carbapenémicos, PB, PRM, PHT, CBZ y LTG<br>Otros medicamentos con interacción son: acetaminofeno, fluoxetina, clorpromazina, ESM, nimodipino y zidovudina  | X         |             |        |
| A10 | Uso del VPA como preventivo (incluyendo causas metabólicas agudas o hemorragia cerebral)<br>El VPA como monoterapia en CEG por: TCE, fractura de cráneo, neuroinfecciones, absceso cerebral y EVC   |           | X           |        |
|     | El VPA como monoterapia en CEF por: TCE, fractura de cráneo, neuroinfecciones, absceso cerebral y EVC   |           |             | X      |

CBZ: carbamazepina; CEF: crisis epilépticas focales; CEG: crisis epilépticas generalizadas; CTCG: crisis tónico-clónicas; EMJ: epilepsia mioclónica juvenil; ESM: etosuximida; EVC: enfermedad vascular cerebral; IV: intravenosa; LTG: lamotrigina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PRM: primidona; CSWS: *continuous spike-wave during slow sleep* (o punta-onda continua durante el sueño lento [POCS] en español); TCE: traumatismo craneoencefálico; VO: vía oral; VPA: valproato.

**Tabla 2.** Muestra las combinaciones apropiadas del valproato en biterapia de acuerdo con el síndrome epiléptico

| No. | Bioterapias con VPA   | Apropiado | Inapropiado | Dudoso |
|-----|---|-----------|-------------|--------|
| B4  | Síndromes epilépticos   |           |             |        |
|     | + ACTH en West  | X         |             |        |
|     | + ACTH en Dravet  |           |             | X      |
|     | + CLB en Lennox Gastaut, West, Dravet, epilepsia con crisis atónica-mioclónica, Landau-Kleffner, síndrome de punta onda centro-temporal y Jeavons               | X         |             |        |
|     | + CLB en EMJ  |           |             | X      |
|     | + CLB en ausencias de la niñez  |           | X           |        |
|     | + ESM solo en ausencias de la niñez y crisis atónica  | X         |             |        |
|     | + LCM en Lennox-Gastaut   | X         |             |        |
|     | + LCM en Landau-Kleffner y síndrome de punta-onda centro-temporal   |           | X           |        |
|     | + LCM en otros síndromes epilépticos  |           | X           |        |
|     | + LTG en Lennox-Gastaut, Dravet, epilepsia con crisis atónico-mioclónica, síndrome de Jeavons y EMJ   | X         |             |        |
|     | + LTG en otros síndromes epilépticos  |           | X           |        |
|     | + LEV en Lennox-Gastaut, ausencias de la niñez, Dravet, epilepsia con crisis atónica mioclónica, Landau-Kleffner, síndrome de punta-onda centrot temporal y EMJ | X         |             |        |
|     | + LEV en West y Jeavons   |           |             | X      |
|     | + TPM en Lennox-Gastaut, West, Dravet, epilepsia con crisis atónico-mioclónica y Landau Kleffner, síndrome de punta-onda centro-temporal                        | X         |             |        |
|     | + TPM en ausencias de la niñez, Jeavons y EMJ   |           |             | X      |
|     | + OXC en Lennox-Gastaut   | X         |             |        |
|     | + OXC en otros síndromes epilépticos  |           |             | X      |
|     | + PER en Lennox-Gastaut   | X         |             |        |
|     | + PER en epilepsia crisis atónico-mioclónica  | X         |             |        |
|     | + PER en otros Síndromes epilépticos  |           | X           |        |
|     | + PRM en Lennox-Gastaut   | X         |             |        |
|     | + PRM en crisis atónica-mioclónica y Landau Kleffner, síndrome de punta-onda centro-temporal  | X         |             |        |
|     | + PRM en otros síndromes epilépticos  |           |             | X      |
|     | + RUF en Lennox-Gastaut y epilepsia atónico-mioclónica  | X         |             |        |
|     | + RUF en Dravet   |           |             | X      |
|     | + ZNS en Lennox-Gastaut, West, Dravet y epilepsia con crisis atónica mioclónica   | X         |             |        |
|     | + ZNS en otros síndromes epilépticos  |           | X           |        |
|     | + CBZ en síndromes epilépticos  |           | X           |        |

ACTH: hormona adrenocorticotrópica; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; EMJ: epilepsia mioclónica juvenil; ESM: etosuximida; LCM: lacosamida; LEV: levitiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PER: perampanel; PRM: primidona; RUF: rufinamida; TPM: topiramato; ZNS: zonisamida.

**Tabla 3.** Muestra las combinaciones en biterapia de valproato de acuerdo con los tipos de crisis epilépticas

| No. | Bioterapias con VPA   | Apropiado | Inapropiado | Dudoso |
|-----|---|-----------|-------------|--------|
| B5  | Crisis epilépticas  |           |             |        |
|     | + CBZ en CEF, CCTCG y tónico-clónica de origen desconocido  | X         |             |        |
|     | + CBZ en otros tipos de crisis epilépticas  |           | X           |        |
|     | + CLB en CEF con espasmo epiléptico, focal mioclónica, focal atónica, CCTCG, crisis de ausencia mioclónica, tónico-clónica de origen desconocido y espasmos epilépticos de origen desconocido   | X         |             |        |
|     | + CLB en otras CEF  |           |             | X      |
|     | + CLB en ausencias típicas  |           | X           |        |
|     | + ESL en CEF, CCTCG y tónica clónica de origen desconocido  | X         |             |        |
|     | + ESL en otro tipo de crisis epilépticas  |           | X           |        |
|     | + ESM en crisis de ausencia mioclónica y de ausencias típicas   | X         |             |        |
|     | + ESM en otro tipo de crisis epilépticas  |           | X           |        |
|     | + LCM en CEF  | X         |             |        |
|     | + LCM en CCTCG de origen desconocido  |           |             | X      |
|     | + LCM en otro tipo de crisis epilépticas  |           | X           |        |
|     | + LTG en CEF, CCTCG, crisis de ausencia mioclónica, tónico-clónica de origen desconocido y ausencia típica  | X         |             |        |
|     | + LTG en CEF con espasmos epilépticos, focal mioclónica, foca atónica   |           |             | X      |
|     | + LTG en espasmos epilépticos de origen desconocido   |           | X           |        |
|     | + LEV en CEF, focal con espasmo epiléptico, focal mioclónica, focal atónica, generalizada tónico-clónica, crisis de ausencia mioclónica, tónico-clónica de origen desconocido, espasmos epilépticos de origen desconocido y crisis de ausencia típica | X         |             |        |
|     | + OXC en CEF, CCTCG, y tónico-clónica de origen desconocido   | X         |             |        |
|     | + OXC en otro tipo de crisis epilépticas  |           | X           |        |
|     | + TPM en CEF, focal con espasmo epiléptico, focal mioclónica, focal atónica, CCTCG, tónico-clónica de origen desconocido y espasmos epilépticos de origen desconocido   |           |             | X      |
|     | + TPM en crisis de ausencia mioclónica y ausencia típica  |           |             | X      |

CBZ: carbamazepina; CCTCG: crisis epilépticas tónico-clónicas; CEF: crisis epilépticas focales; CLB: clobazam; ESL: eslicarbazepina; ESM: etosuximida; LCM: lacosamida; LEV: levitiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; TPM: topiramato; VPA: valproato.

cerebrales. Es inapropiado el uso del VPA en hepatopatías, enfermedades metabólicas o con alteraciones de la coagulación, incluyendo trombocitopenia.

### SECCIÓN E. VIGILANCIA DE LA SUSPENSIÓN DEL VALPROATO Y RECURRENCIA DE CRISIS EPILÉPTICAS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON EPILEPSIA

Posterior a la suspensión del VPA (E1) es apropiado dar seguimiento cada 3 meses de forma inicial y luego semestral. Es dudoso dar seguimiento solo anual y es inapropiado realizar el seguimiento solo si presenta una nueva crisis epiléptica. Es recomendable (E2) si

se ha suspendido por indicación médica el VPA reiniciar el tratamiento cuando se presenta una nueva crisis epiléptica o si presenta una crisis diferente a la inicial. Es inapropiado reiniciar VPA solo cuando hay alteraciones en el electroencefalograma (EEG) o cuando el paciente presente recurrencia de crisis epilépticas.

### SECCIÓN F. DIFERENCIAS ENTRE EL VALPROATO DE SODIO Y EL VALPROATO DE MAGNESIO

La mayoría de los estudios científicos son con VPA semisódico y ácido valproico<sup>1,5</sup>. La elección de una formulación de sodio o magnesio (F1) depende de la

**Tabla 4.** Resumen de los usos e indicaciones del valproato en adolescentes ( $\geq 12$  años) y adultos con distintos tipos de crisis epilépticas y epilepsias

| No.  | Uso de VPA en epilepsia en adolescentes ( $\geq 12$ años) y adultos   | Apropiado | Inapropiado | Dudoso |
|------|---|-----------|-------------|--------|
| 2A1  | Primera, segunda línea y politerapia para CEF y con generalización tónica-clónica bilateral<br>Segunda línea y politerapia en CEF de inicio motor y CEF no motoras  | X         |             |        |
| 2A2  | Inapropiado de primera elección en CEF, igual que el TPM  |           | X           |        |
| 2A3  | Primera, segunda línea y politerapia en crisis generalizadas, CCTCG, tónica, clónica, mioclónica, mioclónica-tónico-clónica, mioclónica-atónica, atónica, espasmos epilépticos, crisis de ausencia típica, crisis de ausencia atípica, crisis de ausencia mioclónica y crisis de ausencia con mioclonía palpebral | X         |             |        |
| 2A4  | Primera, segunda línea y politerapia en epilepsia de ausencias juvenil, EMJ, epilepsia con CCTCG y síndrome de Jeavons  | X         |             |        |
| 2A5  | El VPA en crisis generalizadas y focales a bilateral tónico-clónica con libertad de crisis epiléptica temprana y sostenida o libertad de crisis epilépticas tardía y sostenida  | X         |             |        |
| 2A6  | El uso del VPA sin libertad de crisis epiléptica, fluctuaciones de libertad de crisis o recaídas  |           | X           |        |
| 2A7  | Primera, segunda línea y politerapia para epilepsia motora de inicio desconocido, epilepsia no motora de inicio desconocido y epilepsia no clasificada  | X         |             |        |
| 2A8  | VPA, LEV y LTG son la primera opción en epilepsia de inicio desconocido o no clasificada<br>TPM no es la primera opción en epilepsia de inicio desconocido o no clasificada   | X         | X           |        |
| 2A9  | La monoterapia con VPA en crisis de inicio desconocido y no clasificada es adecuada cuando se obtiene libertad de crisis temprana/tardía sostenida  | X         |             |        |
| 2A10 | Las formulaciones de liberación inmediata y prolongada fueron consideradas igual de eficaces y seguras. Las de liberación prolongada se asocian a adherencia terapéutica, aunque la omisión de una dosis puede asociarse con un mayor riesgo de descontrol de la epilepsia  | X         |             |        |
| 2A11 | El VPA IV es costo-efectivo en epilepsia de reciente diagnóstico, clúster de crisis o estado epiléptico<br>VPA IV como monoterapia en epilepsia de reciente diagnóstico, clúster de crisis o estado epiléptico  | X         | X           |        |

CBZ: carbamazepina; CEF: crisis epilépticas focales; CCTCG: crisis epilépticas tónico-clónicas; EMJ: epilepsia mioclónica juvenil; IV: intravenoso; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; TPM: topiramato; VPA: valproato.

dosificación deseada y los niveles séricos se evalúan igual en ambos. La eficacia y la seguridad son similares, sin embargo es dudoso si la formulación con magnesio tiene menos efectos gastrointestinales. Se podría considerar el costo de las formulaciones al prescribir, aunque sería ideal contar con diferentes presentaciones para cualquier edad.

## Capítulo 2. Uso e indicaciones del valproato en adolescentes ( $\geq 12$ años) y adultos

Respecto a las indicaciones médicas del uso del VPA en estas poblaciones, del 94.8 al 100% (n = 178) está de acuerdo. Los acuerdos son apropiados en el

69.5% (n = 124), inapropiados en el 25.1% (n = 44) y dudosos en el 5.4% (n = 10).

### SECCIÓN 2A. USO E INDICACIONES DEL VALPROATO EN ADOLESCENTES ( $\geq 12$ AÑOS) Y ADULTOS CON EPILEPSIA

La tabla 4 resume los usos e indicaciones del VPA en adolescentes ( $\geq 12$  años) y adultos con distintos tipos de crisis epilépticas y epilepsias.

### SECCIÓN 2B. MANEJO DE LA EPILEPSIA CON FALLA A LA MONOTERAPIA DE PRIMERA ELECCIÓN EN ADOLESCENTES ( $\geq 12$ AÑOS) Y ADULTOS

**2B1.** Los criterios apropiados para cambiar la monoterapia inicial son el número de crisis epilépticas, EA al FAC y los niveles séricos por encima del rango recomendado. No se considera realizar el cambio por EEG.

**2B2.** Cuando no se alcanza la libertad de crisis con el segundo ensayo terapéutico con monoterapia o biterapia, es apropiado considerar: a) politerapia, sumar un agente con mecanismo de acción diferente y ajustar la dosis; b) evaluación para cirugía por epilepsia, y c) la dieta cetogénica. No se considera apropiada la estimulación del nervio vago.

**2B3.** Para elegir un FAC para combinación se considera apropiado seleccionar un FAC con un mecanismo de acción diferente, sin exposición previa, efectivo en comorbilidades o al menos sin efectos perjudiciales sobre las comorbilidades, sin o con bajo potencial de interacción medicamentosa, eficaz y con un buen perfil de tolerabilidad.

**2B4.** En biterapia, la combinación con VPA que se considera apropiada fue: + CBZ, dudosa en crisis epilépticas focales (CEF) y crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG) no sindrómicas, inapropiada en crisis de ausencia y mioclónicas; + CLB, apropiada para CEF y CCTCG, crisis de ausencia y crisis mioclónicas; + ESM, apropiada para crisis de ausencia e inapropiada para CEF, CTCG, y crisis mioclónicas; + lacosamida (LCM), apropiada para CEF y CTCG, siendo inapropiada para crisis de ausencia y crisis mioclónicas; + LTG, apropiada para CEF, CTCG, crisis de ausencia y crisis mioclónicas; + LEV, apropiada para CEF, CTCG, crisis de ausencia y crisis mioclónicas; + OXC, apropiada para CEF, CTCG, inapropiada para crisis de ausencia y crisis mioclónicas; + TPM, apropiada para CEF, CTCG y crisis mioclónicas, y dudosa para crisis de ausencia.

**2B5.** Cuando la politerapia con dos o tres FAC falla, lo apropiado es: reevaluar el diagnóstico y restablecer el tratamiento, evaluación para cirugía por epilepsia y dieta cetogénica. Es dudoso usar la estimulación del nervio vago.

**2B6.** La figura 1 muestra las indicaciones consideradas apropiadas para solicitar niveles séricos de VPA. Es inapropiado no solicitarlos o solicitarlos a los 4-5 días después de iniciada la titulación, para conocer la concentración sérica de VPA en pacientes controlados, sin EA o para prevenir recaídas o exacerbaciones cada 3-6 meses.

## SECCIÓN 2C. EVENTOS ADVERSOS CON VALPROATO EN ADOLESCENTES ( $\geq 12$ AÑOS) Y ADULTOS

**2C1.** Los EA observados con el uso de VPA incluyen: alopecia transitoria, irregularidad menstrual, síndrome de ovario poliquístico, pruebas tiroideas anormales, trombocitopenia, alteraciones de agregación plaquetaria, petequias o hematomas, anemia, elevación de transaminasas y deshidrogenasa láctica, hiperbilirrubinemia, hiperamonemia, aumento de peso, alteraciones cognitivas, sedación, temblor y osteoporosis. Existe incertidumbre en la aparición de erupción cutánea.

**2C2.** Medicamentos apropiados para la prevención o manejo de los EA por VPA: ácido fólico, calcitriol, calcio, L-carnitina y zinc.

## SECCIÓN 2D. USO DE VALPROATO EN CRISIS EPILÉPTICAS POR COMORBILIDADES EN ADOLESCENTES ( $\geq 12$ AÑOS) Y ADULTOS

La figura 2 muestra el uso del VPA como monoterapia o terapia adyuvante en distintas comorbilidades (2D1).

## SECCIÓN 2E. MANEJO DE LAS RECURRENCIAS DE LAS CRISIS EN ADOLESCENTES ( $\geq 12$ AÑOS) Y ADULTOS

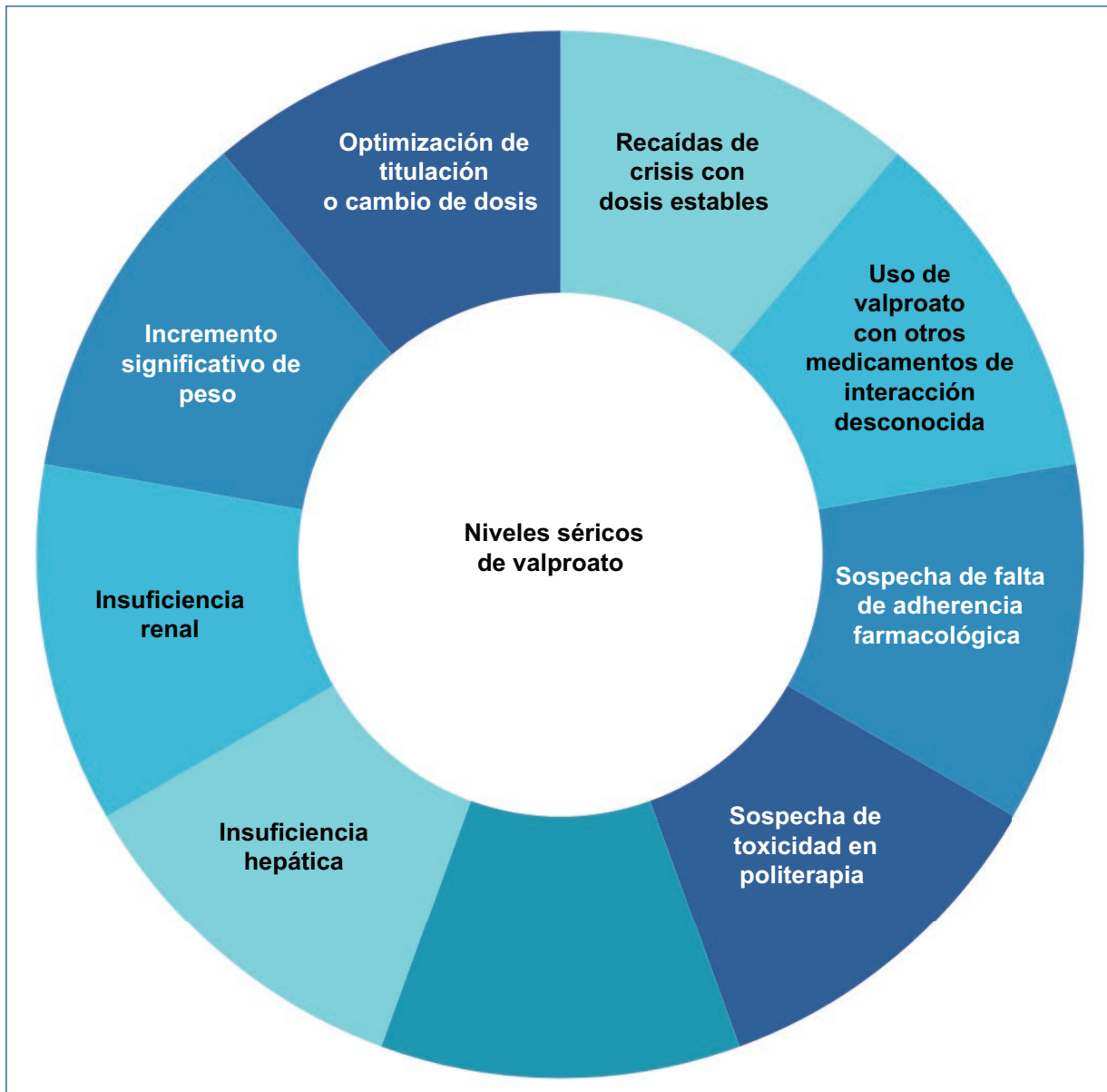
**2E1.** Se considera apropiado discontinuar el VPA de manera definitiva en: trombocitopenia grave, hiperamonemia, exacerbación de crisis epilépticas, hipersensibilidad, hepatotoxicidad y pancreatitis. Hay duda sobre su discontinuación por aumento de peso y se consideró inapropiado discontinuarlo en alopecia.

## Capítulo 3. Uso e indicaciones del valproato en el adulto mayor con epilepsia y sus comorbilidades

Se obtuvieron acuerdos en el 99.8% (n = 289) de las indicaciones, el 54.9% (n = 159) apropiadas y el 45.1% (n = 130) inapropiadas.

## SECCIÓN 3A. USO E INDICACIONES DE VALPROATO EN EL ADULTO MAYOR

**3A1.** Para iniciar VPA, lo más apropiado es considerar: la farmacocinética en politerapia, dosis objetivo menor a la persona joven, la disminución de la absorción y alteración en el volumen de distribución, la disminución del metabolismo hepático y de la eliminación (> 60%) renal, y mayor fracción libre de VPA (aumento



**Figura 1.** Indicaciones de evaluación de niveles séricos de valproato en adolescentes ( $\geq 12$  años) y adultos.

> 60%) por la presencia de hipoalbuminemia. Solo se consideró inapropiada la titulación más lenta.

**3A2.** El horario más apropiado para la administración de VPA de liberación prolongada es el nocturno. En la presentación de liberación inmediata su administración será cada 8 horas y se recomienda una dosis única diaria si la presentación es de liberación prolongada.

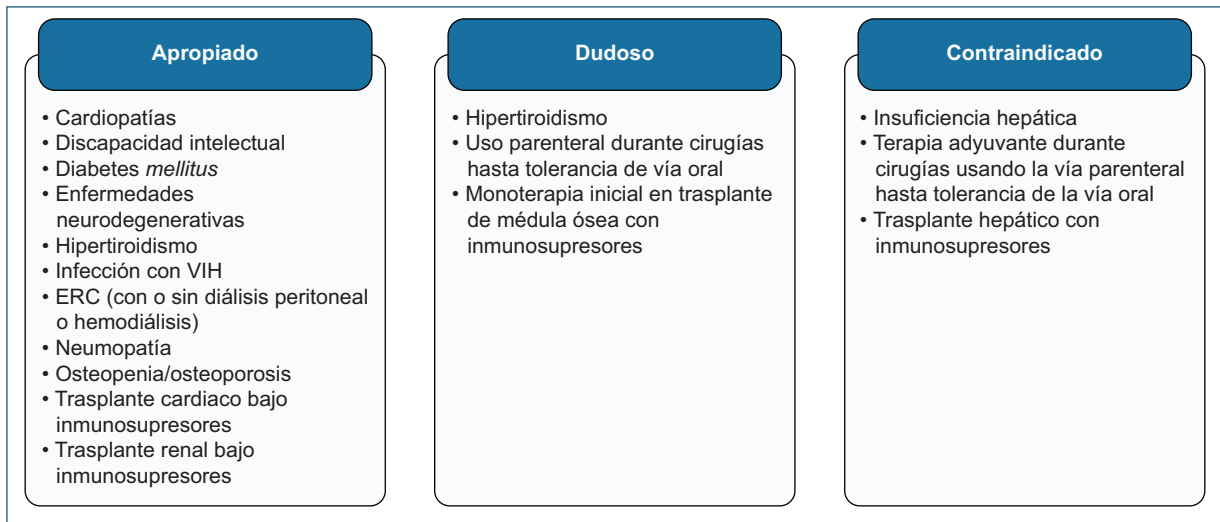
**3A3.** Se considera apropiada la titulación a 50-100 mg/l.

**3A4.** Las dosis de mantenimiento usuales para el control de las crisis son:  $\leq 800$  mg/día, 1,000-1,500 mg/día o 1,500-2,000 mg/día.

**3A5.** El seguimiento debería ser de 1 y 3 meses. Es inapropiado en un tiempo mayor.

**3A6.** El VPA es apropiado para los siguientes tipos de crisis focales. Primera, segunda línea y politerapia en CEF: atónica, mioclónica y tónica. Segunda línea y politerapia en CEF: con automatismos, tónica, hiperkinética, autonómica, detención del comportamiento, cognitiva, emocional o sensitiva.

**3A7.** El VPA es apropiado para los siguientes tipos de crisis generalizadas en primera, segunda línea y politerapia para CTEG: tónica, clónica, mioclónica, mioclónica-tónico-clónica, atónica, ausencia típica,



**Figura 2.** Uso del valproato como monoterapia o terapia adyuvante en distintas comorbilidades (2D1).

ERC: enfermedad renal crónica; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

ausencia atípica, ausencia mioclónica y de ausencia con mioclonías palpebrales.

**3A8.** El VPA también es apropiado como primera, segunda línea y politerapia para crisis motoras de inicio desconocido, crisis no motoras de inicio desconocido y para crisis no clasificadas.

**3A9.** El 51-70% alcanza libertad de crisis con monoterapia de VPA en CEF de inicio no motor y de inicio motor. Se considera una libertad de crisis  $\geq 70\%$  en crisis generalizadas con inicio motor y crisis generalizadas con inicio no motor.

**3A10.** Es apropiado solicitar niveles de VPA similares de los adolescentes y adultos (Fig. 1).

**3A11.** Características farmacológicas e interacciones medicamentosas del VPA que se consideran apropiadas en la práctica clínica: reducción  $\geq 40\%$  en la depuración del VPA libre, vida media prolongada, inhibición de CYP2C9 y UGT1A4, menor inhibidor de CYP3A4, CYP2C19, y puede aumentar los niveles de diazepam (DZP). Se consideró extremadamente apropiado que el VPA incrementa la concentración de warfarina sérica con riesgo de sangrados masivos, la administración concomitante con carbapenémicos lleva a una rápida disminución en la concentración de VPA y en combinación aumenta LTG.

### SECCIÓN 3B. MANEJO DE LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EN EL ADULTO MAYOR

**3B1.** Se consideraron muy apropiados los siguientes criterios para el cambio de monoterapia inicial con

VPA: número de crisis epilépticas, EA, los cambios en EEG o la falta de adherencia.

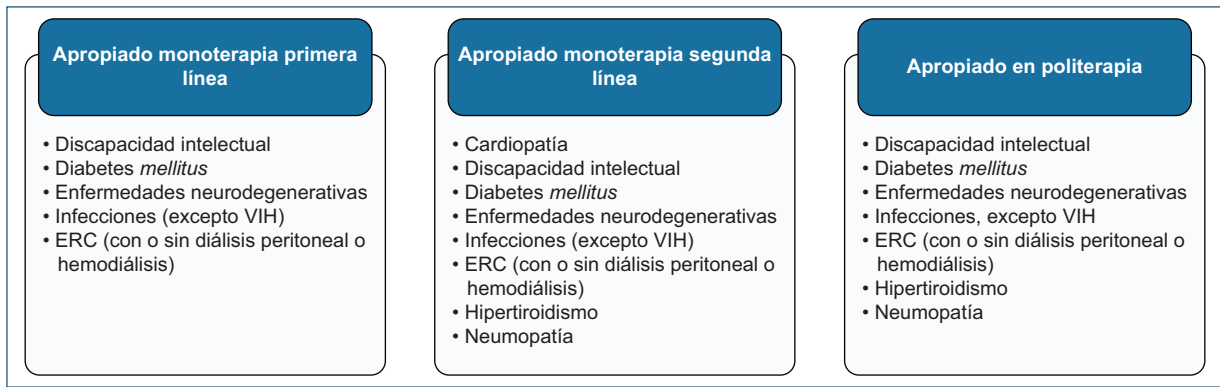
**3B2.** En la falla de VPA como monoterapia inicial, los FAC de segunda elección en CEF y CTCG son brivacetam (BRV), CBZ, LCM, LTG, LEV, OXC, perampnel (PER) y TPM; crisis de ausencia, ESM y LTG; crisis de mioclonías, BRV, LTG, LEV, y TPM. Se considera inapropiado como segunda elección para CEF, ausencias, CCTCG y mioclonías el uso de CLB, PHT, FB, gabapentina (GAB), pregabalina (PGB), primidona (PRM) y zonisamida (ZNS).

**3B3.** Para elegir un FAC en terapia combinada con VPA es muy apropiado similar al numeral **2B3**, además de un FAC con efecto sinérgico conocido en combinación.

**3B4.** En biterapia se consideró apropiado combinar VPA con: CLB en crisis mioclónicas y CTCG; + ESM en crisis de ausencias; + LCM y + OXC en CEF y CTCG; + LTG en crisis CEF, crisis de ausencias, crisis mioclónicas y CTCG; + LEV y + TPM en CEF, crisis mioclónicas y CCTCG; + PER y + ZNS en CTCG. La combinación con CBZ no se considera apropiada en ningún tipo de crisis.

### SECCIÓN 3C. EVENTOS ADVERSOS DEL VALPROATO EN EL ADULTO MAYOR

**3C1.** EA del VPA más comúnmente en el adulto mayor: afectación cognitivo-conductual, alopecia, alteraciones endocrinas, gastrointestinales, incremento en el peso, osteoporosis, citopenias, hepatotoxicidad, pancreatitis, somnolencia y trastornos extrapiramidales.



**Figura 3.** Uso del valproato como monoterapia o terapia adyuvante en distintas comorbilidades del anciano (3D7). ERC: enfermedad renal crónica; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

### SECCIÓN 3D. COMORBILIDADES EN EL ADULTO MAYOR CON EPILEPSIA

**3D1.** Factores que se consideran apropiados para iniciar el manejo con VPA en pacientes con EVC: primera crisis o crisis recurrente  $\leq 7$  días post-EVC y en primera crisis o crisis recurrente  $\geq 7$  post-EVC.

**3D2.** Se considera apropiado iniciar VPA en EVC isquémico trombótico, hemorrágico y en hemorragia subaracnoidea.

**3D3.** Es apropiado iniciar VPA en encefalopatía anóxica posterior a paro cardíaco y en encefalopatía hipertensiva.

**3D4-D5.** Es apropiado combinar VPA con antihipertensivos y diuréticos. El VPA está contraindicado en combinación con antiagregantes plaquetarios, antiarrítmicos, anticoagulantes orales, digoxina e hipolipemiantes.

**3D6.** Se consideran ventajas del VPA en el manejo de la epilepsia relacionada con tumores cerebrales a su uso como monoterapia de primera línea, eficacia porque la mayor frecuencia es de crisis focales, en politerapia se puede combinar con LEV, LTG o la LCM con buenos resultados en el control de las crisis, por su efecto inhibitor de histona desacetilasa puede tener sinergia con la quimioterapia o radioterapia, y es el FAC de primera línea en quimioterapia con temozolamida.

**3D7.** Es inapropiado su uso en adultos mayores con hipotiroidismo, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), insuficiencia renal crónica (IRC) sin diálisis, intervenciones quirúrgicas (cambiando a vía parenteral hasta la tolerancia oral), osteopenia/osteoporosis, trasplante cardíaco con inmunosupresores, trasplantes de médula ósea, hepático o renal con inmunosupresores. La **figura 3** muestra el uso del VPA como monoterapia

o terapia adyuvante en distintas comorbilidades en el adulto mayor.

**3D8.** En politerapia, la **figura 4** muestra algunas de las combinaciones con VPA que pudieran ser útiles. Además de su combinación con LCM, LEV, OXC en enfermedad renal (ajustado a la función renal) o LTG en enfermedad renal. Otra combinación incluye LEV en hiponatremia y PGB en arritmia cardíaca.

### SECCIÓN 3E. MANEJO DE LAS RECURRENCIAS CON VALPROATO EN EL ADULTO MAYOR CON EPILEPSIA

**3E1.** Se considera apropiado no retirar nunca el tratamiento con VPA en un adulto mayor o solo retirarlo cuando fue profiláctico en crisis sintomáticas agudas.

**3E2.** Después de suspender el VPA es apropiado hacer un seguimiento cada 3 meses en forma inicial y después cada 6 meses.

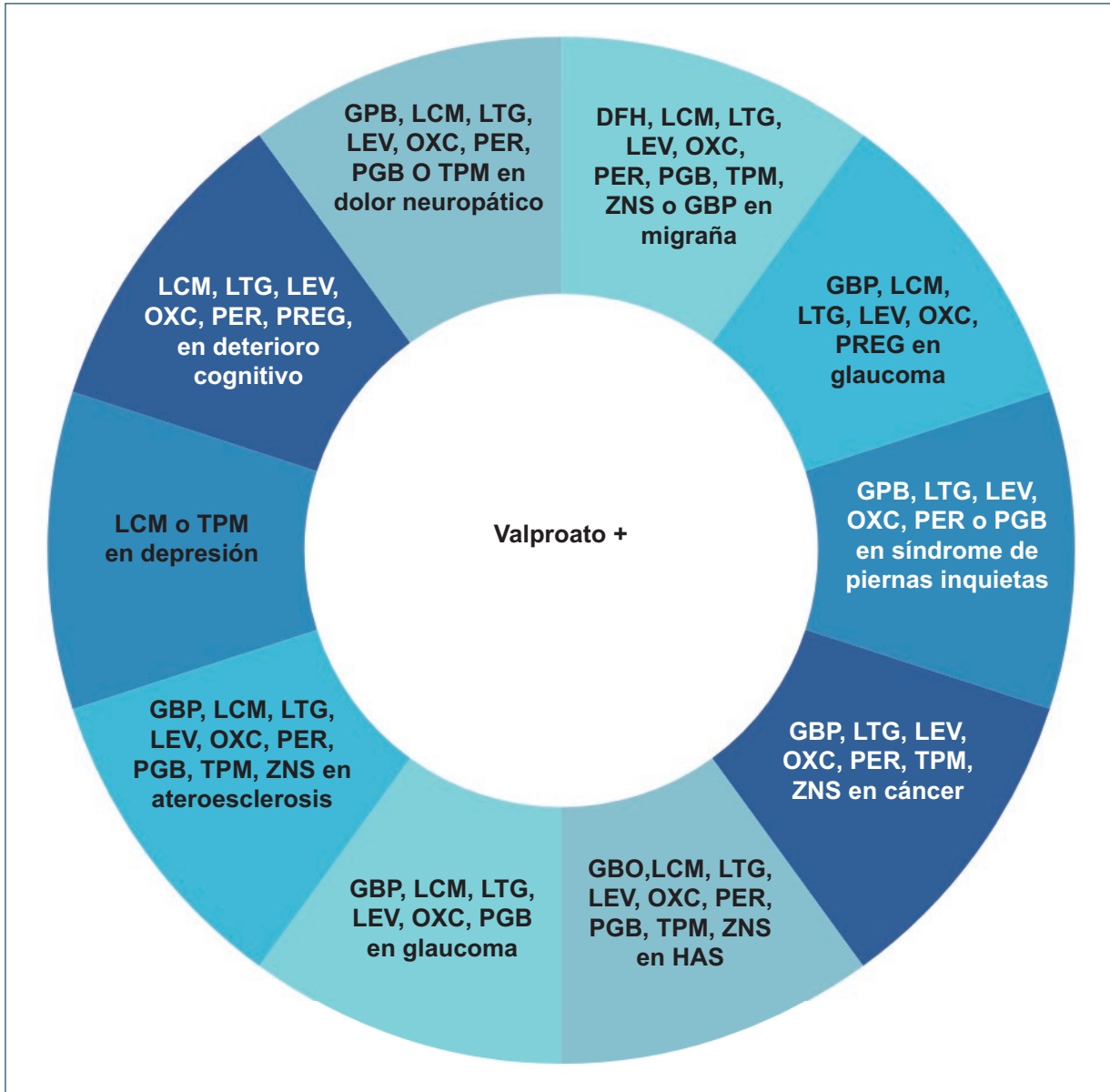
**3E3.** En caso de retirar el tratamiento con VPA, se debe reiniciar este cuando se presente una nueva crisis o si se presenta una crisis diferente a la inicial.

## Capítulo 4. Consideraciones en la indicación de valproato en la mujer en etapa fértil y durante el embarazo

Se obtienen acuerdos en el 93.1% ( $n = 90/104$ ) de las indicaciones; el 60% ( $n = 62$ ) apropiadas, el 36.6% ( $n = 38$ ) inapropiadas y el 3.4% ( $n = 4$ ) dudosas.

### SECCIÓN 4A. MUJER CON EPILEPSIA EN LA ETAPA FÉRTIL

En general las recomendaciones (**4A1**) apropiadas en una mujer con FAC en etapa fértil son: a) no suspender



**Figura 4.** Algunas de las combinaciones con valproato en las que pudieran ser útiles. CBZ: carbamazepina; ESM: etosuximida; GPB: gabapentina; HAS: hipertensión arterial sistémica; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PER: perampanel; PGB: pregabalina; TEM: topiramato; ZNS: zonisamida.

su FAC y avisar a su ginecólogo sobre este tratamiento; b) informar al neurólogo sobre el método anticonceptivo que usa, planificar su embarazo; c) avisar a su neurólogo para ajustar el tratamiento; d) conocer los riesgos en el embarazo por epilepsia y FAC; e) explicarle los efectos teratogénicos de el o los FAC administrados, especialmente con VPA y TPM; f) la necesidad de pruebas prenatales de teratogenicidad, es posible que se modifique la dosis del FAC si queda embarazada, y g) es posible que presente otras crisis durante su

embarazo, posiblemente se deba cambiar el FAC si se planea un embarazo y debe dormir  $\geq 8$  horas.

Se consideran apropiadas las siguientes consideraciones (4A2) sobre el método anticonceptivo en una mujer con uso de FAC: evitar FAC que induzcan al citocromo p450 en combinación con anticonceptivos hormonales orales, uso del DIU (Mirena®) como el más recomendable, utilizar anticonceptivos solo con progestágenos, cuando está en tratamiento con LTG, monitorizar los niveles séricos cuando se usa LTG o de todos los FAC. La conducta

clínica apropiada en una mujer que desea embarazarse **(4A3)** es no prescribir VPA a mujeres en edad fértil, solo prescribir VPA cuando otras opciones no son eficaces.

Se debería suspender o sustituir gradualmente el VPA al menos un año antes de su embarazo planeado, disminuir la dosis de VPA, agregar ácido fólico al menos 3 meses antes del embarazo; cambiar el VPA por otro FAC y agregar ácido fólico 4-5 mg/día al menos 3 meses antes del embarazo; si se intentó cambiar o suspender VPA, sin buena respuesta, disminuir el VPA a  $\leq 600$  mg, aunado a suplementación con 4-5 mg/día de ácido fólico.

Se considera inapropiado suspender inmediatamente el VPA 3 meses antes de embarazarse (principalmente en personas libres de crisis), o suspender VPA y agregar ácido fólico únicamente.

Los factores más apropiados **(4A4)** para cambiar el VPA en una mujer en etapa fértil son los siguientes: gravedad de la enfermedad, tiempo libre de crisis, duración de la epilepsia, resultados del EEG y comorbilidades, historia de malformaciones congénitas/abortos espontáneos en la paciente o familiares; estado de salud física y mental de los productos de embarazos anteriores; y la probabilidad de que la paciente llegue a embarazarse. Otros factores apropiados: el tipo de epilepsia (focal, generalizada o síndrome epiléptico), edad, pronóstico de la epilepsia, tratamiento actual (monoterapia, politerapia y respuesta a los tratamientos anteriores), embarazos previos y evolución de la epilepsia durante los embarazos, y la adherencia al tratamiento y al método anticonceptivo. En el caso de cambio de tratamiento como monoterapia, en mujeres con crisis focales **(4A5)** y **(4B9)** es apropiado el cambio a CBZ, LTG, LEV, OXC o LCM.

**4A6.** Si no se prescribe VPA en mujeres con crisis generalizadas y/o de origen desconocido, los FAC considerados apropiados serían LTG, LEV u OXC.

**4A7.** Si una paciente presentara farmacoresistencia, lo apropiado sería iniciar politerapia sin VPA o evitar la politerapia en mujeres en etapa fértil. En caso de falla al primer FAC **(4A8)** se puede considerar apropiada monoterapia con LTG, LEV u OXC.

**4A9.** Si se prescribe VPA en epilepsia catamenial, resulta apropiado determinar niveles séricos del FAC antes y durante la menstruación. Cuando hay niveles séricos disminuidos del FAC, aumentar la dosis en el periodo perimenstrual (día -3 [25] a día 3 del ciclo menstrual) y durante la ovulación (día 10 a 15 del ciclo menstrual). Indicar acetazolamida 250 a 500 mg/día en el periodo perimenstrual y ovulación. Emplear una benzodiazepina, especialmente CLB 10-30 mg/día en el periodo perimenstrual. Terapia hormonal

(progesterona) en el día -3 (25) a día 3 del ciclo menstrual y en ciclos anovulatorios. Referir al ginecólogo para el manejo conjunto.

## **SECCIÓN 4B. MUJER CON EPILEPSIA Y EMBARAZO**

En caso de una mujer embarazada con epilepsia **(4B1)** se recomienda solo prescribir VPA cuando otras opciones no son eficaces. Se deberá sopesar los riesgos y beneficios de presentar crisis epilépticas durante la gestación, mantener una dosis estable de VPA o, si es posible, reducir a  $\leq 800$  mg cada 8 h e iniciar ácido fólico 5 mg/d. No hay un acuerdo sobre si se debe continuar el VPA en la mujer embarazada con epilepsia.

Existe la duda de que exista un embarazo sin complicaciones en estas condiciones e incluyen riesgos de: aborto espontáneo, parto prematuro, necesidad de cuidados intensivos neonatales, retraso del desarrollo fetal o muerte perinatal **(4B2)**, siendo más probables durante la epilepsia focal descontrolada, en politerapia con VPA o usando FAC inductores enzimáticos **(4B3)**.

Se debe evitar que la mujer con epilepsia embarazada tenga descontrol de la epilepsia por suspensión del tratamiento; porque tiene menor probabilidad de crisis con el tratamiento, incluso con dosis bajas **(4B4)**. Otras recomendaciones incluyen pruebas para la detección de malformaciones congénitas (alfa-fetoproteína y ultrasonido); en caso necesario, debe realizarse amniocentesis con cariotipo fetal y realizar el monitoreo de los niveles plasmáticos cada 3 meses para optimizar el tratamiento durante la gestación **(4B5)**.

Las recomendaciones profilácticas apropiadas durante el parto son **(4B6)**: a) mantener una vía venosa permeable desde el inicio del parto; b) vigilar el dolor durante el parto; c) vigilar la aparición de CEF con o sin alteración de la consciencia durante el parto; d) tener disponibilidad inmediata de DZP, lorazepam o midazolam por si presentara alguna crisis epiléptica; e) realizar registro cardiotocográfico continuo; f) tener disponible equipo de succión y proteger las vías aéreas, en presencia súbita de crisis descartar eclampsia; g) disponibilidad de sulfato de magnesio por eclampsia, y h) prevenir complicaciones respiratorias en el recién nacido.

Se considera apropiado tener en cuenta las posibles malformaciones congénitas con el uso de VPA, como **(4B7)**: defectos del tubo neural (esпина bífida), malformaciones cardíacas (defectos septales), hendiduras faciales (labio o paladar hendido), en el aparato genitourinario (hipospadias, agenesias renales), anencefalia, bajo coeficiente intelectual, craneosinostosis y espectro autista.

## Puerperio y lactancia

Conducta clínica apropiada en la paciente con epilepsia en puerperio y lactancia (**4B8**): a) monitorizar los niveles séricos del FAC hacia la semana 10 posparto; b) mantener el FAC y promover la lactancia; c) vigilar estrechamente al bebé en caso de que la madre esté recibiendo un FAC con concentraciones altas en la leche materna; d) mantener el FAC con las mismas dosis si no se presentaron crisis durante el embarazo; e) aumentar la dosis del FAC si se presentó alguna crisis durante el embarazo; f) ajustar la dosis del FAC después del parto; g) proporcionar recomendaciones sobre higiene del sueño; h) descartar la posibilidad de depresión posparto, e i) cuidados del neonato.

En el posparto el cambio del FAC es apropiado para regresar o no al VPA (**4B10**): a) no regresar al VPA si no presentó crisis durante el embarazo; b) regresar a VPA si presentó alguna crisis durante el embarazo; c) solo regresar si hubiera tenido un incremento en el número de crisis en relación con su basal antes del embarazo, o d) si la paciente ha decidido ya no tener hijos o si se le realizó una oclusión tubárica bilateral; e) regresar a VPA si la paciente así lo solicita, o f) por una decisión compartida médico-paciente.

En relación con la salud ósea, se considera apropiado con VPA (**4B11**): la reducción de la densidad mineral ósea de la columna lumbar y cuello femoral o incrementar los niveles séricos de fosfatasa alcalina específica del hueso. Por lo tanto, debe realizarse una densitometría bianual, especialmente en etapa posmenopáusica, y la monitorización de los niveles séricos de calcio y vitamina D si toma FAC, ya que el VPA puede inhibir el sistema enzimático del citocromo p450 con daño óseo.

## Capítulo 5. Importancia clínica en el manejo con valproato en pacientes con epilepsia y comorbilidades neuropsiquiátricas

Se obtienen acuerdos en el 88.8% (n = 77/116) de las indicaciones; el 75.6% (n = 88) apropiadas, el 13.1% (n = 15) inapropiadas y el 11.3% (n = 13) dudosas.

### SECCIÓN 5A. COMORBILIDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CON EPILEPSIA TRATADOS CON VALPROATO

**5A1.** Las comorbilidades neuropsiquiátricas se presentan con mayor frecuencia durante la politerapia, especialmente en la epilepsia farmacorresistente y en algunas ocasiones poscirugía de epilepsia.

**Tabla 5.** Muestra las comorbilidades neuropsiquiátricas en la que puede usarse valproato en distintos grupos etarios

| Niños (5F1)                          | Adolescentes y adultos (5F2)                                |
|--------------------------------------|---|
| Autismo                              | Depresión   |
| Trastorno del lenguaje               | Ansiedad  |
| Hiperactividad y déficit de atención | Alteraciones del sueño                                      |
| Discapacidad de aprendizaje          | Esquizofrenia   |
| Alteraciones del sueño               | Psicosis orgánica   |
| Retraso global del desarrollo        | Trastornos del estado de ánimo                              |
| Trastorno del desarrollo intelectual | Trastorno bipolar   |
|                                      | Trastornos neuropsiquiátricos asociados a enfermedad médica |

**5A2.** Factores de riesgo considerados apropiados para comorbilidades psiquiátricas en niños, adolescentes y adultos: epilepsia de lóbulo temporal, politerapia, discapacidad intelectual y alteraciones del sueño.

**5A3.** Principales comorbilidades psiquiátricas en neonatos y niños (considerando la exposición a VPA en útero y lactancia): discapacidad en el aprendizaje, retraso global en el desarrollo y discapacidad intelectual. Quedan como dudosas: trastorno del lenguaje, hiperactividad y déficit de atención, alteraciones del sueño y alteraciones en el estado de ánimo, ansiedad-depresión dependiendo de la dosis de VPA o FAC.

La *tabla 5* muestra las comorbilidades neuropsiquiátricas que mejoran con el uso de VPA en distintos grupos etarios. Existe la duda de que el uso de VPA mejore en el adulto mayor la esquizofrenia y el trastorno obsesivo compulsivo (**5A6**).

### SECCIÓN 5B. INTERACCIONES ENTRE EL VALPROATO Y OTROS MEDICAMENTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

**5B1.** Las interacciones entre el VPA y medicamentos neuropsiquiátricos en general se consideran seguras en la terapia combinada con antidepresivos y antipsicóticos. Son mínimas con antidepresivos y antipsicóticos. Es un coadyuvante en pacientes con alteraciones del estado de ánimo. Deben vigilarse estrechamente los niveles séricos de VPA, antidepresivo y antipsicótico. El VPA puede ser de primera elección para las alteraciones del estado de ánimo.

**5B2.** Los expertos consideran frecuentes las siguientes interacciones entre VPA y medicamentos neuropsiquiátricos: mareos y caídas por hipotensión ortostática combinados con fenotiazina, clozapina, quetiapina o risperidona (más frecuente por neurolépticos), síntomas extrapiramidales con aripiprazol o risperidona (doble mecanismo termogénico al asociarse con VPA), osteopenia solo combinada con amisulprida, paliperidona o risperidona, ganancia de peso combinado con cualquier antipsicótico y neutropenia combinada con quetiapina. Es dudoso si se presenta disfunción hepática combinado con clozapina u olanzapina.

**5B3.** Se considera apropiada la interacción entre el VPA y los siguientes antidepresivos: antidepresivos tricíclicos, mirtazapina, vortioxetina y agomelatina. Estos dos últimos elevan las enzimas hepáticas. No existe interacción con los inhibidores de recaptura de serotonina, excepto fluvoxamina y paroxetina.

**5B4.** Hay interacción entre VPA y DZP como ansiolítico.

**5B5.** Se considera apropiada la interacción entre VPA y los siguientes antipsicóticos: clorpromazina, tioridazina, clozapina, olanzapina, haloperidol, quetiapina, risperidona y ziprasidona.

### **SECCIÓN 5C. RECURRENCIA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS CON VALPROATO EN COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS**

**5C1.** Factores considerados apropiados que influyen en la recurrencia de las crisis en las comorbilidades neuropsiquiátricas: EEG con anomalías epileptiformes, discapacidad intelectual (cociente intelectual < 70), retraso mental o global en el desarrollo, alta carga de crisis epilépticas antes y durante el tratamiento, antecedente de estado epiléptico, uso de medicamentos con potencial epileptogénico, número de FAC usados y crisis semanales durante el primer año del tratamiento.

**5C2.** En opinión de los expertos, los antipsicóticos con los que existe un alto riesgo de desarrollar crisis epilépticas son los siguientes: clorpromazina, tioridazina, clozapina y ziprasidona. Hay duda con la olanzapina.

### **SECCIÓN 5.D. MONITOREO Y FARMACOGENÓMICA DEL VALPROATO EN PACIENTES CON EPILEPSIA CON COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS**

**5D1.** Se considera apropiado solicitar la medición de las concentraciones séricas de VPA en condiciones neuropsiquiátricas, como se indica en la [figura 1](#).

Además, se debe solicitar cuando el paciente tenga un peso anormalmente alto o bajo en adultos mayores de 65 años, en pacientes con discapacidad intelectual y en programas de farmacovigilancia.

**5D2.** En general, no se realizan estudios genéticos o hay limitaciones para su práctica. Se deben solicitar pruebas genéticas en pacientes con VPA combinado con antidepresivos, ansiolíticos o antipsicóticos cuando hay sospecha de polimorfismo en el metabolismo del VPA. Es dudoso si se deben solicitar en la falta de respuesta, concentraciones bajas a pesar de dosis adecuadas, para ajustar la dosis de VPA de acuerdo con el polimorfismo que presenta, para seleccionar aquellos pacientes que pueden responder mejor incluso con politerapia, para cambiar el FAC en presencia de polimorfismo relacionado con falta de respuesta con VPA o para alcanzar niveles séricos altos de VPA y obtener una respuesta terapéutica adecuada.

### **SECCIÓN 5E. SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON VALPROATO EN PACIENTES CON EPILEPSIA Y COMORBILIDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS**

**5E1.** Es apropiado no retirar el VPA. En opinión de los expertos, es apropiado suspender o sustituir el VPA en comorbilidades neuropsiquiátricas cuando no hay respuesta terapéutica combinada con el antidepresivo o antipsicótico; se debe suspender o cambiar cuando no hay respuesta clínica y no se alcanzan niveles terapéuticos adecuados; en el caso de que la prueba de polimorfismo indique resistencia a VPA, y en caso de politerapia con FAC, para buscar una monoterapia eficaz. Existe duda sobre si debe suspenderse por exacerbación del padecimiento comórbido a pesar del tratamiento antidepresivo o antipsicótico.

### **SECCIÓN 5F. USOS DEL VALPROATO EN COMORBILIDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CON EPILEPSIA**

La [tabla 6](#) muestra las comorbilidades neuropsiquiátricas en las que se puede usar VPA en distintos grupos etarios.

**5F3.** Se consideró que la respuesta al VPA como FAC en comorbilidades neuropsiquiátricas es:

- En niños, adolescentes y adultos:
  - Difícil control de las crisis principalmente con politerapia y buena respuesta al tratamiento neuropsiquiátrico.

**Tabla 6.** Comorbilidades neuropsiquiátricas que mejoran con el uso de valproato en distintos grupos etarios

| Adolescentes (5A4)               | Adultos (5A5)                    | Adulto mayor (5A46)              |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Depresión                        | Depresión                        | Depresión                        |
| Ansiedad                         | Ansiedad                         | Ansiedad                         |
| Alteraciones del sueño           | Alteraciones del sueño           | Alteraciones del sueño           |
| Esquizofrenia                    | Esquizofrenia                    | Esquizofrenia                    |
| Alteraciones del estado de ánimo | Alteraciones del estado de ánimo | Alteraciones del estado de ánimo |
|                                  | Dependencia alcohólica           | Dependencia alcohólica           |
|                                  | Dependencia a drogas             | Dependencia a drogas             |
|                                  | Trastorno obsesivo-compulsivo    | Demencia                         |
|                                  |                                  | Trastorno bipolar                |

- Difícil control de las crisis principalmente con politerapia y una moderada respuesta al tratamiento neuropsiquiátrico.

Se requiere ajustar las dosis del FAC y del tratamiento neuropsiquiátrico para obtener una buena respuesta. Se requiere cambiar el FAC y la respuesta variable al tratamiento neuropsiquiátrico dependiendo de la comorbilidad. Hay una respuesta variable en el control de las crisis dependiendo de la interacción con el tratamiento neuropsiquiátrico. Para una respuesta óptima debe ajustarse la dosis y evitar las interacciones con el tratamiento neuropsiquiátrico. Hay duda sobre si hay un difícil control de las crisis principalmente con politerapia y respuesta variable al tratamiento neuropsiquiátrico dependiendo de la comorbilidad.

– En adultos mayores. Difícil control de las crisis principalmente con politerapia y respuesta variable al tratamiento neuropsiquiátrico dependiendo de la comorbilidad, se requiere ajustar las dosis del FAC y del tratamiento neuropsiquiátrico para obtener buena respuesta, se requiere cambiar FAC y la respuesta es variable al tratamiento neuropsiquiátrico dependiendo de la comorbilidad, respuesta variable en el control de las crisis dependiendo de la interacción con el tratamiento neuropsiquiátrico y para una respuesta óptima debe ajustarse la dosis y evitar las interacciones con el tratamiento neuropsiquiátrico. Hay duda sobre el difícil control

de las crisis principalmente con politerapia y buena respuesta al tratamiento neuropsiquiátrico o si hay difícil control de las crisis principalmente con politerapia y una moderada respuesta al tratamiento neuropsiquiátrico.

## Discusión

El VPA está aprobado por la FDA como monoterapia (utilizando la clasificación actual de las crisis epilépticas de la *International League Against Epilepsy* [ILAE]) en crisis con alteración de la consciencia, crisis de ausencias típicas o atípicas y como terapia adyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis epilépticas<sup>1,29</sup>.

### Valproato en población pediátrica con epilepsia

Los ensayos clínicos que utilizan VPA sugieren un amplio espectro de actividad anticonvulsiva en niños y en adultos<sup>1</sup>. Sin embargo, hay pocos ensayos clínicos aleatorizados y ciegos en síndromes epilépticos como el síndrome de Lennox-Gastaut, en el que ha demostrado superioridad y buena tolerancia en comparación con PB en niños<sup>4</sup>. La experiencia en muchos síndromes epilépticos se basa en series de casos que muestran una respuesta total en el control de las crisis o una reducción del 50% en monoterapia o combinado con otros FAC. Por ejemplo, en el síndrome de espasmos infantiles, el VPA mostró una reducción  $\geq 50\%$  en los espasmos infantiles en el 45.8% asociado con CLB o nitrazepam<sup>30</sup>. Sin embargo, en el estado epiléptico eléctrico del sueño el VPA no fue efectivo o induce EA serios como en el síndrome de Rasmussen o los síndromes epilépticos que tienen una farmacoresistencia muy elevada como el síndrome de Ohtahara, en el que muchos FAC son ineficaces<sup>31-34</sup>. El *Task Force* de la Comisión Pediátrica de la ILAE sobre el manejo de las crisis en la edad pediátrica, muestra que existe una evidencia débil que apoya el uso de VPA para el síndrome de Dravet, epilepsia autolimitada o epilepsia mioclónica temprana, sin embargo existe una fuerte evidencia que apoya el uso del estiripentol (no disponible en México) en combinación con VPA y CLB<sup>34</sup>. En una serie de 72 niños de China, el VPA logró mantener un estado de libertad de crisis de hasta el 22.5% de los pacientes con epilepsias con variantes mutaciones de SCN2A que fenotípicamente tenían crisis febriles plus, epilepsia infantil benigna, epilepsia infantil neonatal benigna, síndrome de West, síndrome de Ohtahara, epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias o síndrome de Dravet<sup>35</sup>.

Con relación al tipo de crisis epilépticas en los niños, las crisis generalizadas tienen una mejor respuesta con una evidencia posiblemente efectiva<sup>34</sup>.

Existe un elevado acuerdo sobre las estrategias para monitorizar los niveles séricos de VPA en niños. Las mediciones de los niveles séricos de VPA son particularmente útiles para evaluar el cumplimiento, diagnosticar toxicidad clínica, analizar las interacciones farmacológicas y documentar el nivel de falla terapéutica<sup>36,37</sup>. Las interacciones del VPA son conocidas y reconocidas en esta población, especialmente con CBZ y carbapenémicos<sup>38,39</sup>.

Interesantemente, los expertos recomiendan el VPA de forma profiláctica para crisis agudas en algunos contextos clínicos como EVC, trauma craneoencefálico y neuroinfecciones. No obstante, existe poca o nula evidencia clínica que apoye su uso como profilaxis primaria o secundaria<sup>40-43</sup>. Sin embargo, consideraron inapropiado su uso en pacientes con hepatopatías, enfermedades metabólicas y alteraciones de la coagulación, incluyendo la plaquetopenia<sup>44</sup>.

La definición de farmacoresistencia en niños y el uso del VPA en este contexto sigue los principios generales de la politerapia racional<sup>45</sup>. Internacionalmente el uso de VPA en niños con epilepsia es extenso combinado con CLB, LEV y TPM para distintos tipos de crisis epilépticas, epilepsias y síndromes epilépticos<sup>46</sup>. En general no se reportó una preferencia por el uso de formulaciones de VPA de sodio o de magnesio basada en la eficacia o la seguridad, que han sido reportadas como bioequivalentes<sup>47</sup>.

### **Valproato en adolescentes ( $\geq 12$ años) y adultos**

Existió un acuerdo del 94-100% en las decisiones de uso del VPA en este grupo de edad, que usualmente se incluye en ensayos clínicos fase III para la aprobación de FAC<sup>13</sup>. Lo que va acorde a la recomendación de aprobación del VPA con amplio espectro en distintos tipos de crisis generalizadas y focales, incluyendo espasmos epilépticos, y las epilepsias o crisis epilépticas no clasificadas<sup>5</sup>. El estudio SANAD II de Reino Unido, que comparó el VPA frente al LEV como monoterapias en pacientes con epilepsia no clasificada y generalizada, encontró que el VPA fue superior al LEV en el análisis por protocolo para obtener la remisión al primer año y para el tiempo a la falla del tratamiento, 37.4 vs. 41.5% de tasa de EA para VPA y LEV, aunque con un mayor costo para LEV<sup>48</sup>.

Las formulaciones de liberación inmediata y prolongada en estas edades se consideraron iguales en cuanto a eficacia y seguridad. Las de liberación

prolongada se asocian a adherencia terapéutica, aunque la omisión de una dosis puede asociarse con un mayor riesgo de descontrol de la epilepsia<sup>49,50</sup>. Estos cambios incluso pueden realizarse durante la noche sin modificaciones significativas en el control de las crisis epilépticas o su perfil de seguridad<sup>51</sup>.

La administración intravenosa de VPA se consideró una maniobra eficaz, rápida y bien tolerada en pacientes con epilepsia<sup>52</sup>. Las dosis publicadas de tasas de infusión son de 10 mg/kg/min a 20-30 mg/kg, especialmente indicadas para pacientes con epilepsia con descontrol de crisis o estado epiléptico<sup>53,54</sup>. Aunque no se ha documentado que deba iniciarse la monoterapia de VPA intravenoso (IV) en pacientes con reciente diagnóstico de epilepsia, en pacientes con epilepsia en unidades de monitoreo de epilepsia, el uso de una carga IV de VPA seguido de VPA de liberación prolongada ha sido bien tolerado y eficaz hasta una semana de egresados<sup>55</sup>. La mayoría de los expertos consideraron apropiado el uso de FAC adyuvantes o politerapia racional en caso de falla inicial al VPA siguiendo lineamientos similares a la población pediátrica, y se consideró inapropiado combinar VPA con CBZ, LCM u OXC para crisis de ausencia y mioclónicas, debido los conocidos efectos deletéreos de CBZ/OXC en estas crisis epilépticas<sup>56-58</sup>. Sin embargo, solo existen reportes de casos del uso de LCM como una opción segura en pacientes con CTCG en epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) y en ausencias típicas<sup>59,60</sup>. Los EA citados y la suplementación en este rango de edad son similares a los descritos previamente<sup>5</sup>.

El uso de VPA se consideró apropiado en muchas condiciones médicas como cardiopatías, discapacidad intelectual, diabetes tipo 2, enfermedades neurodegenerativas, VIH, hipertiroidismo, insuficiencia renal con o sin terapias dialíticas, osteoporosis o trasplantes cardíaco o renal bajo inmunosupresión, quizás debido a que se ha mostrado que el VPA pudiera tener un efecto agudo en disminuir la glucemia después de su administración intravenosa en diabetes *mellitus* y epilepsia de reciente diagnóstico, sin embargo existe evidencia contradictoria sobre el incremento de la insulina sérica en ayuno asociado con obesidad, dislipidemias e hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos en mujeres con epilepsia<sup>61,62</sup>. Notablemente, en dos cohortes de adultos daneses de 53,086 y 102,003 individuos con epilepsia, la tasa de riesgo de desarrollar un infarto agudo de miocardio y de muerte de todas las causas se redujo a 0.65-0.75 en el primero y a 1.02-2.11 en el segundo escenario. Al realizar ajustes se observó que en pacientes sin historia de EVC previo y que se encontraban en

monoterapia con varios FAC, los beneficios cardioprotectores estaban solo presentes con VPA y no con CBZ, OXC o PB<sup>63,64</sup>.

En pequeñas series de pacientes con VIH y epilepsia de reciente inicio que utilizaron VPA fue seguro cuando se está en tratamiento con terapia antirretroviral altamente efectiva, pero se recomienda evitar posibles interacciones de medicamentos, que podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de antirretrovirales (p. ej., dolutegravir) o usar FAC más nuevos con una farmacocinética más sencilla<sup>65,66</sup>. Desafortunadamente el VPA no disminuye los reservorios de VIH en estos pacientes<sup>67</sup>.

El efecto deletéreo del VPA que induce hiperamoniemia e insuficiencia renal en sobredosis ha sido documentado en reportes de casos, que han sido resueltos con hemodiálisis, que es el tratamiento de elección de la intoxicación grave, por lo que el uso de VPA en tratamientos dialíticos renales requiere ajustes frecuentes de dosis<sup>68-71</sup>. Por su efecto hepatotóxico conocido, el VPA se ha contraindicado en insuficiencia hepática o postrasplantados de hígado, y en pacientes posquirúrgicos con intolerancia a la vía oral<sup>71,72</sup>.

Muchos estudios transversales o retrospectivos han mostrado que del 12 al 52% (promedio del 25%) de los pacientes con epilepsia en monoterapia con VPA tiene niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) asociados con un largo periodo de tratamiento (más de 24 meses un *odds ratio* [OR] de 0.34 vs.  $\geq 6$  meses OR 2.98) o politerapia con inductores enzimáticos (OR 5.08) vs. los no inductores enzimáticos (OR 3.34)<sup>73,74</sup>. En general existen resultados contradictorios sobre los otros valores del perfil tiroideo, sin que se conozca el mecanismo fisiopatológico, y probablemente sea tanto central como intratiroideo, basado en el efecto gabaérgico del VPA que inhibe la liberación de somatostatina, que inhibe la liberación de TSH<sup>74,75</sup>. Por tal motivo se sugiere guiar el monitoreo de la función tiroidea principalmente usando la TSH y tiroxina libre, y en el caso que se observen niveles de 5 a  $\leq 10$  mU/l de TSH se debería considerar iniciar tratamiento con levotiroxina, por su efecto hipotiroideo<sup>74</sup>. Se recomienda que todos los pacientes con epilepsia que estén bajo tratamiento con VPA se realicen un estudio de función tiroidea basal y anual. En caso de aparición de síntomas sugestivos de hipotiroidismo cada 3 o 6 meses, especialmente cuando se combine con CBZ, se presentan niveles elevados del FAC, existe coexistencia con otras enfermedades hepáticas o tiroideas, durante el embarazo, en presencia de síndrome metabólico, depresión o alteración cognitiva<sup>74</sup>.

El uso de VPA en trasplante cardiaco y renal fue considerado apropiado en este consenso, pero está contraindicado en trasplante hepático con inmunosupresores. Sin embargo se han reportado casos en los que podría ser seguro bajo una estricta vigilancia, aunque se conoce su hepatotoxicidad<sup>76</sup>. Como medida de seguridad adicional se recomienda utilizar VPA con precaución en pacientes con trasplante renal que reciben ciclosporina, ya que se han reportado casos fatales<sup>77</sup>.

### Valproato en el adulto mayor con epilepsia

La epilepsia es relativamente común en pacientes adultos mayores y su incidencia incrementa en cada década después de los 60 años<sup>78</sup>. El VPA exhibe complejos cambios farmacocinéticos en esta población, estos cambios incluyen una disminución de la unión a proteínas, reducida capacidad metabólica, que induce un incremento de la concentración libre del fármaco y una disminución de su depuración, con un impacto clínico poco claro<sup>79</sup>. Se ha documentado que esta población es más susceptible a los EA por los FAC, por lo que el VPA debe iniciarse a dosis bajas y con una titulación lenta<sup>78</sup>.

Otros consensos han reconocido que en esta población especial, el VPA en monoterapia o adyuvante tiene un amplio espectro de eficacia en el tratamiento de epilepsias con crisis focales o generalizadas, incluyendo pacientes con enfermedad de Alzheimer, aunque no existe un detalle sobre todos los tipos de crisis epilépticas como crisis mioclónicas o de ausencia<sup>78,80,81</sup>. Sin embargo, recientemente se ha recomendado que en ancianos se usen los nuevos FAC con un bajo riesgo de interacción farmacológica (LEV, BRV o LCM) y con un incremento de apego al tratamiento por su liberación prolongada como PER o acetato de eslicarbazepina, este último no disponible en México<sup>82</sup>. En general el tratamiento de la epilepsia en el anciano usando VPA sigue principios similares a los de la población adulta más joven en cuanto a la vigilancia con niveles séricos: vigilancia de sus EA, retiro y reintroducción por recaídas<sup>78</sup>. Usualmente los pacientes ancianos se controlan mejor en monoterapia que los pacientes más jóvenes, pero tienen más factores cardiovasculares que podrían afectar mínimamente la selección de otros FAC en biterapia o politerapia<sup>83,84</sup>. Estudios europeos y americanos han encontrado que hasta el 20% de los ancianos recibe una combinación de VPA con benzodiazepinas<sup>85</sup>. Muchos FAC utilizados en el tratamiento de

hipertensión, dislipidemia, alteraciones de la coagulación y trastornos psiquiátricos en los ancianos pueden tener interacciones con los FAC y conducir a EA como caídas, fracturas o aumento de la mortalidad<sup>86</sup>. Los principales EA observados en esta población incluyen sedación, alteraciones cognitivas y osteoporosis, aunque se han descrito EA raros, similares a los de poblaciones más jóvenes<sup>78</sup>.

La EVC es la causa más frecuente de epilepsia de inicio en el anciano, y el isquémico es más común comparado con el hemorrágico, por lo que el VPA es comúnmente usado en este rango de edad y por esta etiología, la cual se ha asociado seguido de una crisis post-EVC provocada, una recurrencia en la siguiente década de más del 70%, lo que permite el diagnóstico de epilepsia y amerita tratamiento con FAC<sup>83</sup>. No obstante, después de una crisis epiléptica sintomática aguda, el riesgo de recurrencia dentro de los primeros 7 días posteriores al EVC es del 10 al 20%, lo que generalmente es un argumento en contra de la profilaxis secundaria con un FAC, sin embargo en la práctica muchos pacientes reciben tratamiento con un FAC<sup>87,88</sup>.

Intrigantemente, se han propuesto las estatinas como una intervención para reducir el riesgo de crisis agudas sintomáticas post-EVC<sup>89</sup>. En particular el uso concomitante de VPA en EVC con estatinas incrementaría el riesgo de hepatotoxicidad, así como el uso de anticoagulantes o antiplaquetarios incrementaría el riesgo de sangrado o conduciría a un efecto subterapéutico de la warfarina o del rivaroxabán<sup>81</sup>.

En general los acuerdos de este consenso indican que se podrían extrapolar el uso apropiado, dudoso o contraindicaciones de los pacientes con epilepsia más jóvenes a los ancianos. No obstante, las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer son prevalentes y se ha observado que podrían inducir delirio<sup>90</sup>. Se consideró inapropiado el uso de VPA en los pacientes con trasplante de médula ósea, cardíaco, hepático o renal con inmunosupresores. En otras condiciones médicas la evidencia es nula o escasa. Aunque se han documentado casos de hiponatremia con el uso de VPA, se desconoce el mecanismo de acción y es improbable algún EA negativo en pacientes con arritmias cardíacas<sup>91</sup>. Por lo tanto, las revisiones sistémicas han mostrado que el VPA es bien tolerado en ancianos, sin una diferencia significativa en el control de las crisis epilépticas a los 6 o 12 meses de seguimiento comparado con CBZ, GAB, LCM, LTG, LEV o PHT<sup>92</sup>.

### **Valproato en la mujer con epilepsia en etapa fértil y durante el embarazo**

La mujer con epilepsia supone retos especiales relacionados con el embarazo, la exacerbación de la crisis asociada con un patrón de fluctuación hormonal, la anti-concepción, la fertilidad y la menopausia<sup>93</sup>. La Academia Americana de Neurología ha emitido recomendaciones de calidad en la atención a la mujer que indican que debe recibir asesoramiento en al menos dos de tres de los siguientes tópicos, una vez al año, suplementación de ácido fólico, interacción de los FAC con los anticonceptivos y los efectos de los FAC en el desarrollo fetal o del niño y/o embarazo<sup>94</sup>. Estos lineamientos están de acuerdo con este consenso, y se basan en una adecuada interacción inicial entre los neurólogos y los ginecólogos.

La mujer en edad fértil con epilepsia debería recibir asesoría sobre las interacciones de ciertos FAC (especialmente los inductores enzimáticos, que incluyen CBZ, PMD, PB, OXC, PHT o TPM) y en caso de que se ponga en riesgo la efectividad de un método anticonceptivo hormonal es preferible el uso de un doble método anticonceptivo, como el dispositivo intrauterino (método preferido) o métodos de barrera, todos los cuales tienen fortalezas y debilidades<sup>95</sup>.

Por otro lado, la mujer que desea embarazarse no debería iniciar VPA cuando existen otras opciones eficaces. En caso de que lo consuma, se debe suspender gradualmente el VPA al menos un año antes del embarazo planeado, disminuir la dosis de VPA al mínimo efectivo y suplementar a la paciente con ácido fólico. Un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó 426 mujeres con epilepsia idiopática generalizada que cambiaron el VPA por otro FAC como LEV o LTG por el riesgo de teratogenicidad (58.6%), encontró que el 24.6% de ellas tuvo recurrencias o empeoramientos en el primer año y el 32.6% a los dos años. Los factores asociados con estas recaídas fueron el empeoramiento de las crisis durante las menstruaciones, altas dosis de VPA antes del cambio, múltiples tipos de crisis o un periodo corto libre de CCTCG<sup>96</sup>. En el caso de desarrollar farmacoresistencia se debería evitar el uso de VPA en la politerapia en la mujer con epilepsia en etapa fértil<sup>93</sup>.

La epilepsia catamenial se presenta en el 10 al 70% de las mujeres con epilepsia<sup>97</sup>. Las prácticas clínicas actuales incluyen el uso de tratamientos hormonales pulsados (p. ej., progesterona) o tratamientos no hormonales (CLB o acetazolamida), sin embargo las revisiones sistemáticas con niveles de certeza de la evidencia bajos o moderados han mostrado que la noretisterona

y la progesterona son eficaces<sup>97</sup>. Aunque no se ha analizado el uso del VPA en epilepsia catamenial. Se ha encontrado que el VPA puede causar infertilidad directa o indirectamente por el aumento de peso y que las mujeres con epilepsia genéticamente generalizada tienen un 55% de los ciclos anovulatorios usando VPA<sup>98,99</sup>.

También hay riesgo incrementado de desarrollar síndrome de ovario poliquístico en los meses posteriores al inicio del tratamiento por las alteraciones hormonales, incremento de peso o una combinación de factores<sup>98</sup>.

Bajo estas premisas, la FDA asignó en 2013 una categoría D para el uso de VPA en mujeres en etapa fértil<sup>100</sup>. En octubre de 2014, el Comité de Farmacovigilancia y Evaluación de Riesgos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó restricciones al uso de VPA en mujeres en edad fértil. Tras estas recomendaciones, el VPA ha estado formalmente contraindicado en el embarazo y en niñas y mujeres con epilepsia en etapa fértil a menos que otros tratamientos hayan resultado ineficaces o no sean tolerados y se aplique un programa específico de prevención del embarazo<sup>101</sup>. Un metaanálisis de 65,533 embarazos en mujeres con epilepsia expuestas a CBZ, LTG, PB, PHT o VPA mostró que la incidencia general de malformaciones congénitas en niños nacidos de estas madres es aproximadamente tres veces mayor que la de las mujeres sanas (7.08 vs. 2.28%), con la mayor incidencia para la politerapia con FAC (16.78%), la más alta en monoterapia con el uso de VPA (8.7%)<sup>102</sup>. Sin embargo, si una mujer se embaraza usando VPA se debe actuar con precaución para retirar o reemplazar por otro FAC aun cuando no sea la elección óptima por los riesgos en el feto<sup>103</sup>. El uso de VPA durante la gestación está asociado con baja talla para la edad gestacional, un posible incremento en la disminución del coeficiente intelectual y el desarrollo de trastornos del espectro autista, con un riesgo absoluto del 4.42% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.59-7.46%)<sup>104</sup> y una incidencia del 10.5% en niños de madres embarazadas usando VPA<sup>93,103,105</sup>.

Afortunadamente el 90% de las mujeres embarazadas con epilepsia tiene una evolución clínica normal, con nacimientos sin complicaciones. Sin embargo, se consideran embarazos de alto riesgo debido a las complicaciones obstétricas y fetales. Esto ha conducido a que se incremente al doble el nacimiento por cesárea<sup>94</sup>. Durante el parto, se ha observado un aumento del 1-3% en las crisis epilépticas en mujeres con epilepsia. Sin embargo se recomienda que mantengan una buena higiene del sueño y se sigan los principios generales de colocar a la mujer en decúbito lateral izquierdo en caso

de una crisis epiléptica, así como usar benzodiazepinas de acción rápida como lorazepam o DZP, evitando el uso de sulfato de magnesio. También se recomienda monitorear al feto en busca de bradicardia durante las crisis y considerar una cesárea si la frecuencia cardiaca fetal no se recupera<sup>106</sup>. Estas conclusiones son similares a las mostradas en este consenso.

En el posparto, el grupo ha considerado que existen diferentes opciones para mantener el VPA o iniciar su sustitución basado en la presencia de crisis durante el embarazo, voluntad propia o por la realización de oclusión tubárica bilateral. Se ha reportado que en el posparto las readmisiones hospitalarias son mayores en mujeres con epilepsia, hasta dos veces más en los 90 días, debido a la privación del sueño y la falta de adherencia al tratamiento, así como el desarrollo de depresión y ansiedad posparto<sup>106,107</sup>.

Los estudios prospectivos de seguimiento a largo plazo sobre los resultados del desarrollo entre niños que han sido amamantados por madres que toman FAC son escasos y han involucrado principalmente a niños cuyas madres estaban tomando CBZ, LTG, LEV, PHT o VPA ( $\leq 10\%$  de la concentración sérica de la madre es encontrada en lactantes) como monoterapia durante la lactancia. Aunque estos estudios no han indicado peores resultados entre los niños amamantados en comparación con los que no fueron amamantados, se necesitan más datos sobre los resultados a largo plazo para sacar conclusiones firmes. Se concluye que, en general, se debe fomentar la lactancia materna en mujeres que toman FAC<sup>107</sup>.

### **Valproato en pacientes con epilepsia y comorbilidades psiquiátricas**

Las personas con epilepsia tienen entre dos y cinco veces más riesgo de desarrollar cualquier trastorno psiquiátrico, mientras que uno de cada tres pacientes con epilepsia tiene un diagnóstico psiquiátrico de por vida<sup>108</sup>. En el actual consenso los autores llegaron a un acuerdo del 88.8% en las indicaciones apropiadas, inapropiadas y dudosas sobre el tratamiento del paciente con epilepsia y comorbilidades psiquiátricas.

En adultos, los trastornos psiquiátricos más comunes son la depresión (23.1%), el trastorno de ansiedad (20.2%), los eventos paroxísticos no epilépticos (12%) y la psicosis (5.6%)<sup>109-112</sup>. Las comorbilidades psiquiátricas se asocian con un riesgo cuatro veces mayor de resistencia a los FAC en epilepsias focales y generalizadas, y están asociadas con una mayor tasa de EA, como alteraciones cognitivas o manifestaciones

psiquiátricas, y pueden influir en el resultado de la cirugía de epilepsia<sup>113-115</sup>.

Un estudio poblacional en 85 niños y adolescentes (de 5 a 15 años) con epilepsia activa en el Reino Unido informó una prevalencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad de alrededor del 33%, trastorno del espectro autista 21%, depresión 7% y ansiedad 13%, de los cuales solo se ha documentado el riesgo de desarrollar trastornos del espectro autista en niños expuestos prenatalmente a VPA<sup>104,116</sup>.

En el consenso se llegó al acuerdo de que independientemente de la edad el uso del VPA estaba asociado con una mejoría en los trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño, dependencia a alcohol/drogas y la esquizofrenia. No obstante, no existen ensayos clínicos que propongan al VPA como un tratamiento estándar para los trastornos de ansiedad<sup>117</sup>. Existe evidencia preliminar del efecto del VPA en pacientes con esquizofrenia resistente a los antipsicóticos, tal vez por su mecanismo de modular las monoaminas, especialmente serotonina y sus propiedades gabaérgicas mediante una disminución de la isoforma de glutamato decarboxilasa 67<sup>1,118</sup>. La [tabla 6](#) muestra las comorbilidades neuropsiquiátricas que mejoran con el uso de VPA en distintos grupos etarios.

Se ha postulado que el VPA en trastornos bipolares tiene efecto porque inhibe la vía de señalización del inositol, por medio de un mecanismo de depleción del inositol, inhibiendo el paso limitante de la biosíntesis de este, la enzima 1L-mio-inositol-1-fosfato sintetasa *in vitro*, lo que causa una disminución del inositol, inositol-1-fosfato intracelular y un incremento de la expresión de la enzima limitante de su síntesis, lo que a corto plazo induce alteraciones en la síntesis de fosfolípidos<sup>119,120</sup>. Otro mecanismo postulado implicado en la fisiopatología del trastorno bipolar es la modulación de la expresión de los primeros genes inducibles para c-fos y c-jun, que promueven la expresión de varias proteínas reguladoras intracelulares<sup>117</sup>. Guías recientes recomiendan varios antipsicóticos de segunda generación, litio y VPA como monoterapia de primera línea para adultos con manía aguda<sup>121,122</sup>. No obstante, que litio y VPA tiene una menor eficacia que los antipsicóticos en manía bipolar, sin embargo, pudiera prevenir la recurrencia o recaída de cualquier episodio del estado de ánimo<sup>123,124</sup>.

En una revisión Cochrane con 25 estudios, 3 de los cuales incluyeron al VPA, analizó el efecto de los FAC en la dependencia al alcohol, y se encontró evidencia insuficiente debido a problemas metodológicos para hacer recomendaciones clínicas<sup>125</sup>. Desafortunadamente,

no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia del VPA en la adicción a la cocaína.

La farmacocinética del VPA con otros psicotrópicos es conocida, segura y manejable en muchas circunstancias, no obstante, es recomendable el monitoreo sérico de las concentraciones de los antipsicóticos y del VPA, así como de la función hepática, hematológica y del metabolismo óseo<sup>5</sup>. Sin embargo, se ha recomendado que se definan los niveles terapéuticos de VPA en cada condición psiquiátrica<sup>126</sup>.

Históricamente los antipsicóticos se han asociado con un incremento del riesgo de crisis epilépticas, sin embargo la evidencia es débil<sup>108</sup>. La clozapina tiene el mayor riesgo de inducir crisis epilépticas, con una tasa de incidencia estandarizada de 9.5 (IC 95%: 7.2-12.2). La olanzapina y la quetiapina también conllevan cierto riesgo, pero en menor medida, mientras que todos los demás antipsicóticos no son diferentes del placebo<sup>127</sup>. Por lo tanto, se ha recomendado la vigilancia estricta de los pacientes que toman clozapina, tioridazina y haloperidol<sup>128</sup>.

Desafortunadamente la evidencia científica actual no permite recomendar un análisis farmacogenómico del VPA para vigilar EA o predecir la eficacia. Sin embargo es un área en investigación<sup>129</sup>.

La evidencia científica del uso del VPA en niños con epilepsia y comorbilidades psiquiátricas es limitada, y existe una tendencia internacional a no usar VPA en niños con espectro autista<sup>130</sup>. Así mismo, no se ha demostrado ningún beneficio en el uso de VPA para mejorar las funciones del lenguaje en niños con epilepsia y su exposición prenatal incluso podría ser perjudicial en el desarrollo del lenguaje y el aprendizaje escolar<sup>131,132</sup>. Una revisión sistemática que incluyó 24 ensayos clínicos controlados aleatorizados, 15 estudios usando VPA en niños y adolescentes ( $\leq 18$  años) para evaluar su eficacia en el tratamiento de trastorno bipolar (10 estudios) o el manejo de la agresión recurrente (5 estudios), no apoya el uso del VPA como estabilizador del estado de ánimo en niños<sup>133</sup>.

Finalmente, las limitaciones del consenso incluyen la exclusión del estado epiléptico. El nivel de evidencia de los consensos médicos es IV y son susceptibles a sesgos por parte de los revisores, ya que abordan cuestiones específicas con poca o nula evidencia científica, lo que puede llevar a puntos de vista sobrevalorados, que podrían favorecer la resistencia a la incorporación de nuestros tratamientos. No obstante, son democráticos e inclusivos, y combinan la experiencia disponible y una multitud de recursos de opinión, que pudieran resultar en una decisión con mayor fundamento<sup>134</sup>.

## Agradecimientos

Laboratorios Armstrong S.A. de C.V. y coordinadores del Consenso.

## Contribuciones de los autores

D. San-Juan: revisión y análisis de los datos clínicos, redacción del manuscrito final, correspondencia con la revista y respuesta a revisores. I.E. Martínez-Juárez: concepción y diseño del estudio, contribución en la identificación de estudios relevantes y elaboración de la metodología, colaboración en la interpretación de los resultados y revisión crítica del manuscrito. Adquisición de fondos económicos. J.C. Reséndiz-Aparicio: recopilación y gestión de estudios pediátricos, desarrollo del protocolo de estudio, contribución a la revisión del manuscrito. I. Rodríguez-Leyva: contribución en la revisión de la literatura relevante, aporte en el diseño metodológico y revisión crítica del manuscrito en su aspecto clínico. I.S.Y. Corlay-Noriega: contribución en la revisión de la literatura relevante en psiquiatría, aporte en el diseño metodológico y revisión crítica del manuscrito en su aspecto clínico. A. Santos-Peyret: contribución en la revisión de la literatura relevante, aporte en el diseño metodológico. E. González-Villagómez: contribución en la revisión de la literatura relevante, aporte en el diseño metodológico. J. González-Salido: contribución a la revisión y edición del manuscrito, aporte en el diseño metodológico. J. Colado-Martínez: contribución a la revisión y edición del manuscrito, aporte en el diseño metodológico. I. Fuentes-Calvo: contribución a la revisión y edición del manuscrito, aporte en el diseño metodológico.

## Financiamiento

Este consenso recibió financiamiento de Laboratorios Armstrong S.A. de C.V.

## Conflicto de intereses

Los autores recibieron honorarios por consultoría de Laboratorios Armstrong.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han seguido los

protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

### Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2002;16(10):669-94.
2. Meunier H, Carraz G, Neunier Y, Eymard P, Aimard M. [Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid]. *Therapie*. 1963;18:435-8.
3. Carraz G, Fau R, Chateau R, Bonnin J. [Communication concerning 1<sup>st</sup> clinical tests of the anticonvulsive activity of N-dipropylacetic acid (sodium salt)]. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1964;122:577-85.
4. Redenbaugh JE, Sato S, Penry JK, Dreifuss FE, Kupferberg HJ. Sodium valproate: pharmacokinetics and effectiveness in treating intractable seizures. *Neurology*. 1980;30(1):1-6.
5. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev*. 2003;9(2):199-216.
6. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC, Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. [Therapeutic drug monitoring of valproate]. *Therapie*. 2010;65(3):233-40.
7. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16(10):695-714.
8. Reséndiz-Aparicio JC. Guías clínicas del Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud, México. *RMN*. 2023;20(2):2376.
9. Park KM, Kim SH, Nho SK, Shin KJ, Park J, Ha SY, et al. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2013;20(8):1079-82.
10. Trinka E, Marson AG, van Paesschen W, Kälviäinen R, Marovac J, Duncan B, et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1138-47.
11. Lee BI, No SK, Yi SD, Lee HW, Kim OJ, Kim SH, et al. Unblinded, randomized multicenter trial comparing lamotrigine and valproate combination with controlled-release carbamazepine monotherapy as initial drug regimen in untreated epilepsy. *Seizure*. 2018;55:17-24.
12. Stephen LJ, Sills GJ, Leach JP, Butler E, Parker P, Hiltner N, et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75(2-3):122-9.
13. Marson AG, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: two SANAD II non-inferiority RCTs. *Health Technol Assess*. 2021;25(75):1-134.
14. Farzi MA. Successful treatment of patient with Lennox-Gastaut syndrome with combination of levetiracetam, lamotrigine and valproate after failure of corpus callosotomy. *J Epilepsy Res*. 2022;12(1):36-8.
15. Morimoto M, Shimakawa S, Hashimoto T, Kitaoka T, Kyotani S. Marked efficacy of combined three-drug therapy (sodium valproate, topiramate and stiripentol) in a patient with Dravet syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(4):571-3.
16. Antoniuk SA, Bruck I, Spessatto A, Halick SM, de Bruyn LR, Meister E, et al. [West syndrome: clinical and electroencephalographic follow up of 70 patients and response to its treatment with adrenocorticotrophic hormone, prednisone, vigabatrin, nitrazepam and valproate]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(3A):683-90.
17. Marson AG, Williamson PR, Taylor S, Maguire M, Chadwick DW. Efficacy of carbamazepine and valproate as monotherapy for early epilepsy and single seizures. *Neurology*. 2006;67(10):1872-5.
18. Park KM, Kim SH, Nho SK, Shin KJ, Park J, Ha SY, et al. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2013;20(8):1079-82.
19. Wheless JW, Neto W, Wang S, EPMN-105 Study Group. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. *J Child Neurol*. 2004;19(2):135-41.

20. Kwan P, Yip FP, Hui ACF, Leung H, Ng PW, Hui KF, et al. Effects of valproate or lamotrigine monotherapy on the reproductive endocrine and insulin-related metabolic profile in Chinese adults with epilepsy: a prospective randomized study. *Epilepsy Behav.* 2009;14(4):610-6.
21. Sidhu HS, Srinivasa R, Sadhotra A. Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either valproate or lamotrigine monotherapy: A prospective study. *Epilepsy Res.* 2018;139:20-7.
22. Hatswell AJ, Baio G, Berlin JA, Irs A, Freemantle N. Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999-2014. *BMJ Open.* 2016;6(6):e011666.
23. Narang SK. The medico-legal value of consensus statements. *Pediatr Radiol.* 2016;46(5):601-2.
24. Aas K. Expert views as expressed in a lay consensus statement. Nordic Consensus Statement on investigation of allergy and other disorders of hypersensitivity. *Allergy.* 1994;49(8):573-5.
25. Shrier I. Consensus statements that fail to recognise dissent are flawed by design: a narrative review with 10 suggested improvements. *Br J Sports Med.* 2020;bjsports-2020-102545. doi: 10.1136/bjsports-2020-102545. Online ahead of print.
26. Humphrey-Murto S, Varpio L, Wood TJ, Gonsalves C, Ufholz LA, Mascioli K, et al. The use of the Delphi and other consensus group methods in medical education research: a review. *Acad Med.* 2017;92(10):1491-8.
27. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual [Internet]. EE.UU.: Defense Technical Information Center [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://apps.dtic.mil/sti/citations/tr/ADA393235>
28. Gonçalves JR, Sleath BL, Lopes MJ, Cavaco AM. Prescribing-assessment tools for long-term care pharmacy practice: reaching consensus through a modified RAND/UCLA appropriateness method. *Pharmacy (Basel).* 2021;9(4):194.
29. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-30.
30. Auvichayapat N, Tassniyom S, Treerophon S, Auvichayapat P. Treatment of infantile spasms with sodium valproate followed by benzodiazepines. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(9):1809-14.
31. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia.* 2009;50(6):1517-24.
32. Vasconcelos Calheiros de Oliveira Costa G, Machado Torres C, Ávila Duarte J, Peixoto Medeiros AL, Muxfeldt Bianchin M. Valproate-induced reversible hemichorea/athetosis in a patient with Rasmussen encephalitis. *Neurology.* 2022;98(21):894-5.
33. Verma R, Chakraborty R. Valproate-induced disabling tremor in a case of Rasmussen's encephalitis. *Indian J Pharmacol.* 2024;56(1):61-3.
34. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia.* 2015;56(8):1185-97.
35. Zeng Q, Yang Y, Duan J, Niu X, Chen Y, Wang D, et al. SCN2A-related epilepsy: the phenotypic spectrum, treatment and prognosis. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:809951.
36. Al-Roubaie Z, Guadagno E, Ramanakumar AV, Khan AQ, Myers KA. Clinical utility of therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: Systematic review. *Neurol Clin Pract.* 2020;10(4):344-55.
37. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008;49(7):1239-76.
38. Chai PYC, Chang CT, Chen YH, Chen HY, Tam KW. Effect of drug interactions between carbapenems and valproate on serum valproate concentration: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(2):215-23.
39. Jawaid W. For the love of all that is holy, stop prescribing sodium valproate and carbamazepine together. *Pak J Med Sci.* 2023;39(1):314.
40. Greenhalgh J, Weston J, Dundar Y, Nevitt SJ, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylactic anticonvulsant drugs following traumatic brain injury: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2022;17(3):e0265932.
41. Zaccara G, Lattanzi S, Brigo F. Acute symptomatic seizures after stroke: A scoping review on primary prevention, treatment with antiseizure medications and drug discontinuation. *Epilepsy Behav.* 2023;149:109499.
42. Wang BC, Chiu HY, Luh HT, Lin CJ, Hsieh SH, Chen TJ, et al. Comparative efficacy of prophylactic anticonvulsant drugs following traumatic brain injury: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2022;17(3):e0265932.
43. Zaccara G, Lattanzi S, Brigo F. Acute symptomatic seizures after stroke: A scoping review on primary prevention, treatment with antiseizure medications and drug discontinuation. *Epilepsy Behav.* 2023;149:109499.
44. Riahi-Zanjani B, Delirrad M, Fazeli-Bakhtiyari R, Sadeghi M, Zare-Zardini H, Jafari A, et al. Hematological consequences of valproic acid in pediatric patients: a systematic review with a mechanistic approach. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2022;21(4):316-25.
45. Chen CC, Chiu PC, Chen MT. Reinvestigation and reduction of polytherapy in children with chronic seizures. *J Child Neurol.* 2007;22(1):15-20.
46. Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M, Holland R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure.* 2021;91:159-66.
47. Balbi A, Sottofattori E, Mazzei M, Sannita WG. Study of bioequivalence of magnesium and sodium valproates. *J Pharm Biomed Anal.* 1991;9(4):317-21.
48. Marson AG, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: two SANAD II non-inferiority RCTs. *Health Technol Assess.* 2021;25(75):1-134.
49. Brandt C, May TW. Extended-release drug formulations for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(8):843-50.
50. Thibault M, Blume WT, Saint-Hilaire JM, Zakhari R, Sommerville KW. Divalproex extended-release versus the original divalproex tablet: results of a randomized, crossover study of well-controlled epileptic patients with primary generalized seizures. *Epilepsy Res.* 2002;50(3):243-9.
51. Pierre-Louis SJC, Branegan 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.
52. Wheelless JW, Vazquez BR, Kanner AM, Ramsay RE, Morton L, Pellock JM. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology.* 2004;63(8):1507-8.
53. Limdi NA, Knowlton RK, Cofield SS, Ver Hoef LW, Paige AL, Dutta S, et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia.* 2007;48(3):478-83.
54. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs. phenytoin. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(5):296-300.
55. Boggs JG, Preis K. Successful initiation of combined therapy with valproate sodium injection and divalproex sodium extended-release tablets in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia.* 2005;46(6):949-51.
56. D'Onofrio G, Roberti R, Riva A, Russo E, Verrotti A, Striano P, et al. Pharmacodynamic rationale for the choice of antiseizure medications in the paediatric population. *Neurotherapeutics.* 2024;21(3):e00344.
57. Xu C, Gong Y, Wang Y, Chen Z. New advances in pharmacoresistant epilepsy towards precise management-from prognosis to treatments. *Pharmacol Ther.* 2022;233:108026.
58. Gansaeuer M, Alsaadi TM. Carbamazepine-induced seizures: a case report and review of the literature. *Clin Electroencephalogr.* 2002;33(4):174-7.
59. Kobayashi Y, Honda R, Yamada K, Hojo M, Miura M, Seki E, et al. Two-year efficacy of lacosamide as adjunctive therapy for generalized tonic-clonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev.* 2023;45(8):451-5.
60. Yamada H, Neshige S, Shishido T, Ueno H, Ohshita T, Morino H, et al. Efficacy of lacosamide in a patient with refractory generalized epilepsy based on video electroencephalography. *Intern Med.* 2021;60(22):3621-4.
61. Raktin A, Kóks S, Haldre S. Valproate modulates glucose metabolism in patients with epilepsy after first exposure. *Epilepsia.* 2015;56(11):e172-175.
62. Luef G, Abraham I, Hoppichler F, Trinka E, Unterberger I, Bauer G, et al. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism.* 2002;51(10):1274-8.
63. Olesen JB, Hansen PR, Abildstrøm SZ, Andersson C, Weeke P, Schmiegelow M, et al. Valproate attenuates the risk of myocardial infarction in patients with epilepsy: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(2):146-53.
64. Olesen JB, Abildstrøm SZ, Erdal J, Gislason GH, Weeke P, Andersson C, et al. Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or without previous stroke: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(9):964-71.
65. Yacoob Y, Bhigjee AI, Moodley P, Parboosing R. Sodium valproate and highly active antiretroviral therapy in HIV positive patients who develop new onset seizures. *Seizure.* 2011;20(1):80-2.
66. Palazzo A, Trunfio M, Pirriatore V, Milesi M, De Nicolò A, Alcantarini C, et al. Lower dolutegravir plasma concentrations in HIV-positive patients receiving valproic acid. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(3):826-7.
67. Routy JP, Tremblay CL, Angel JB, Trottier B, Rouleau D, Baril JG, et al. Valproic acid in association with highly active antiretroviral therapy for reducing systemic HIV-1 reservoirs: results from a multicentre randomized clinical study. *HIV Med.* 2012;13(5):291-6.
68. Roodhooft AM, van Dam K, Haentjens D, Verpooten GA, van Acker KJ. Acute sodium valproate intoxication: occurrence of renal failure and treatment with haemoperfusion-haemodialysis. *Eur J Pediatr.* 1990;149(5):363-4.
69. Tank JE, Palmer BF. Simultaneous «in series» hemodialysis and hemoperfusion in the management of valproic acid overdose. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(2):341-4.
70. Thanacoody RHK. Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47(7):609-16.

71. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C, Rylvlin P, Hirsch E. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology*. 2006;67(12 Suppl 4):S28-33.
72. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care*. 2005; 33(3):311-22.
73. Hamed SA, Hamed EA, Kandil MR, El-Shereef HK, Abdallah MM, Omar H. Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005;66(1-3):173-83.
74. Rochtus AM, Herijgers D, Jansen K, Decallonne B. Antiseizure medications and thyroid hormone homeostasis: Literature review and practical recommendations. *Epilepsia*. 2022;63(2):259-70.
75. Kafadar İ, Kılıç BA, Arapoglu M, Yalçın K, Dalgıç N. Evaluation of thyroid hormones in children receiving carbamazepine or valproate: a prospective study. *J Child Neurol*. 2015;30(1):63-8.
76. Velizarova R, Gelisse P, Pageaux GP, Genton P, Crespel A. Valproate treatment after liver transplant in a patient with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*. 2011;20(6):500-1.
77. Fischman MA, Hull D, Bartus SA, Schweizer RT. Valproate for epilepsy in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplantation*. 1989;48(3):542.
78. Perucca E, Aldenkamp A, Tallis R, Krämer G. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006;184:28-37.
79. Felix S, Sproule BA, Hardy BG, Naranjo CA. Dose-related pharmacokinetics and pharmacodynamics of valproate in the elderly. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(5):471-8.
80. Fox J, Ajinkya S, Lekoubou A. Patterns of antiepileptic drug use among elderly patients with epilepsy: 2004-2015. *Epilepsy Res*. 2020;161:106297.
81. Kaur U, Chauhan I, Gambhir IS, Chakrabarti SS. Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(2):163-73.
82. Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, Ramirez F, Tofighty A, Werhahn KJ, et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):149.
83. Suller Marti A, Bellosta Diago E, Vinuesa Buitron P, Velázquez Benito A, Santos Lasoosa S, Mauri Llerda JA. Epilepsy in elderly patients: does age of onset make a difference? *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37(3):171-7.
84. Bruun E, Virta LJ, Kälviäinen R, Keränen T. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;73:71-6.
85. Tchalla AE, Marin B, Mignard C, Bhalia D, Tabailoux E, Mignard D, et al. Newly diagnosed epileptic seizures: focus on an elderly population on the French island of Réunion in the Southern Indian Ocean. *Epilepsia*. 2011;52(12):2203-8.
86. Pugh MJV, Vancott AC, Steinman MA, Mortensen EM, Amuan ME, Wang CP, et al. Choice of initial antiepileptic drug for older veterans: possible pharmacokinetic drug interactions with existing medications. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(3):465-71.
87. Benninger F, Holtkamp M. [Epileptic seizures and epilepsy after a stroke: Incidence, prevention and treatment]. *Nervenarzt*. 2017;88(10):1197-207.
88. Freiman S, Hauser WA, Rider F, Gulyaeva N, Guekht A. Post-stroke epilepsy: From clinical predictors to possible mechanisms. *Epilepsy Res*. 2024;199:107282.
89. Nucera B, Rinaldi F, Nardone R, Lattanzi S, Brigo F. Statins in primary prevention of poststroke seizures and epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107400.
90. Gareri P, Lacava R, Cotroneo A, Bambara V, Marigliano N, Castagna A, et al. Valproate-induced delirium in a demented patient. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49 Suppl 1:113-8.
91. Kaur U, Chauhan I, Gambhir IS, Chakrabarti SS. Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(2):163-73.
92. Lattanzi S, Trinka E, Del Giovane C, Nardone R, Silvestrini M, Brigo F. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia*. 2019;60(11):2245-54.
93. Li Y, Zhang S, Snyder MP, Meador KJ. Precision medicine in women with epilepsy: the challenge, systematic review and future direction. *Epilepsy Behav*. 2021;118:107928.
94. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73(2):126-32.
95. Reimers A. Contraception for women with epilepsy: counseling, choices, and concerns. *Open Access J Contracept*. 2016;7:69-76.
96. Atalar AÇ, Şirin NG, Bebek N, Baykan B. Predictors of successful valproate withdrawal in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021; 119:107980.
97. Maguire MJ, Nevitt SJ. Treatments for peri-menstrual seizures in catamenial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(12):CD013225.
98. Markoula S, Siarava E, Keramida A, Chatzistefanidis D, Zikopoulos A, Kyritsis AP, et al. Reproductive health in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020;113:107563.
99. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, Seale CG, Paulson AJ, Doñe S, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol*. 2002; 52(6):704-11.
100. Research C for DE and FDA Drug Safety Communication: valproate anti-seizure products contraindicated for migraine prevention in pregnant women due to decreased IQ scores in exposed children [Internet]. EE. UU.: Food and Drug Administration; 21 de junio de 2019 [citado 26 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-valproate-anti-seizure-products-contraindicated-migraine-prevention>
101. Di Vito L, Mazzoni S, Belotti LMB, Poluzzi E, Baldin E, Zenesini C, et al. Impact of regulatory restrictions on the use of valproic acid in women of childbearing age: an Italian study. *Epilepsia*. 2023;64(4):910-8.
102. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;81(1):1-13.
103. Pack AM, Oskoui M, Williams Roberson S, Donley DK, French J, Gerard EE, et al. Teratogenesis, perinatal, and neurodevelopmental outcomes after in utero exposure to antiepileptic medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM. *Neurology*. 2024;102(11):e209279.
104. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696-703.
105. Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman BT, Zhu Y, Mogun H, Wisner KL, et al. Risk of autism after prenatal topiramate, valproate, or lamotrigine exposure. *N Engl J Med*. 2024;390(12):1069-79.
106. Darmawan KF, Panelli DM. Contemporary management of epilepsy in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2023;35(2):87-93.
107. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21(6):497-517.
108. Mula M, Kanner AM, Jetté N, Sander JW. Psychiatric comorbidities in people with epilepsy. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(2):e112-20.
109. Fiast KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(6):590-9.
110. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):973-82.
111. Kutlubaeve MA, Xu Y, Hackett ML, Stone J. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy Behav*. 2018;89:70-8.
112. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:75.
113. Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia*. 2017;58(7):1268-76.
114. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol*. 2019;26(6):856-64.
115. Bell GS, de Tisi J, Gonzalez-Fraile JC, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WFF, et al. Factors affecting seizure outcome after epilepsy surgery: an observational series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(11):933-40.
116. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RFMC, Aylett SE, Burch V, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1586-1593.
117. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs*. 2008;22(1):27-47.
118. Winterer G, Hermann WM. Valproate and the symptomatic treatment of schizophrenia spectrum patients. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(5):182-8.
119. Shalitel G, Shamir A, Shapiro J, Ding D, Dalton E, Bialer M, et al. Valproate decreases inositol biosynthesis. *Biol Psychiatry*. 2004; 56(11):868-74.
120. Ju S, Greenberg ML. Valproate disrupts regulation of inositol responsive genes and alters regulation of phospholipid biosynthesis. *Mol Microbiol*. 2003;49(6):1595-603.
121. Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H, Vieta E, Young A, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(2):121-79.
122. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.

123. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2022;27(2):1136-44.
124. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2021;26(8):4146-57.
125. Pani PP, Trogu E, Pacini M, Maremmani I. Anticonvulsants for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD008544.
126. Fleming J, Chetty M. Therapeutic monitoring of valproate in psychiatry: how far have we progressed? *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(6):350-60.
127. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):345-54.
128. Wu CS, Wang SC, Yeh IJ, Liu SK. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(5):e573-579.
129. Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018;667:27-39.
130. Zarate-Lopez D, Torres-Chávez AL, Gálvez-Contreras AY, Gonzalez-Perez O. Three decades of valproate: a current model for studying autism spectrum disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2024; 22(2):260-89.
131. Doo JW, Kim SC, Kim SJ. Influence of valproate on language functions in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;78:68-72.
132. Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, Laursen TM, Christensen J. Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school-aged children. *JAMA Neurol*. 2018;75(6):663-71.
133. Davico C, Canavese C, Vittorini R, Gandione M, Vitiello B. Anticonvulsants for psychiatric disorders in children and adolescents: a systematic review of their efficacy. *Front Psychiatry*. 2018;9:270.
134. Guest J, Harrop JS, Aarabi B, Grossman RG, Fawcett JW, Fehlings MG, et al. Optimization of the decision-making process for the selection of therapeutics to undergo clinical testing for spinal cord injury in the North American Clinical Trials Network. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(1 Suppl):94-101.