



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

Prevalencia de dosaje en plasma de ácido valpróico en usuarios de valproato de sodio con diagnóstico de trastorno bipolar en el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado - Hideyo Noguchi” en Lima, durante los años 2010 - 2020

Prevalence of valproic acid plasma dosage in sodium valproate users diagnosed with bipolar disorder at the "Honorio Delgado - Hideyo Noguchi" National Institute of Mental Health in Lima, during the years 2010 - 2020

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

AUTOR

BRUNO NORIEGA BARRUETO

ASESORA

PAOLA ALBINAGORTA ARIZA

LIMA – PERÚ

2021

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Resumen	3
II. Introducción	4
III. Objetivos	5
IV. Materiales y Métodos	6
V. Referencias Bibliográficas	9
VI. Presupuesto y Cronograma	10
Anexo	12

RESUMEN

Introducción

El valproato de sodio es un medicamento que inicialmente se utilizaba para el manejo de convulsiones. Años después, alrededor de 1995, comenzó a usarse en el tratamiento del trastorno bipolar, especialmente en el manejo de episodios maniacos.

El rango terapéutico en el trastorno usualmente va entre 1 200 - 1 500mg/día, que es cuando usualmente alcanza niveles terapéuticos en plasma que van entre 50 -100 µg/mL. Idealmente la medición en plasma del ácido valpróico se debe tomar entre el tercer o cuarto día luego de la dosis inicial o de la dosis ajustada, así como luego de 12 horas de la última dosis.

De acuerdo a los resultados de esta medición y acompañado de la evolución clínica, se pueden tomar decisiones sobre el aumento o disminución de la dosis indicada. Niveles en plasma mayores a 100 µg/mL, están asociados a un incremento en la frecuencia y severidad de los efectos adversos descritos como son la letargia, incremento de peso, hepatotoxicidad, etc.

Por ello, se sugiere que el seguimiento de un usuario de valproato de sodio debiera estar monitorizado con un dosaje periódico en plasma de ácido valpróico, en particular cuando haya cambios en la dosis o no hay una respuesta clínica adecuada

Objetivo

Medir la prevalencia de dosaje en plasma de ácido valpróico en usuarios de valproato de sodio con diagnóstico de trastorno bipolar en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado - Hideyo Noguchi" en Lima, durante los años 2010 - 2020.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

Se realizará la revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos en el instituto durante los años 2010-2020. Se seleccionará las historias que cumplan con los criterios. Luego, se hará el consolidado de cada variable y se aplicarán fórmulas de prevalencia, promedio y moda.

Palabras claves

Valproato; Bipolar; Dosaje

INTRODUCCIÓN

El valproato de sodio es un medicamento que inicialmente se utilizaba para el manejo de convulsiones.(1) Años después, alrededor de 1995, comenzó a usarse en el tratamiento del trastorno bipolar, en especial en el manejo de episodios maníacos.(1,2,4,6,7,8,9) En la actualidad es uno de los medicamentos de primera línea para el tratamiento del trastorno bipolar.(1,2,3,6,7,8,10)

Este medicamento actúa inhibiendo canales de sodio sensibles a voltaje, potenciando las acciones del neurotransmisor ácido gamma-amino-bútrico (GABA) y regulando cascadas de traducción de señal(6). Tiene una vida media promedio de 10 a 16 horas(2,7) y su rango terapéutico en el trastorno bipolar usualmente está entre 1 200 - 1 500mg/día(2,3,6), que es cuando usualmente alcanza niveles terapéuticos en plasma que van entre 50 - 100 µg/mL(3,8), algunos autores indican el valor superior podría ser hasta 120µg/mL(5), aunque en algunos casos estos niveles se pueden alcanzar desde dosis que van desde 750 a 3 000mg/día(2,4). Idealmente la medición en plasma del ácido valpróico se debe tomar entre el tercer o cuarto día luego de la dosis inicial o de la dosis ajustada, así como luego de 12 horas en promedio luego de la última dosis recibida. (2,7,8)

El resultado del dosaje y la evaluación clínica permiten tomar decisiones sobre el aumento o disminución de la dosis indicada. Tener el valor exacto del dosaje de ácido valpróico en plasma permite saber que el medicamento se encuentra en valores eficaces y seguros para el paciente, asimismo que no se encuentre en valores que puedan producir efectos adversos perjudiciales para el usuario. Niveles en plasma mayores a 100 µg/mL, están asociados a un incremento en la frecuencia y severidad de los efectos adversos descritos como son la letargia, confusión, incremento de peso, caída de cabello, hepatotoxicidad, etc.(3,6,7,8)

Por ello, se sugiere que en el seguimiento de un usuario de valproato de sodio debiera estar acompañado con el dosaje periódico en plasma de ácido valpróico, en particular cuando haya cambios en la dosis o no hay una respuesta clínica adecuada.(2,3,4,8,9)

El dosaje periódico de ácido valpróico le permite al prescriptor tener la certeza que se encuentra dentro de rangos no tóxicos para el paciente, de igual manera tener la posibilidad de modificar la dosis si es que no hay respuesta clínica favorable de manera segura.(2,4,7,8,9)

En el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado - Hideyo Noguchi”, el valproato de sodio es uno de los medicamentos que se indica para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar. Lamentablemente no se cuenta con un protocolo del uso de valproato de sodio en la institución ni de realizar dosajes de ácido valpróico en plasma periódicamente, lo que deja íntegramente la decisión de mod-

ificar la dosis de acuerdo al criterio clínico del prescriptor sin ningún tipo de parámetro objetivo que sustente la decisión.(3,4,7,8)

Hasta el momento no se han realizado estudios en nuestro país sobre dosaje de ácido valpróico en plasma en pacientes con trastorno bipolar. Por lo que los resultados de este estudio podrían ser el punto de partida para futuras investigaciones con el fin que el Instituto Nacional Mental “Honorio Delgado - Hideyo Noguchi” u en otras instituciones, establezca un protocolo de medición de ácido valpróico en plasma en pacientes usuarios de valproato de sodio para cualquier patología mental. Con la finalidad de brindarles parámetros de seguridad del uso de este medicamento tanto para el personal de salud como para los usuarios.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Medir la prevalencia de dosaje en plasma de ácido valpróico en usuarios de valproato de sodio con diagnóstico de trastorno bipolar en el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado - Hideyo Noguchi” en Lima, durante los años 2010 - 2020.

Objetivos Específicos

- A) Determinar la frecuencia de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar atendidos durante los años 2010 - 2020.
- B) Determinar la cantidad de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar usuarios de valproato de sodio durante los años 2010 - 2020.
- C) Determinar la cantidad de pacientes a los que se les tomó un dosaje de ácido valpróico luego del cuarto día la dosis inicial o ajustada.
- D) Establecer si el médico tratante tomó en cuenta el resultado del dosaje de ácido valpróico para hacer cambios en la dosis de valproato de sodio.
- E) Determinar el promedio de la cantidad de dosajes solicitados de ácido valpróico en un año de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio

Estudio descriptivo transversal retrospectivo.

b) Población

Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar usuarios de valproato de sodio atendidos en el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado - Hideyo Noguchi” durante los años 2010 - 2020

Muestra:

No se realizará muestreo. Se incluirá a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y durante el tiempo destinado a la recolección de información.

Criterios de Inclusión

1. Paciente atendido durante los años 2010 al 2020 en el Instituto Nacional de Salud Mental “ Honorio Delgado - Hideyo Noguchi”.
2. Paciente con diagnóstico de trastorno bipolar registrado en la historia clínica bajo la codificación del CIE-10 y usuario de valproato de sodio por un tiempo mínimo de 6 meses.

Criterios de Exclusión

1. Paciente con diagnóstico de trastorno bipolar no registrado en la historia clínica bajo la codificación del CIE-10.
2. Paciente usuario de valproato de sodio que no lo usa como monoterapia para el manejo del trastorno bipolar.
3. Paciente menor de 18 años.
4. Paciente gestante.
5. Paciente con otra comorbilidad psiquiatría.

c) Definición operacional de las variables

Nombre de variable	Tipo de Variable	Definición operacional	Escala de medición	Registro
Edad	Cuantitativa discreta	Años de vida	Razón	Años cumplidos

Sexo	Cualitativa nominal	Según su género	Dicotómica	Masculino Femenino
Diagnóstico de Trastorno Bipolar con codificación CIE-10	Cualitativa nominal		Dicotómica	Si No
Comorbilidad psiquiátrica	Cualitativa nominal	Trastornos mentales registrados con codificación CIE-10		Diagnósticos registrados bajo codificación del CIE-10
Comorbilidad no psiquiátrica	Cualitativa nominal	Enfermedades no mentales registradas con codificación CIE-10		Diagnósticos registrados bajo codificación del CIE-10
Dosaje de ácido valpróico en plasma	Cualitativa nominal		Dicotómica	Si No
Cantidad de dosajes de ácido valpróico	Cuantitativa discreta		Razón	Cantidad de dosajes de ácido valpróico en números enteros
Resultado del dosaje de ácido valpróico se tomó en cuenta para los cambios terapéuticos	Cualitativa nominal		Dicotómica	Si No

d) Procedimientos y técnicas

Se pedirá la autorización correspondiente a la dirección del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado - Hideyo Noguchi” para poder tener acceso al archivo central durante el periodo de recolección de información según el cronograma establecido.

Se pedirá a la oficina de estadística la información de las historias clínicas cuyos usuarios tengan el diagnóstico de trastorno bipolar según la codificación del CIE-10.

Junto al equipo de personas contratadas para recolectar la información se seleccionará todas las historias clínicas que se puedan revisar durante el periodo de un mes durante el horario que se autorice.

De este grupo se aplicará tanto los criterios de inclusión y exclusión, quedándose solo con las que cumplan con los de inclusión.

Luego se recolectará la información de edad, sexo, diagnóstico, comorbilidades psiquiátricas y no psiquiátricas y en cuantas ocasiones se realizó el dosaje en plasma de ácido valpróico, así como el resultado si se tomó en cuenta para la toma de decisiones terapéuticas.

Toda esta información será registrada en un ficha de Microsoft Excel (anexo), creada para este estudio y posteriormente será procesada.

e) Aspectos éticos del estudio

El protocolo de investigación será presentado ante el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su aprobación antes de ser ejecutado.

Con el fin de mantener la confidencialidad de la información de las historias clínicas, se le asignará a cada una de ellas un código que será creado por el investigador y dicha información solo será manejado por el investigador y el personal que se contrate para recolectar la información de las historias clínicas.

f) Plan de Análisis

Todos los datos obtenidos serán registrados en un cuadro diseñado para este estudio en un hoja de calculo de Microsoft Excel.

Para el análisis estadístico se realizará un consolidado de los datos obtenidos de las historias clínicas, a las cuales se le asignará un código para mantener la confidencialidad de cada uno de los pacientes.

Respecto a las variables cuantitativas se medirá la media aritmética y la moda, en el caso de las variables cualitativas se medirá la prevalencia y la moda.

En particular, de la dosis en la que los pacientes tienen respuesta clínica la monoterapia con valproato de sodio se aplicará la fórmulas de promedio y moda

para encontrar el promedio de dosis a que responden los pacientes, en el caso de la moda para poder encontrar el valor de la dosis que más se repite en los usuarios que tienen respuesta clínica.

Con los resultados se realizará cuadro de barras y de pie para visualizar los resultados y su posterior interpretación y conclusiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2016 Junio, Vol 30(6) 495- 553.
2. Sadock BJ, Alcott Sadock V. Psychopharmacological Treatment. En: Sadock BJ, Alcott Sadock V, editores. *Kaplan&Sadock's Synopsis of Psychiatry 11th edition: Behavioral Science/Clinical Psychiatry* . Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015: 1045-1049.
3. Stahl SM. Valproate. En: Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology, Prescriber's Guide 6th edition*. Cambridge: Cambridge University Press, 2017: 773-779.
4. Yathman L, Kennedy S, Parikh S, 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 Disorders* 2018 Mar; 20(2): 97–170.
5. Sadock BJ, Alcott Sadock V. Mood Disorders. En: Sadock BJ, Alcott Sadock V, editores. *Kaplan&Sadock's Synopsis of Psychiatry 11th edition: Behavioral Science/Clinical Psychiatry* . Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015: 356-365; 372-380.
6. Stahl SM. Estabilizadores del humor. En: Stahl SM. *Psicofarmacología Esencial de Stahl 4ta edición: Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Madrid: Aula Médica, 2013: 370-375; 382-385.
7. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Valproate. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editores. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology 5th edition*. Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Publishing, 2017: Chapter 37.
8. Taylor DM, Barnes T, Young A. Bipolar Disorder. En: Taylor DM, Barnes T, Young A, editores. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry 13th edition*. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK, 2019: 214-218.

9. Hirschfield R, Bowden C, Gitlin M, Keck P, Suppes T, Thase M, et al. American Psychiatric Association 2002 Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder 2nd Edition: 9-18.
10. Vieta E, Berk M, Schulze T, Carvalho A, Suppes T, Calabrese J. et al. Bipolar Disorders. Nature Reviews: Disease Primers 2018 Marzo; Vol 4, Article number 18008.

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	PRECIO P O R UNIDAD	PRECIO TOTAL
Recolectores de información	Personas contratadas para recolectar información de las historias clínicas	7 personas	s/. 300	s/. 2100
Servicios Diver- sos	Uso de llamadas telefónicas, dinero para uso de medios de transporte		s/. 50	s/. 200
Materiales	Utiles de escritorio, hojas	4 unidades	s/.50	s/.200
Total				s/. 2500

La financiación total del estudio será solventada por el investigador principal con fondos propios.

ACTIVIDAD	Diciem- bre2020	Enero 2021	Febrero 2021	M a r - zo2021	A b r i l 2021
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO	X	X			

APROBACIÓN DE PROTOCOLO		X			
RECOLECCIÓN DE DATOS			X		
PROCESAMIENTO DE LA BASE DE DATOS				X	
ANÁLISIS DE DATOS				X	
REDACCIÓN DE RESULTADOS					X
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS					X

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HISTORIA CLINICA	CODIGO	EDAD	SEXO	COMORBILIDAD PSIQUIATRICA	COMORBILIDAD NO PSIQUIATRICA	DOSAJE DE AC. VALPROICO SI/NO	NÚMERO DE DOSAJES	MANEJO CLINICO EN BASE AL DOSAJES I/NO