

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Actualización de las principales indicaciones y usos del ácido valproico en psiquiatría

José Juan Tascón Cervera<sup>1</sup>

María Herrera Muñoz<sup>2</sup>

Juan Fernando Dorta González<sup>1</sup>

Lucía Povedano García<sup>1</sup>

Andrés Leandro Sánchez Pavesi<sup>1</sup>

Gilda González Enríquez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> MIR Psiquiatría, Hospital Universitario de Canarias.

<sup>2</sup> Enfermera Especialista en Salud Mental, Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

<sup>3</sup> Médico en Atención Primaria, Servicio Canario de Salud.

Fecha recepción: 07.03.2021

Fecha aceptación: 11.03.2021

#### RESUMEN

**Fundamentos:** El ácido valproico o valproato, es un medicamento antiepiléptico avalado para otras indicaciones entre las que se incluye el tratamiento de los episodios maníacos o la prevención de episodios maníacos en el trastorno bipolar. Sin embargo, su prescripción en la práctica clínica se encuentra mucho más extendido, como demuestran algunos estudios, utilizándose y recomendándose en múltiples patologías fuera de ficha técnica, principalmente psiquiátricas.

**Metodología:** Realizamos una revisión de la bibliografía existente, analizando diferentes investigaciones publicadas en revistas y en las bases de datos PUBMED y MEDLINE, dando prioridad a ensayos clínicos y revisiones de adecuada calidad, especialmente dentro del mundo de la psiquiatría.

**Resultados:** Hallamos más de una treintena de estudios en los que se evalúa su empleo en el trastorno bipolar. Además, también hay resultados que hablan de su utilidad en algunos cuadros psicóticos u otras patologías psiquiátricas o incluso trastornos del neurodesarrollo.

**Discusión:** El ácido valproico se utiliza como tratamiento en los episodios maníacos agudos, aunque también como eutimizante de mantenimiento, y dentro del trastorno bipolar está recomendado si predomina la sintomatología mixta, o si existe ciclación rápida o abuso de sustancias. Además,

puede ser útil en algunos episodios psicóticos refractarios a tratamiento, y en determinados trastornos de la personalidad, de ansiedad, y en otras patologías psiquiátricas si predominan síntomas como irritabilidad, impulsividad o comportamientos agresivos.

**Palabras clave:** Valproato, trastorno psiquiátrico, trastorno bipolar, indicaciones, recomendaciones.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Valproic acid, or valproate, is an antiepileptic drug endorsed for other indications, including the treatment of manic episodes or the prevention of manic episodes in bipolar disorder. However, its prescription in clinical practice is much more widespread, as shown by some studies, being used and recommended in multiple off-label pathologies, mainly psychiatric.

**Methodology:** We carry out a review of the existing bibliography, analyzing different research published in journals and in the PUBMED and MEDLINE databases. We prioritize clinical trials and reviews of adequate quality, especially within the world of psychiatry.

**Results:** We found more than thirty studies evaluating its use in bipolar disorder. In addition, there are also results that suggest its usefulness in some psychotic disorders or other psychiatric pathologies or even in neurodevelopmental disorders.

**Discussion:** Valproic acid is used as a treatment in acute manic episodes, but also as a maintenance stabilizer, and within bipolar disorder it is recommended if mixed symptoms predominate, or if there is rapid cycling or substance abuse. In addition, it can be useful in some treatment-refractory psychotic episodes, and in certain personality disorders, anxiety, and in other psychiatric pathologies if symptoms such as irritability, impulsivity or aggressive behaviors predominate.

**Keywords:** Valproate, psychiatric disorder, bipolar disorder, indications, recommendations.

#### FUNDAMENTOS

El ácido valproico, es un medicamento que se emplea como antiepiléptico desde que fuera aprobado por la FDA en el año 1978. Posteriormente se ha empleado, entre otras cosas, como eutimizante o estabilizador del ánimo (1). De hecho, si atendemos a la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), (2) se recogen las siguientes indicaciones:

- Epilepsia generalizada o parcial.
- Tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no se tolera.
- Puede considerarse la continuación del tratamiento después de un episodio maniaco en aquellos pacientes que hayan respondido a valproato para manía aguda.

No obstante, la FDA (Food and Drug Administration), además de estos usos, también la recoge como indicación en la prevención de episodios de migraña (3). Sin embargo, en la práctica clínica habitual, y tal y como la propia FDA reconoce, se utiliza para determinadas otras patologías, principalmente psiquiátricas, fuera de ficha técnica. De hecho, en un estudio realizado en una unidad psiquiátrica de estancia prolongada, se observó que el ácido valproico se empleó en uno de cada tres pacientes, utilizándose como indicación fuera de ficha técnica en el 76% de los usuarios(4).

## **METODOLOGÍA Y OBJETIVOS**

Revisamos la bibliografía existente, analizando diversos estudios publicados en diferentes revistas, así como en las bases de datos de Pubmed y Medline, priorizando ensayos clínicos y revisiones de adecuada calidad, con el objetivo de estudiar las principales indicaciones del valproato, así como otras recomendaciones y usos en la práctica clínica, especialmente dentro del mundo de la psiquiatría.

## **RESULTADOS**

Encontramos más de una treintena de investigaciones en los que se emplea el ácido valproico, en patologías psiquiátricas principalmente. Además de su utilización en el trastorno bipolar, hallamos estudios en los que se postulan los beneficios de su empleo en algunos cuadros psicóticos, así como en determinados trastornos de la personalidad, de ansiedad, e incluso algunas recomendaciones en trastornos por control de los impulsos o en algunos trastornos del neurodesarrollo.

## **DISCUSIÓN**

A continuación, exponemos los resultados de nuestra revisión, analizando por partes cada una de las indicaciones o recomendaciones de interés.

### **Indicaciones: Trastorno bipolar**

#### ***Episodios maníacos***

Como ya hemos mencionado inicialmente, en la ficha técnica del ácido valproico se recoge entre sus indicaciones los episodios maníacos del trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no se tolera. En una revisión bibliográfica publicada en el año 2020, que analiza 13 estudios que investigan el uso de ácido valproico y manía aguda, se concluye que el valproato es una opción válida para el manejo de los episodios maníacos agudos (5). Su uso en la manía en población infanto-juvenil es más controvertido, puesto que aunque algunas guías como la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), sí recomiendan el valproato como tratamiento de primera línea (6), otras guías como la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (7) o la Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (8) no lo recomiendan como primera opción de tratamiento, especialmente cuando se trata de mujeres en edad fértil. En una revisión sistemática publicada en el año 2019, se concluye que no hay evidencia en cuanto a la eficacia en el tratamiento de los episodios

agudos de manía en población infanto-juvenil cuando se compara ácido valproico y placebo (9).

#### ***Episodios mixtos, cicladores rápidos, múltiples episodios previos, abuso de sustancias***

A raíz de un estudio publicado en el año 1992, se ha postulado que el valproato es útil especialmente en los casos de ciclación rápida o estadios mixtos (10). De hecho, en una revisión publicada en el año 2013 se concluye que el valproato es superior al litio cuando se trata de episodios mixtos o cicladores rápidos (11). Además, en una revisión sistemática del año 2018 se recomienda el valproato en la prevención de episodios mixtos (12). En un estudio retrospectivo publicado en el año 2020 también se sugiere que hay buena respuesta al valproato en caso de ciclación rápida, como ya hemos mencionado, y añade que también cuando existen múltiples episodios previos, o existe abuso de sustancias ya que se asocia a mala respuesta de otros eutimizantes como el litio (13).

#### ***Prevención de recaídas de episodios maníacos, junto con otros eutimizantes***

Aunque los denominados eutimizantes, suelen emplearse en monoterapia, en algunos casos puede barajarse la opción de emplear dos eutimizantes, ya que por ejemplo se ha visto que el tratamiento con litio + valproato previene más recaídas que el tratamiento en monoterapia (14).

#### ***Episodios maníacos y EEG anormal***

Además, en pacientes con episodios maníacos en los que se haya comprobado una actividad anormal en el EEG, presentan más probabilidades de responder al valproato que al litio (15).

#### ***Trastorno bipolar tipo II***

También se ha sugerido su posible utilidad en el trastorno bipolar tipo II. En un ensayo clínico publicado en el año 2010, se objetivó que el valproato es superior al placebo en el tratamiento de episodios hipomaníacos (16).

#### ***Ciclotimia***

El tratamiento farmacológico de la ciclotimia pasa por añadir un eutimizante a dosis bajas. Valproato se recomienda en estos casos, especialmente cuando predomina la sintomatología ansiosa (17).

#### **Indicaciones: esquizofrenia**

##### ***Como potenciador/acelerador de la respuesta antipsicótica***

En un ensayo clínico publicado en el año 2003, se comparó pacientes con esquizofrenia que recibieron tratamiento con olanzapina en monoterapia, pacientes que recibieron risperidona en monoterapia, pacientes que recibieron olanzapina y valproato y otros a los que se les administró risperidona y valproato. En los grupos de antipsicótico

atípico y valproato se observaron mejoras más tempranas en la sintomatología psicótica (18). Posteriormente se le ha dado este uso en la práctica clínica habitual, habiendo en la actualidad diversos estudios acerca de este tema.

Por ejemplo, un metaanálisis de ensayos clínicos publicado en el año 2016 en pacientes con esquizofrenia se aprecia un mejor efecto del tratamiento en los pacientes a los que se añadió valproato, lo cual proporciona evidencia importante para apoyar el uso de valproato en estos pacientes (19). No obstante, una revisión sistemática publicada en el mismo año, concluye que pese a esta evidencia, se trata en su mayor parte de ensayos clínicos aleatorizados abiertos, y recomienda más estudios acerca del tema mediante ensayos clínicos aleatorizados a simple ciego o doble-cego, y añade que debe reservarse para los casos de personas con esquizofrenia resistente a tratamiento, con agresividad o con componente afectivo (20). En cualquier caso, algunos manuales de psicofarmacología han incluido la esquizofrenia entre sus indicaciones, utilizándose como acelerador o potenciador de la respuesta antipsicótica(21).

### **Esquizofrenia refractaria: uso con clozapina**

En un metaanálisis del año 2018, en el que se integran ensayos clínicos aleatorizados que evalúan las estrategias de potenciación de clozapina en esquizofrenia refractaria, se recoge el valproato como una de las mejores herramientas de potenciación para los síntomas globales de la psicosis, junto con aripiprazol y fluoxetina (22).

### **Síntomas en ocasiones acompañantes a esquizofrenia: agresividad**

También se ha postulado su utilidad en algunos síntomas que en ocasiones acompañan a la esquizofrenia. Por ejemplo, en un estudio en pacientes con esquizofrenia, en el grupo que tomaba valproato se objetivó una mayor reducción del comportamiento agresivo (23).

### **Síntomas en ocasiones acompañantes a esquizofrenia: discinesia tardía**

En otro estudio, el valproato utilizado como adyuvante redujo significativamente la aparición de las discinesias tardías causadas por los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia (24).

### **Indicaciones: trastorno esquizoafectivo**

En una revisión sistemática (25), se apoya su uso en el trastorno esquizoafectivo, así como en otras formas de esquizofrenia resistentes o en aquellas en las que existe agresividad.

### **Indicaciones: trastorno de angustia**

En el año 2007, se realizó mediante un ensayo clínico, un estudio piloto (26) para evaluar la eficacia del ácido valproico en los trastornos de ansiedad. Los resultados apoyaron el uso de valproato. En otro ensayo clínico más reciente, del año 2018 (27) se demostraron propiedades ansiolíticas con ácido valproico en sujetos sanos.

### **Indicaciones psiquiátricas: trastorno límite de la personalidad**

Varios estudios realizados en la primera década de este siglo analizaron la utilidad del valproato en las personas con trastorno límite de la personalidad, así como en algunos de los síntomas específicos que en ocasiones acompañan a esta patología.

En un ensayo aleatorizado del año 2001, se concluye que el valproato puede ser más eficaz que el placebo para la sintomatología global, la ansiedad y la depresión. No obstante, en este estudio se observó una elevada tasa de abandono, no alcanzándose significación estadística para estos resultados (28).

Posteriormente, en el año 2003 se realiza otro ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo, en el que sí se aprecia superioridad del valproato respecto al placebo en el subgrupo de pacientes con trastornos cluster B, a la hora de controlar la agresividad impulsiva, la irritabilidad y la intensidad global de la sintomatología, así como una mejoría en el funcionamiento global (29).

Dos años más tarde, en el 2005, se concluye que el valproato es superior a placebo a la hora de reducir la agresividad e impulsividad en personas con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad (30).

En un estudio realizado en el año 2007, los resultados son favorables para el uso del valproato en el trastorno límite de la personalidad, siendo efectivo y bien tolerado (31).

En el año 2011, la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Límite de la Personalidad (32), que resume la descripción de evidencia científica (e incluye varios estudios ya mencionados), recoge que el valproato es superior al placebo en el tratamiento de los síntomas afectivos, de la impulsividad y de los síntomas de inestabilidad en las relaciones interpersonales en personas con trastorno límite de la personalidad con una evidencia científica 1+.

Estudios más recientes, han evaluado la eficacia de la combinación de ácidos grasos omega-3 junto a ácido valproico, encontrando resultados favorables para el trastorno límite de la personalidad, apreciándose disminución de la gravedad de algunos síntomas como impulsividad, ataques de ira, agresividad y conductas autolesivas (33).

### **Indicaciones psiquiátricas: trastorno límite de la personalidad y trastorno bipolar tipo II comórbido**

En un ensayo clínico realizado en el año 2002, realizado con mujeres diagnosticadas de trastorno límite de la personalidad y trastorno bipolar tipo II, se observó superioridad del valproato respecto a placebo en la reducción de ira/hostilidad, agresividad global y la inestabilidad emocional y relacional (34).

### **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)**

En el año 2009, se realizó un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, en el que los resultados sugi-

rieron que el ácido valproico sería una herramienta eficaz para disminuir algunos comportamientos agresivos en una población de niños con TDAH cuyas conductas no respondían al tratamiento con psicoestimulantes (35). Sin embargo, esto es controvertido, ya que en una revisión del año 2018, se concluye que el uso de ácido valproico como antiepiléptico en una población de niños y adolescentes, podría acentuar algunos síntomas del TDAH (36).

### Trastorno por control de los impulsos

En una revisión bibliográfica, publicada en el año 2009, que analiza el uso de algunos antiepilépticos en personas con diferentes trastornos por control de los impulsos, se recogen algunos resultados beneficiosos del empleo del valproato en algunos trastornos como trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, piromanía, juego patológico y otros trastornos del control de los impulsos como las compras compulsivas (37). No obstante, en el mismo estudio se admite la necesidad de estudios clínicos de mayor rigor metodológico y muestras más homogéneas.

### Autismo

En un ensayo clínico del año 2009, realizado en niños con trastornos del espectro del autismo (TEA) y con conductas irritables o agresivas, se encontraron diferencias significativas a favor del valproato con respecto a placebo en la irritabilidad de estos sujetos (38). Este estudio sugiere que el valproato es un medicamento eficaz en el manejo de los comportamientos irritables en niños con TEA, aunque se requieren más investigaciones.

En resumen, el ácido valproico es un fármaco antiepiléptico que se emplea en el trastorno bipolar, como tratamiento de los episodios maníacos aunque también se utiliza como estabilizador del ánimo de mantenimiento. Está especialmente recomendado cuando se trata de episodios mixtos, o cuando existe ciclación rápida o abuso de sustancias. Además, puede ser útil en algunos cuadros psicóticos refractarios, y en numerosos trastornos psiquiátricos cuando hay irritabilidad, impulsividad o comportamientos agresivos. No obstante, hay que individualizar siempre en cada caso valorando pros y contras, ya que se trata de un fármaco con múltiples interacciones y no ausente de efectos secundarios.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ácido valproico [Internet]. Federación Española de Epilepsia | ¡A favor de las personas! 2020 [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.fedeepilepsia.org/alertas-farmacologicas/acido-valproico/>
2. Ficha Técnica AEMPS. Ficha Técnica Depakine Crono [Internet]. 2020 [citado 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60350/FichaTecnica\\_60350.html#4-1-indicaciones-terapias](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60350/FichaTecnica_60350.html#4-1-indicaciones-terapias)
3. FDA C for DE and. Valproate Information. FDA [Internet]. 2015 [citado 27 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug->

[safety-information-patients-and-providers/valproate-information](https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/valproate-information)

4. Martínez-Lazcano MT, Esplá-González S, Herraiz-Robles P, Hernández-Pérez P, Chillerón-Cuenca R, Pol-Yanguas E. Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada. *Farm Hosp.* abril de 2015; 39(2): 92-101.
5. Fontana E, Mandolini GM, Delvecchio G, Bressi C, Soares JC, Brambilla P. Intravenous valproate in the treatment of acute manic episode in bipolar disorder: A review. *J Affect Disord.* 1 de enero de 2020; 260: 738-43.
6. McClellan J, Kowatch R, Findling RL. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1 de enero de 2007; 46(1): 107-25.
7. NICE. Bipolar disorder: assessment and management. *Bipolar Disord.* 2020;51.
8. ANSM. The French National Agency for Medicines and Health Products (ANSM), Annual Report. 2019; Disponible en: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ad56ba73d6f8127b-89da5ea73583041d.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ad56ba73d6f8127b-89da5ea73583041d.pdf)
9. Jochim J, Rifkin-Zybutz RP, Geddes J, Cipriani A. Valproate for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 de octubre de 2019;10:CD004052.
10. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lessem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry.* enero de 1992; 149(1): 108-11.
11. Terao T. Comparison of the Usefulness of Lithium and Valproate. *Clin Neuropsychopharmacol Ther.* 2013; 4(0): 1-5.
12. Verdolini N, Hidalgo-Mazzei D, Murru A, Pacchiarotti I, Samalin L, Young AH, et al. Mixed states in bipolar and major depressive disorders: systematic review and quality appraisal of guidelines. *Acta Psychiatr Scand.* 2018; 138(3): 196-222.
13. Woo YS, Yoon B-H, Song J-H, Seo JS, Nam B, Lee K, et al. Clinical correlates associated with the long-term response of bipolar disorder patients to lithium, valproate or lamotrigine: A retrospective study. *PLoS One.* 2020; 15(1): e0227217.
14. Grande C, Muti M, Musetti L, Corsi M, Pergentini I, Turri M, et al. Lithium and valproate in manic and mixed states: A naturalistic prospective study. *J Psychopathol.* 1 de marzo de 2014; 20: 6-10.
15. Reeves RR, Struve FA, Patrick G. Does EEG Predict Response to Valproate Versus Lithium in Patients with Mania? *Ann Clin Psychiatry.* 1 de junio de 2001;13(2): 69-73.

16. McElroy SL, Martens BE, Creech RS, Welge JA, Jefferson L, Guerdjikova AI, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of divalproex extended release loading monotherapy in ambulatory bipolar spectrum disorder patients with moderate-to-severe hypomania or mild mania. *J Clin Psychiatry*. mayo de 2010; 71(5): 557-65.
17. Bielecki JE, Gupta V. Cyclothymic Disorder. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 30 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557877/>
18. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW. Effect of Divalproex Combined with Olanzapine or Risperidone in Patients with an Acute Exacerbation of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. enero de 2003; 28(1): 182-92.
19. Tseng P-T, Chen Y-W, Chung W, Tu K-Y, Wang H-Y, Wu C-K, et al. Significant Effect of Valproate Augmentation Therapy in Patients With Schizophrenia. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 29 de enero de 2016 [citado 28 de septiembre de 2020]; 95(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291556/>
20. Wang Y, Xia J, Helfer B, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 de 2016; 11: CD004028.
21. Stahl SM, Muntner N. Guía del prescriptor. 2018.
22. Siskind DJ, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motamari B, et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. agosto de 2018; 52(8): 751-67.
23. Wang. Combination of magnesium valproate and anti-psychotics in aggressive behaviors of schizophrenics. 2005 [citado 28 de septiembre de 2020]; Disponible en: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=J+Clin+Psychosom+Dis&title=Combination+of+magnesium+valproate+and+anti-psychotics+in+aggressive+behaviors+of+schizophrenics&author=HL+Wang&volume=11&publication\\_year=2005&pages=10-11&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Clin+Psychosom+Dis&title=Combination+of+magnesium+valproate+and+anti-psychotics+in+aggressive+behaviors+of+schizophrenics&author=HL+Wang&volume=11&publication_year=2005&pages=10-11&)
24. Xiu Ru Y, Bao-qin X, Long J. A double-blind comparative study of sodium valproate in treating of TD. *Journal of Clinical Psychological Medicine*. [Internet]. 2004 [citado 28 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://en.cnki.com.cn/Article\\_en/CJFDTotol-LCJS200402018.htm](https://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotol-LCJS200402018.htm)
25. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. En: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [citado 30 de noviembre de 2020]. p. CD004028.pub3. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004028.pub3>
26. Aliyev NA, Aliyev ZN. Valproate (depakine-chrono) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. marzo de 2008; 23(2): 109-14.
27. Bach DR, Korn CW, Vunder J, Bantel A. Effect of valproate and pregabalin on human anxiety-like behaviour in a randomised controlled trial. *Transl Psychiatry*. 16 de agosto de 2018; 8(1): 1-10.
28. Hollander E, Allen A, Lopez RP, Bienstock CA, Grossman R, Siever LJ, et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. marzo de 2001; 62(3): 199-203.
29. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. junio de 2003; 28(6): 1186-97.
30. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. marzo de 2005; 162(3): 621-4.
31. Simeon D, Baker B, Chaplin W, Braun A, Hollander E. An open-label trial of divalproex extended-release in the treatment of borderline personality disorder. *CNS Spectr*. junio de 2007; 12(6): 439-43.
32. Álvarez de Tomás I, Andi6n P6rez 6, Barral Picado C. Guía de práctica clínica sobre trastorno límite de la personalidad. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. En 2011. Disponible en: <https://consaludmental.org/publicaciones/GPCTrastornoLimitePersonalidad.pdf>
33. Bellino S, Bozzatello P, Rocca G, Bogetto F. Efficacy of omega-3 fatty acids in the treatment of borderline personality disorder: a study of the association with valproic acid. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. febrero de 2014; 28(2): 125-32.
34. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. mayo de 2002; 63(5): 442-6.
35. Blader JC, Schooler NR, Jensen PS, Pliszka SR, Kafantaris V. Adjunctive divalproex versus placebo for children with ADHD and aggression refractory to stimulant monotherapy. *Am J Psychiatry*. diciembre de 2009; 166(12): 1392-401.
36. Verrotti A, Moavero R, Panzarino G, Di Paolantonio C, Rizzo R, Curatolo P. The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents with Epilepsy-ADHD Comorbidity. *Clin Drug Investig*. enero de 2018; 38(1): 1-8.

37. Roncero C. Trastornos del control de impulsos y tratamiento con antiepilépticos. Actas Esp Psiquiatr. 2009;37(4):205-12.
38. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, et al. Divalproex sodium vs placebo

for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. marzo de 2010;35(4):990-8.



**MASTER, ESPECIALISTAS, EXPERTOS Y CURSOS  
CON RECONOCIMIENTO UNIVERSITARIO PARA BAREMOS PÚBLICOS**

**WWW.ESHE.ES**

**AHORA TU NOTA TIENE PREMIO**

**5%**

**DESCUENTO ADICIONAL  
PARA TI**

**+**

**DIPLOMA  
MENCIÓN DE HONOR**

\* BECA VÁLIDA PARA EDICIONES A PARTIR DEL 2021