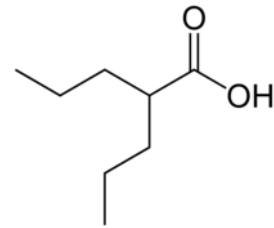


# BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 12

## ÁCIDO VALPROICO

(ÁCIDO 2-PROPILPENTANOICO)



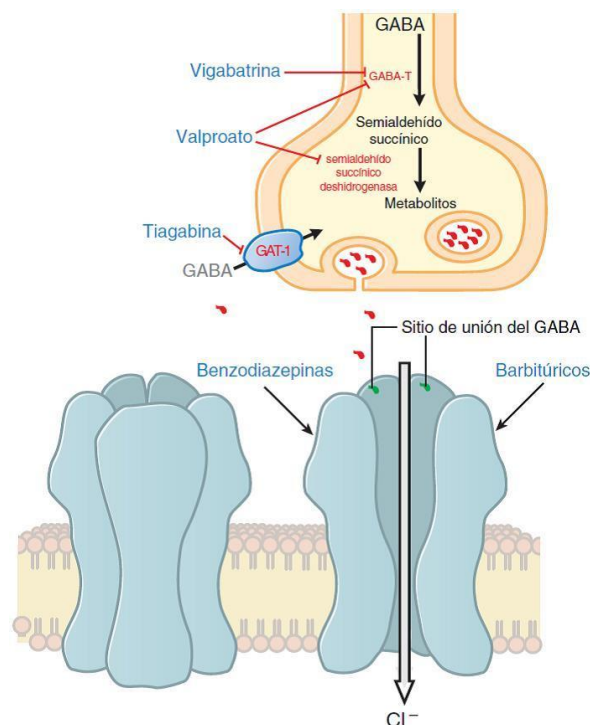
**AUTORES: LUCÍA RUBIO ORTOLÁ Y AARÓN PUPLÀ BARTOLL**

**REVISOR: MARÍA DOLORES BELLÉS MEDALL**

## GRUPO FARMACOLÓGICO: Antiepilépticos

**MECANISMO DE ACCIÓN (1,2):** el mecanismo de acción por el cual el ácido valproico (VPA) ejerce sus efectos en el tratamiento de la epilepsia no se conoce con totalidad, pero parece relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico). Existen diferentes hipótesis que podrían explicarla:

- Inhibidor de la enzima semialdehído succínico deshidrogenasa, por lo que aumenta la semialdehído succínico, que actúa como inhibidor de la transaminasa GABA, reduciendo en última instancia el metabolismo del GABA y por tanto aumentando la disponibilidad de dicho neurotransmisor.
- Actúa en la vía de la quinasa relacionada con la señal extracelular (ERK), produciendo un aumento del factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF)
- Inhibición de los canales de sodio dependientes del voltaje.
- Inhibidor indirecto no competitivo sobre la mioinosital-1-fosfato sintetasa, lo que produce finalmente una depleción de inositol.
- Regulación negativa de las proteínas de la proteína quinasa C (PKC) - $\alpha$  y - $\epsilon$ .
- Inhibidor directo no competitivo de la acil-CoA graso sintetasa de cadena larga microsomal cerebral.
- Inhibición de las histona deacetilasas (HDAC).
- Modulación de los canales de calcio.



### INDICACIONES TERAPÉUTICAS (3):

Epilepsias generalizadas o parciales:

- Generalizadas primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas.
- Parciales: con sintomatología elemental (comprendidas las formas Bravais-Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosensores, psicomotrices...).
- Parciales secundariamente generalizadas.
- Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut).

Tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar, cuando el litio está contraindicado o no se tolera.

### PRESENTACIONES DISPONIBLES:

- Administración perfusión intravenosa: ácido valproico polvo para solución inyectable de 400 mg.
- Administración oral: comprimidos de liberación sostenida de 500 y 300 mg, comprimidos gastrorresistentes de 500 y 200 mg y solución oral de 200 mg/mL.

### POSOLOGÍA SEGÚN FICHA TÉCNICA para las indicaciones terapéuticas autorizadas (3):

La dosis total diaria en cada paciente debe ser ajustada en función de la respuesta clínica, por lo que se recomienda ir aumentando la dosis en función de las necesidades del paciente cada 4 a 7 días desde el inicio del tratamiento.

Si se trata de un paciente en tratamiento con otros antiepilépticos, introducir progresivamente el VPA durante 2 a 8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 o 1/4 parte la dosis del antiepiléptico en uso, sobre todo cuando se trata de fenobarbital o fenitoína.

La posología media/día a administrar recomendada es:

- Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg.
- Adolescentes ( $\geq 12$  años) y adultos ( $\geq 18$  años): 20-30 mg/kg.
- Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años): 15-20 mg/kg.

### POSOLOGÍA para indicaciones *off label* (4,5):

- Profilaxis migraña dosis de 500 mg c/24h
- Estatus epiléptico: Dosis de carga, 20 a 30 mg/kg IV infundida a 6 mg/kg/min, seguida de infusión continua de 1 a 3 mg/kg/h.

### REACCIONES ADVERSAS (3):

- Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) son: anemia, trombocitopenia, trastornos extrapiramidales, estupor, somnolencia, convulsiones, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos), sordera, vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea (aparece frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del

tratamiento y desaparece normalmente después de unos pocos días, sin interrumpir el tratamiento), incontinencia urinaria, enfermedades de las uñas y del lecho ungueal, hipersensibilidad, alopecia transitoria, hiponatremia, aumento de peso, hemorragia, lesión hepática, dismenorrea, estado de confusión, alucinaciones, agresividad, agitación y trastornos de la atención.

- El perfil de seguridad en la población pediátrica es comparable al de los adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Existe un riesgo particular de daño hepático severo en bebés y niños pequeños, especialmente menores de 3 años. Los niños pequeños también corren un riesgo especial de pancreatitis. Estos riesgos disminuyen con la edad. Los trastornos psiquiátricos como la agresión, la agitación, la alteración de la atención, el comportamiento anormal, la hiperactividad psicomotora y los trastornos del aprendizaje se observan principalmente en la población pediátrica.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS (3,4):**

- BIODISPONIBILIDAD (F): 70-90%, depende de la forma farmacéutica. VPA liberación sostenida F=70%
- DISTRIBUCIÓN: Volumen de distribución de 0.13-0.19 L/Kg. Elevada unión a proteínas plasmáticas: 71-93%
- METABOLISMO: La principal vía de biotransformación es la glucuronización (~40%) principalmente por UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7 y beta-oxidación.
- ELIMINACIÓN: Aclaramiento renal mayoritario. Semivida plasmática (t<sub>1/2</sub>) 12-16 h en adultos y 8-13 h en niños. Neonatos y lactantes de hasta 2 meses: 1-67 h (elevada variabilidad).

Es un potente inhibidor de la glucuronidación por UGT2B7, por lo que va a interactuar de forma clínicamente significativa con lamotrigina (6).

#### **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL (7):**

Modelo monocompartimental

- $K_a: 1.2 \text{ h}^{-1}$
- $V_d: 0.2 \text{ L/kg}$
- $Cl = 0.004 \times TBW \times \text{Dosis VPA}^{0.304} \times 1.363 \text{ CBZ} \times 1.541 \text{ PHT} \times 1.397 \text{ PB}$ 
  - TBW: peso corporal total (kg)
  - CBZ: tratamiento concomitante con carbamazepina (si: 1; no: 0)
  - PHT: tratamiento concomitante con fenitoína (si: 1; no: 0)
  - PB: tratamiento concomitante con fenobarbital (si: 1; no: 0)

### **MOTIVOS DE MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA (TDM)**

- Disponibilidad de una técnica analítica.
- Buena correlación entre concentración sérica y respuesta/toxicidad
- Evidencia de puntos de corte de concentraciones asociados a respuesta/toxicidad.

### **PACIENTE CANDIDATO A TDM**

Debido a la elevada variabilidad intra e interindividual en su comportamiento farmacocinético en todos los pacientes en tratamiento con VPA debe realizarse el ajuste posológico guiado por las concentraciones séricas.

Se recomienda la determinación del VPA total y el VPA libre en pacientes con:

- Pacientes con hipoalbuminemia ( $\text{alb} < 3,5 \text{ g/dL}$ )
- Pacientes en tratamiento concomitante con fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas.

Las **condiciones de monitorización** son:

- Tras 2-3 días de tratamiento.
- Concentración **pre-dosis** ( $C_{\text{min}}$ ) o concentración en estado estacionario ( $C_{\text{ss}}$ ) cuando se administra en perfusión IV continua.

El intervalo terapéutico definido es: (8)

- Para el valproico total: 50-100  $\mu\text{g/mL}$
- Para el valproico libre: 5-10  $\mu\text{g/mL}$ .

### **TÉCNICA ANALÍTICA (9)**

- Inmunoensayo turbidimétrico
- Matriz para valproico total: suero
- Matriz para valproico libre: líquido de ultrafiltración de suero

## CASO CLÍNICO:

# MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE ÁCIDO VALPROICO EN PACIENTE CRÍTICO HIPOALBUMINÉMICO

Presentamos un caso clínico de un paciente hipoalbuminémico y con crisis mioclónicas focales de miembro superior izquierdo que inicia tratamiento con VPA en perfusión continua. Se realiza monitorización farmacocinética de las concentraciones de VPA total y de VPA libre para ajuste posológico.

### EL PACIENTE

Varón 60 años

Peso 120 kg

Talla 170 cm

Antecedentes:

NO RAM

Bebedor 1-4 cervezas diarias

Miocardopatía dilatada con FEVI disminuida

Enfermedad Renal Crónica estadio III

Cirugía por Ulcus Bulbar

Tratamiento habitual:

Olmesartán 10 mg cada 24h

Bisoprolol 5 mg cada 24h

Atorvastatina 30 mg cada 24h

Torasemida 10 mg cada 24 h

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 60 años, sin alergias/intolerancias conocidas, bebedor de 1-4 cervezas diarias. Como antecedentes médicos de interés destacan: miocardopatía dilatada con función ventricular disminuida y Enfermedad Renal Crónica (ERC) estadio III controlada por nefrología hasta 2014 y como antecedentes quirúrgicos, cirugía de ulcus bulbar en 2003. Tras esta cirugía, el paciente presenta shock hemorrágico, síndrome de dificultad respiratoria aguda y shock séptico con fallo multiorgánico, llegando a precisar terapia de reemplazo renal continua.

El 10/05/2024 acude a urgencias tras episodio de caída con pérdida de consciencia en el domicilio con síntomas de desorientación y fiebre.

A la exploración el paciente presenta mal estado general, con auscultación cardíaca y pulmonar normal, dolor a la palpación del hemiabdomen superior izquierdo, sin edemas en miembros inferiores, presión arterial 169/88 mmHg, temperatura timpánica de 39,1°C, saturación O<sub>2</sub> 96%, FC 95 lpm (latidos por minuto), creatinina 1,77 mg/dL, FG CKD-EPI 40,58 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, urea 54 mg/dL, GGT 104 UI/L, NT-proBNP 1.526 pg/ml, procalcitonina 0,97 ng/ml, PCR 259 mg/L, dímero D 1.501 ng/ml, neutrofilia de 9.400/mcL, linfopenia 600 /mcL y hematuria.

Se descarta patología abdominal aguda tras TC abdominopélvico con contraste y tromboembolismo pulmonar por Angio-TC de arterias pulmonares.

En cuanto a la exploración neurológica, el paciente no presenta rigidez de nuca ni focalidad aparente motora o sensitiva pero permanece desorientado.

Se realiza punción lumbar obteniendo elevación del ácido láctico y PCR positiva para *Listeria monocytogenes*, que en el cultivo posterior es sensible a ampicilina. En el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) se observa un aspecto ligeramente turbio con glucosa: 138 mg/dL, proteínas: 333 mg/dL, leucocitos: 903/mcL y hematíes < 2000/mcL.

Inicia tratamiento antibiótico con ceftriaxona y ampicilina, así como tratamiento antiepiléptico con VPA, levetiracetam y lacosamida.

## **DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA PARA DETERMINACIÓN VPA LIBRE:**

La técnica analítica empleada para la determinación de VPA fue un inmunoensayo de inhibición turbidimétrica potenciada por partículas en autoanalizador Alinity® (Abbott®). La técnica analítica tiene un intervalo de determinación de concentración entre 12.5 µg/mL a 150 µg/mL. Debido a que las concentraciones de VPA libres son, presumiblemente, inferiores a 12.5 µg/mL, en nuestra Unidad de Farmacocinética Clínica se ha realizado el estudio de precisión, linealidad y exactitud para concentraciones inferiores a 12.5 µg/mL (tablas 1,2, 3 y 4).

La concentración sérica de VPA total se determinó a partir de muestras de sangre extraídas en tubo rojo seco y centrifugado 7 minutos a 5300 rpm para obtener el suero. Para determinar la fracción libre, dicho suero fue ultrafiltrado con filtros Millipore® durante 25 minutos a 3700 rpm a temperatura ambiente.

**Tabla 1.** Precisión intradía. Coeficiente de variación (CV) de cada concentración tras la determinación por triplicado. Se toman como válidos valores de CV iguales o menores que 10%. Se preparan diluciones diferentes para cada día porque lo que se pretende valorar es la precisión de un mismo valor durante el mismo día.

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	CV (%) Solución A Día 1	CV (%) Solución B Día 2	CV (%) Solución C Día 3
12,5	4,64	2,58	0,82
10,0	0,00	3,00	3,45
5,0	2,04	3,40	2,33
2,5	3,03	6,06	2,37

**Tabla 2.** Precisión interdía. Coeficiente de variación tras determinaciones de la misma solución durante 3 días consecutivos. Se toman como válidos valores de CV iguales o menores que 10%. Las determinaciones se obtienen de la misma dilución para valorar la precisión de un mismo valor en días diferentes.

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	CV (%) en los días 1, 2 y 3 Solución D
12,5	4,75
10,0	5,17
5,0	1,14
2,5	4,53

La linealidad se evaluó mediante la elaboración de rectas de regresión con los datos de concentración obtenidos en el estudio de precisión intradía. Utilizando la media de las concentraciones obtenidas experimentalmente para cada una de las cuatro diluciones realizadas en el estudio intradía, se realiza una recta ( $y = mx + b$ ) para valorar el grado de linealidad en las determinaciones en el intervalo de concentraciones de 12,5 mg/L a 2,5 mg/L. Se toman, como válidas, rectas con un coeficiente de regresión ( $R^2$ ) mayor o igual a 0,98.

**Tabla 3.** Evaluación de la linealidad. Se calcula el coeficiente de correlación de la media de las cuatro concentraciones obtenidas para cada una de las cuatro diluciones realizadas en cada día.

	Solución A Día 1	Solución B Día 2	Solución C Día 3
$R^2$	0,9986	0,9913	0,9915

La exactitud se expresa como la diferencia entre la concentración determinada y la concentración teórica en tanto por cien y se adopta un criterio de aceptación que sea menor o igual a 15%. Se calculó la media de tres determinaciones para cada concentración conocida. Debido a que el ácido valproico sufre un desplazamiento de volumen tras la



reconstitución, y esto puede resultar en la obtención de concentraciones sesgadas para el cálculo de la exactitud, no se realizaron las diluciones a partir de viales sino que se realizó a partir de los calibradores de ácido valproico de Alinity®.

**Tabla 4.** Evaluación de la exactitud.

Concentración teórica (Ct) (µg/mL)	Concentración experimental (Cexp) (µg/mL)	Exactitud (Cexp-Ct)/Ct
11,5	10,0	-13,0
5,75	6,4	11,3
3,83	3,9	1,82
2,30	2,6	13,0

## MÉTODO SOAP: monitorización farmacocinética de VPA.

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Paciente con meningitis por <i>Listeria monocytogenes</i> que presenta mioclonías refractarias al tratamiento con 3 FAEs	Optimización del régimen posológico de VPA mediante la monitorización farmacocinética en C <sub>ss</sub>

### Subjetivo

El paciente presenta somnolencia, desorientación e inestabilidad.

### Objetivo

Confirmación microbiológica el 10/05/24 de presencia de *Listeria monocytogenes* en LCR y hemocultivo.

La inestabilidad del paciente condiciona su entrada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del centro, en la que presenta deterioro neurológico desde una puntuación en la Escala de Glasgow de 14 hasta 8 puntos, precisando intubación oro-traqueal, ventilación mecánica y sedoanalgesia con propofol y fentanilo.

### Análisis

El 13/05/2024, aparición de crisis epilépticas focales en miembro superior izquierdo que requieren el inicio de tratamiento con levetiracetam 1500 mg c/12h y VPA (perfusión intravenosa en bolo de 1600 mg seguida de una perfusión continua de 2400 mg). El

14/05/2024 se inicia también tratamiento con lacosamida con dosis de carga de 200 mg seguido de 100 mg cada 12 horas.

## **Plan**

Con el objetivo de conseguir alcanzar un efecto antiepiléptico óptimo y evitar reacciones adversas debidas a una sobreexposición a VPA, se realizó monitorización farmacocinética de la C<sub>ss</sub> de VPA total (C<sub>ssT</sub>) y libre (C<sub>ssL</sub>). Se valoró conjuntamente los resultados clínicos obtenidos, la situación analítica del paciente (albúmina, función renal, trombopenia, etc) y la administración concomitante de fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas.

## **Seguimiento**

El día 13/05 el paciente ingresa en UCI tras los hallazgos de urgencias e inicia pauta de valproico (bolo de 1.600 mg seguido de perfusión continua de 2.400 mg cada 24 horas) así como levetiracetam 1.500 mg c/12h.

El día 14/05, (día +1) ante presencia de crisis focales en MSI se añade lacosamida (bolo de 200 mg seguido de 100 mg c/12h). Posteriormente ante ausencia de mejoría se induce coma barbitúrico. Se mantienen los tres FAEs previos. En tratamiento analgésico con fentanilo.

El día 15/05 (día +2) se realiza la monitorización farmacocinética de VPA y se obtiene una C<sub>ssT</sub> de 41,6 µg/mL. El paciente presentaba hipoalbuminemia (albúmina=2,67 g/dL), por lo que la Unidad de Farmacocinética decide determinar VPA libre, obteniendo una C<sub>ssL</sub>=14 µg/mL. En este punto, el % de unión de VPA a la albúmina fue de 66,3%, por lo que se recomienda realizar un descenso de dosis a 2000 mg (16,5 mg/kg) en perfusión continua cada 24h y repetir el control farmacocinético en 24 horas.

Dado que el VPA es un medicamento peligroso clase 3, todas las dosis se prepararon en el servicio de farmacia en cabina de flujo laminar vertical, con control de calidad mediante espectroscopia UV/Vis (Druglog®).

En la segunda monitorización (día +3), se obtiene una C<sub>ssT</sub>=37,3 µg/mL, C<sub>ssL</sub>=13,5 µg/mL y un % de unión de VPA a la albúmina de 64,0%, con el valor de albúmina mantenido respecto al día anterior; por lo que se recomienda descender la dosis a 1.500 (12,5 mg/kg) mg en perfusión continua cada 24h y repetir la monitorización al día siguiente.

Tras la tercera monitorización (día +4), se obtiene una C<sub>ssT</sub>=18,2 µg/mL y C<sub>ssL</sub>=8,5 µg/mL, con un % de unión del VPA a la albúmina del 53,3% (albúmina sérica= 2,91 g/dL). Dado que la concentración sérica libre se encuentra dentro del intervalo terapéutico, se recomienda mantener dosis y repetir monitorización farmacocinética en 3 días. Ante ausencia de crisis se suspende la sedación con barbitúricos y se deja analgesia con fentanilo.

La concentración sérica en el día +7 de tratamiento fue de  $C_{ssT}=10 \mu\text{g/mL}$  y  $C_{ssL}=5,8 \mu\text{g/mL}$ , una unión de VPA a albúmina del 42,0% y un valor de albúmina de 2,67 g/dL; recomendando mantener dosis y repetir control farmacocinético en 2 días para comprobar que la exposición al fármaco se mantiene dentro del intervalo terapéutico.

Por último, la quinta monitorización (día +9) de tratamiento  $C_{ssT}=2,2 \mu\text{g/mL}$  y  $C_{ssL}$ =indetectable y valor de albúmina de 2,43 g/dL. Este descenso repentino de  $C_{ss}$  se debe al inicio de tratamiento con meropenem el día 21/05/24. Ante la interacción clínicamente relevante entre VPA-Meropenem (9, 10) se suspende el VPA y se mantiene tratamiento con levetiracetam y lacosamida.

Adicionalmente, el 16/05 se monitorizó levetiracetam con pauta oral de 1.500 mg c/12h y se obtuvieron  $C_{min}$  terapéuticas de 22,49  $\mu\text{g/mL}$  (intervalo terapéutico: 12-46  $\mu\text{g/mL}$ ). Se mantuvo la misma dosis durante el ingreso en UCI.

Cabe destacar que durante el tratamiento con VPA, el paciente recibió de forma concomitante otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (UPP), principalmente albúmina, por lo que estos fármacos podrían haber desplazado la unión del VPA a albúmina, haciendo que se elevará la fracción de valproico libre en sangre. Los fármacos que recibió el paciente, con elevada UPP se registran en la tabla 5.

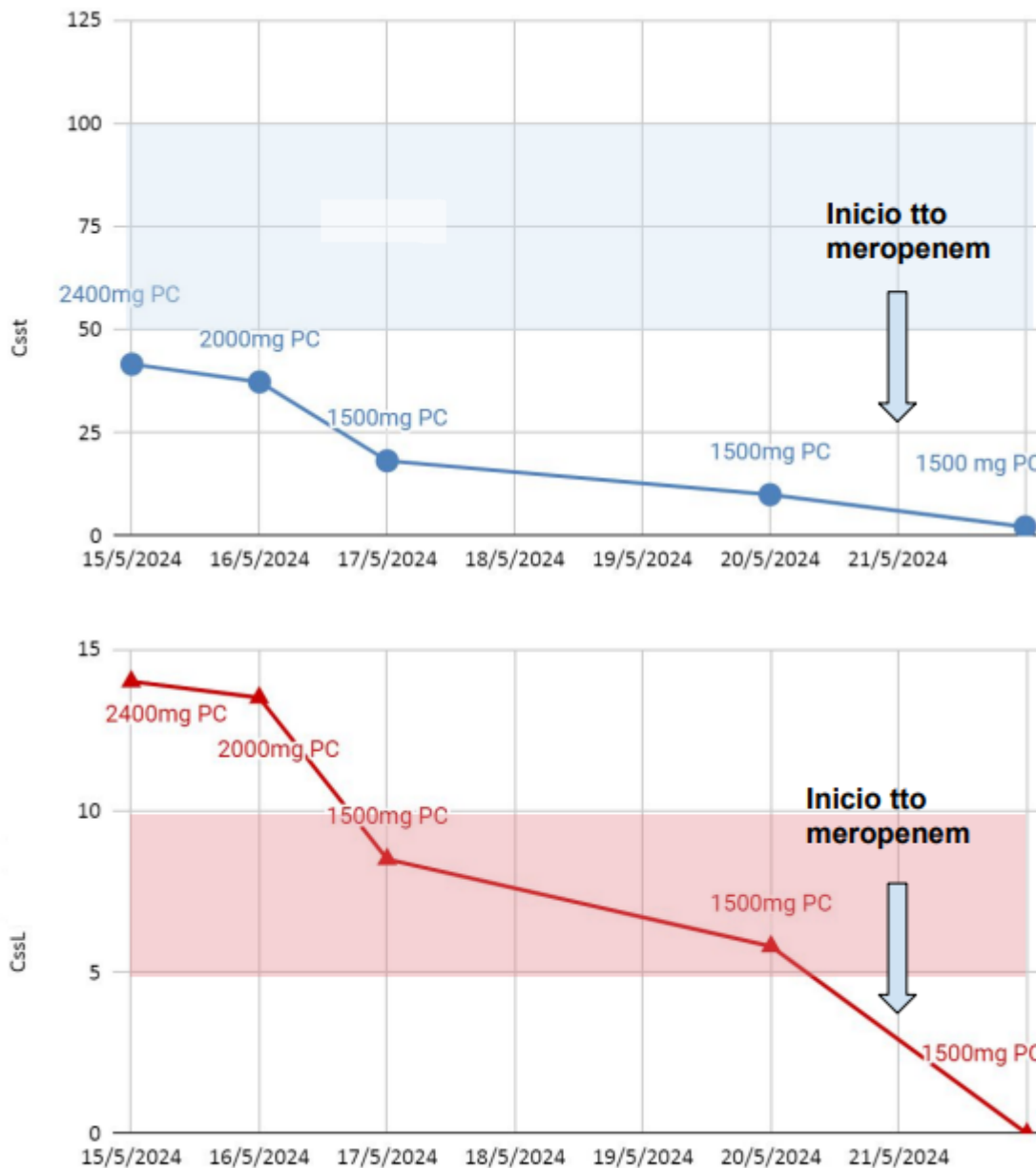
**Tabla 5.** Fármacos con elevada UPP que se administraron de forma concomitante (11)

Fármaco	UPP (%)
Propofol	95-99
Pentotal	80
Amiodarona	96
Omeprazol	95
Fentanilo	80-85

En la siguiente tabla se detallan otros aspectos analíticos de interés que fueron evaluados para la realización de las recomendaciones farmacocinéticas:

**Tabla 6.** Aspectos analíticos de interés y monitorización farmacocinética. ID: indetectable.

Fecha	Dosis diaria (mg)	$C_{ssT}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{ssL}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	% Unión a albúmina	Cr (mg/L)	FG (mL/min/sup)	Albúmina (g/dL)	Plaquetas (/ $\mu\text{L}$ )
15/05	2.400	41,60	14,00	66,3	1,67	43,53	2,67	246.000
16/06	2.000	37,30	13,50	64,0	1,63	44,80	2,67	277.000
17/05	1.500	18,20	8,50	53,3	1,54	48,00	2,91	327.000
20/05	1.500	10,00	5,80	42,0	1,37	55,00	2,67	362.000
22/05	1.500	2,20	ID	----	1,54	48,00	2,53	364.000



**Gráfica 1.** Evolución de las  $Css_T$  ( $\mu\text{g/mL}$ , color azul) y  $Css_L$  ( $\mu\text{g/mL}$ , color rojo) en las diferentes monitorizaciones farmacocinéticas. Las áreas sombreadas en cada color se corresponden con el intervalo terapéutico recomendado para el tratamiento de la epilepsia.

## DISCUSIÓN

La monitorización farmacocinética de VPA es una herramienta imprescindible para la individualización posológica del fármaco, hecho que cobra especial relevancia en pacientes críticos, con múltiple medicación concomitante y/o hipoalbuminemia.

El caso clínico presentado muestra cómo la monitorización de VPA libre en pacientes críticos y con hipoalbuminemia es esencial para dirigir correctamente el tratamiento, ya que considerando solo la  $C_{ss}$  total, la recomendación farmacocinética hubiera sido de aumentar dosis. Tras primera monitorización, ya se observa el comportamiento no lineal en la distribución del VPA, con saturación en la unión a proteínas plasmáticas. La fracción libre del fármaco representa más de un 30% de la  $C_{ss}$  total.

La diferencia para valorar la exposición entre determinar la concentración sérica libre o la total, ha sido reflejado numerosas veces en la literatura. Es por esto que algunos autores han diseñado ecuaciones que permiten calcular una fracción libre teórica en aquellos servicios de farmacocinética que no tengan la técnica disponible. En la tabla 7 se puede apreciar las diferencias entre la  $C_{ssL}$  obtenida de forma experimental y la calculada mediante las ecuaciones propuestas por Conde, Doré, Parent y Hermida (12). Como se puede observar, estas ecuaciones, pese a que permiten realizar una aproximación, en algunos casos pueden no resultar útiles.

Se puede ver como las diferentes ecuaciones empíricas, en este caso, infraestiman las concentraciones reales medidas de valproico libre, y sobre todo esta infraestimación es más relevante a medida que las concentraciones disminuyen. El paciente tenía pautada mucha medicación concomitante con una elevada unión a proteínas, que pudieron causar un desplazamiento del valproico a la ya de por sí disminuida concentración de albúmina en sangre y por ello producir un aumento aún más elevado de  $C_{ssL}$  en sangre.

**Tabla 7.** Comparación entre la  $C_p$  libre obtenida de forma experimental y la calculada en función de la concentración de albúmina mediante las ecuaciones propuestas por Conde, Doré, Parent y Hermida.

Fecha	Cr (mg/dL)	FG (ml/min /sup)	Alb (g/dL)	Experimental		Conde	Doré	Parent	Hermida
				$C_p$ total ( $\mu$ g/mL)	$C_p$ libre ( $\mu$ g/mL)	$C_p$ libre teórica ( $\mu$ g/mL)	$C_p$ libre teórica ( $\mu$ g/mL)	$C_p$ libre teórica ( $\mu$ g/mL)	$C_p$ libre teórica ( $\mu$ g/mL)
15/05	1,67	43,5	2,67	41,6	14,0	11,35	12,53	7,41	8,36
16/06	1,63	44,8	2,67	37,3	13,5	9,98	10,90	6,64	7,49
17/05	1,54	48,0	2,91	18,2	8,5	2,78	2,49	2,71	2,94
20/05	1,37	55,0	2,67	10,0	5,8	1,38	1,09	1,78	2,01
22/05	1,54	48,0	2,53	2,2	0,0	--	--	--	--

Además, cabe destacar la importancia de la interacción entre antibióticos carbapenémicos y VPA. Esta interacción es clínicamente relevante debido a la reducción rápida y brusca de las concentraciones séricas de VPA, hecho que se ha observado en este paciente. En estos casos, no debe realizarse seguimiento farmacocinético, sino que se debe suspender uno de los dos fármacos implicados en esta interacción (9,10).

## CONCLUSIONES

- La monitorización farmacocinética de las concentraciones séricas de ácido valproico es una estrategia indispensable para garantizar la máxima efectividad y seguridad del tratamiento.
- La determinación de la fracción libre de ácido valproico resulta esencial para el ajuste posológico en pacientes con alteraciones analíticas, especialmente con hipoalbuminemia, y con tratamiento concomitante con fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas. En estos casos, el comportamiento farmacocinético del ácido valproico es no lineal en su distribución.
- Las ecuaciones propuestas para la determinación de valproico libre, aunque son útiles, en ciertas ocasiones de hipoalbuminemia severa y en las que además la albúmina está saturada por el tratamiento concomitante, pueden infraestimar la concentración de valproico libre, por lo que en este tipo de pacientes es necesario obtener la fracción libre de forma experimental siempre que sea posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Base de datos Drugbank [Internet]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00313> consultado el 15/11/2024.
2. Rahman M, Awosika AO, Nguyen H. Ácido valproico. [Actualizado el 19 de marzo de 2024]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 ene-. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/translate/google/books/NBK559112/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=es&\\_x\\_tr\\_hl=es&\\_x\\_tr\\_pto=rq](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/translate/google/books/NBK559112/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=rq)
3. CIMA. Ficha técnica ácido valproico Altan 400 mg polvo para solución inyectable EFG [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68033/FichaTecnica\\_68033.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68033/FichaTecnica_68033.html)
4. Drug Result Page - Respuestas rápidas - Pharmacokinetics - Pharmacokinetics [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/ACg68D/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/543843/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Valproate%20Sodium&fromInterSaltBase=true#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/ACg68D/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/543843/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Valproate%20Sodium&fromInterSaltBase=true#)

5. Aguilar-Shea AL, Casanova-Peña I, Porta-Etessam J. Tratamiento preventivo de la migraña. *Semergen*. 2008; 34(7):336–340. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1138-3593\(08\)72336-0](https://doi.org/10.1016/s1138-3593(08)72336-0)
6. CIMA. Ficha técnica Lamotrigina Sandoz comprimidos dispersables/masticables EFG [Internet]. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67152/67152\\_ft.pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67152/67152_ft.pdf)
7. Blanco-Serrano B, Otero MJ, Santos-Buelga D, García-Sánchez MJ, Serrano J, Domínguez-Gil A. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data. *Biopharm Drug Dispos*. 1999 Jul;20(5):233-40. doi: 10.1002/(sici)1099-081x(199907)20:5<233::aid-bdd179>3.0.co;2-5. PMID: 10594867.
8. Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo MV, Farre MR, García B, Marqués R, Mas P, Porta B, Outeda M, Soy D; Grupo PK-gen de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs. *Farm Hosp*. 2011 Nov-Dec;35(6):326-39. English, Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2010.10.005. Epub 2011 May 13. PMID: 21570885.
9. Hernández-Ramos JA, Caro-Telle JM, Bruni-Montero MÁ, Canales-Siguero D, Ferrari-Piquero JM. Interaction between valproic acid and meropenem or ertapenem in patients with epilepsy: clinical relevance and results from pharmaceutical intervention. *Farm Hosp*. 2021 Sep 28;45(6):335-339. English. PMID: 34806574.
10. CIMA. Ficha técnica meropenem Kern 1g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/76308/FichaTecnica\\_76308.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/76308/FichaTecnica_76308.html)
11. Base de datos Pubchem [Internet]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> Consultado 15/11/2024.
12. García-Trevijano-Cabetas M, Poveda-Escolar A, Cordero-Guijarro A, Salcedo-Mingoarranz AL, Peña-Cabia S, García-Díaz B. Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica. *Farm Hosp* 2022; 46(2):80–83. <https://doi.org/10.7399/fh.11774>.