

Uso de medicamentos genéricos en epilepsia: ácido valproico

Dra. en C. Liliana Carmona-Aparicio ¹, Dr. en C. Juan Luis Chávez-Pacheco ², Dr. en C. Radamés Alemón ², M en C Liliana Rivera-Espinosa ^{2*}

Generalidades del Ácido valproico

El ácido valproico (AVP) es un ácido carboxílico de ocho carbonos utilizado para el tratamiento de varios tipos de epilepsia, por su amplio espectro de acción y eficacia (Figura 1).¹ Es el fármaco anticonvulsivo más usado en la monoterapia, asignada al paciente pediátrico con epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría. Su mecanismo de acción es atribuido a dos vías: 1) Incremento de la transmisión GABAérgica.^{1,2} 2) Su interacción con la membrana neuronal, que reduce el potencial sináptico excitador, y la generación de potenciales dependientes de canales de sodio, que reducen el disparo neuronal.³⁻⁵ Además, se le ha atribuido al AVP que interfiere con otras vías bioquímicas relacionadas con el metabolismo energético del cerebro, sin que esta capacidad participe como mecanismo de acción de fármaco anticonvulsivo ⁶.

Definición de los medicamentos genéricos

Actualmente, como alternativa terapéutica para la epilepsia se ha utilizado la forma genérica del ácido valproico. Los medicamentos genéricos, que ostentan el símbolo “G”, son los que cumplen las pruebas de intercambiabilidad señaladas por el Consejo de Salubridad General. Entre las principales pruebas que establecen intercambiabilidad se encuentran la bioequivalencia y la comparación de los perfiles de disolución, con las cuales se establece científicamente que los medicamentos son igualmente seguros y eficaces que el medicamento de referencia, dentro de un intervalo definido ⁷. Los medicamentos G tienen la ventaja de ser menos costosos que los medicamentos innovadores o de referencia, ya que éstos no han tenido que ser sometidos a estudios de desarrollo, estudios preclínicos y clínicos (fase I, II, III y IV); únicamente tienen que demostrar su intercambiabilidad, lo cual reduce el costo de fabricación, y los hace más accesibles para la población general.

Dado el gran auge de los medicamentos G en el tratamiento de la epilepsia, y de otros padecimientos, se ha especulado mucho acerca de su verdadera intercambiabilidad, ya que en la literatura existen diversas opiniones a favor y en contra de ellos. En caso del AVP existe controversia, por lo que, en este artículo señalamos algunas evidencias de este anticonvulsivo en el tratamiento de la epilepsia.

Evidencias del uso del ácido valproico como fármaco genérico en el tratamiento de la epilepsia

En los informes de caso se ha descrito que la sustitución del AVP de patente (innovador o de referencia) por el genérico, induce efectos adversos gastrointestinales ⁸ y descompensación de crisis ^{9,10}. Berg et al. vigilan 50 pacientes con epilepsia (11 a 84 años de edad), que se encontraban controlados con anticonvulsivos de

¹ Laboratorio de Neuroquímica, Instituto Nacional de Pediatría

² Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: M. en C. Liliana Rivera-Espinosa. Investigador en Ciencias Médicas “B”. Laboratorio de Farmacología, Torre de Investigación. Insurgentes Sur 3700, Letra C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P 04530, México D.F. Teléfono celular: 044-5522167718. Teléfono: (+52) (55) 10840900 (1426) Email: lili_rives@yahoo.com.mx

Recibido: mayo, 2013

Aceptado: junio, 2013

Este artículo debe citarse como: Carmona-Aparicio L, Chávez-Pacheco JL, Alemón R, Rivera-Espinosa L. Uso de medicamentos genéricos en epilepsia: ácido valproico. Acta Pediatr Mex 2013;34:303-305.

www.nietoeditores.com.mx

marca, es decir, no genéricos y quienes experimentaron crisis o un incremento en su frecuencia cuando cambiaron al correspondiente genérico a las mismas dosis. Los médicos tratantes asumieron que el cambio al medicamento genérico fue la razón de la pérdida del control de crisis.⁹

Entre los anticonvulsivos estudiados se encuentran la fenitoina (15 casos), el ácido valproico (14 casos), la carbamacepina (7), la gabapentina (8) y la zonisamida (8). En 26 casos se midieron las concentraciones plasmáticas, antes y después de realizar el cambio del innovador por el medicamento genérico. En 21 pacientes se encontraron niveles más bajos cuando se cambió a la medicación genérica. Berg et al. concluyeron que el cambio de un fármaco anticonvulsivo innovador a un genérico puede ser la causa de descontrol de las convulsiones, debido a la falta de concentraciones plasmáticas terapéuticas del medicamento.⁹

Por otra parte, Dhanaraj y Jayavelo describieron diferencias entre una marca innovadora y una genérica de valproato de sodio. En su estudio, dos pacientes presentaron una combinación de crisis mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas desde la infancia, uno de ellos tenía de dos a seis crisis tónico-clónicas generalizadas, el otro tenía sólo una a la semana. Respecto a las crisis mioclónicas, éstas se manifestaban en los dos pacientes todos los días con frecuencia variable.¹¹

Para el tratamiento de estos pacientes se utilizó el genérico de valproato de sodio, inicialmente a la dosis de 200 mg dos veces al día y gradualmente se llegó a la dosis de 1,600 y 1,400 mg/día dividida en tres tomas respectivamente. Los pacientes fueron tratados por espacio de año y medio. Durante dos meses se mantuvieron estas dosis, tiempo en el que se llevó un registro diario de las crisis. Las crisis mioclónicas se controlaron totalmente y las tónico-clónicas generalizadas se presentaron en número de cuatro y dos al mes respectivamente. Las concentraciones séricas del ácido valproico libre fueron de 67.87 µg/mL y 71.16 µg/mL correspondientemente. Al sustituir la marca genérica por la innovadora en la misma dosis e intervalo de tiempo, las crisis disminuyeron de una a dos y las concentraciones séricas fueron de 118.40 µg/mL y 80.58 µg/mL respectivamente, por lo cual, estos autores consideran que no hay bioequivalencia entre la marca genérica y la innovadora de valproato de sodio¹¹. Esto hace pensar que el reglamento de pruebas de equivalencia terapéutica puede no ser adecuado para los anticonvulsivos y sugiere que se requiere más evidencia clínica⁹.

Por otra parte, Gromov y Lipatova evaluaron la eficacia terapéutica de un genérico de valproato (valparin xr) en 25 pacientes con epilepsia de diferentes tipos y frecuencia en el número de crisis; observaron que la eficacia fue similar a la del innovador, con un buen control de las crisis. Por lo que se concluyó que el genérico valparin xr es igualmente eficaz y tiene la ventaja de ser mucho más barato que el innovador¹².

Además, Vadney y Kraushaar determinaron en un grupo de 64 pacientes que presentaban crisis convulsivas y retraso mental, que la marca innovadora (Depakene®) y una marca genérica de valproato (Solvoy) no tenían diferencias terapéuticas. Esto lo evaluaron mediante la manifestación de las crisis convulsivas, así como en los niveles sanguíneos de este fármaco.¹³

Hasta la fecha sigue la controversia sobre el uso de los anticonvulsivos genéricos, debido al temor de que las crisis epilépticas no sean controladas y sean recurrentes; a que disminuya la concentración sanguínea del fármaco o bien a que haya concentraciones tóxicas. En este sentido es importante determinar en cada paciente si conviene o no utilizar un genérico y basarse en la experiencia existente en su tratamiento para determinar la selección del medicamento anticonvulsivo que permitirá un control adecuado, dado todos sus antecedentes clínicos, ya que cada paciente es un caso particular y único.

BIBLIOGRAFIA

1. Löscher W. Effects of the antiepileptic drug valproate on metabolism and function of inhibitory and excitatory aminoacids in the brain. *Neurochem Res.* 1993;18:485-502.
2. Vriend JP, Alexiuk NA. Effects of valproate on amino acid and monoamine concentrations in striatum of audiogenic seizure-prone Balb/c mice. *Mol Chem Neuropathol.* 1996;27:307-24.
3. Buchhalter JR, Dichter MA. Effects of valproic acid in cultured mammalian neurons. *Neurology.* 1986;36:259-62.
4. Farrant M, Webster RA. Neuronal activity, amino acid concentration and amino acid release in the substantia nigra of the rat after sodium valproate. *Brain Res.* 1989;504: 49-56.
5. Dreier JP, Heinemann U. Late low magnesium-induced epileptiform activity in rat entorhinal cortex slices becomes insensitive to the anticonvulsant valproic acid. *Neurosci Lett.* 1990;119:68-70.
6. Gaillard WD, Zeffiro T, Fazilat S, DeCarli C, Theodore WH. Effect of valproate on cerebral metabolism and blood flow: an 18F-2-deoxyglucose and 150 water positron emission tomography study. *Epilepsia.* 1996;37:515-21.
7. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos

para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. www.salud.gob.mx/unidades/cofepris/cis/tramites/regmed/pdf/NOM_177.pdf. Consultada 3 de julio del 2012.

8. Sherwood Brown E, Shellhorn E, Suppes T. Gastrointestinal side-effects after switch generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31:114.
9. Berg MJ, Gross RA, Tomaaszewski KJ, Cíngaro WM, Haskins LS. Generics substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008;71(7):525-30.
10. MacDonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology*. 1987;37:1885.
11. Dhanaraj M, Jayavelu A. Non-equivalence of bioavailability between generic and branded form of sodium valproate. *Neurol India*. 2004;52(3):398.
12. Gromov SA, Lipatova LV. The use of generics valparin xr in the treatment of epilepsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2007;107(10):44-6.
13. Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard*. 1997;35:468-72.