

Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica



Actividad 4

Farmacocinética del ácido valproico (VPA)

Formas del ácido valproico

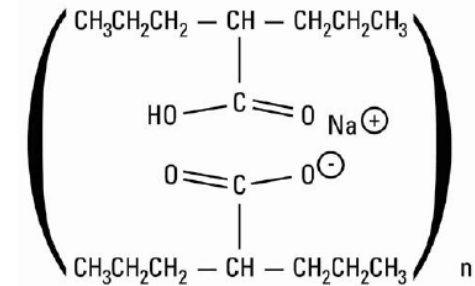
- Valproato sódico: preparado más utilizado y con el que hay más experiencia
- Divalproex sódico: mezcla de valproato sódico y ácido valproico.
- Valpromida: profármaco del ácido valproico.

Todas producen ácido valproico que la forma que se mide en los fluidos biológicos.

Valproato sódico

- Comprimidos gastrorresistentes
 - 200 mg y 500 mg (Depakine[®])
 - No se disuelven en el medio ácido del estómago
 - La cubierta se disuelve en el medio básico del ID liberando el VPA
 - Diseñado para reducir los efectos GI del VPA minimizando el contacto entre el fármaco y el estómago
- Solución
 - Fr. 200 mg/ml
- Inyectable
 - Vial 400 mg (Depakine[®], Acido valproico genérico)

Divalproex sódico



- Comprimidos de liberación sostenida
 - 300 mg y 500 mg (Depakine crono[®])

	300 mg	500 mg
• Acido valproico, sal sódica	200 mg	333 mg
• Acido valproico	87 mg	145 mg

- Produce una oscilación menor en las concentraciones plasmáticas y permite una sola administración al día. Al evitar los picos plasmáticos, que se asocian a toxicidad, la incidencia de efectos adversos podría ser menor.

Valpromida

- Derivado amídico del VPA
- Profármaco del VPA: se metaboliza rápida y completamente a VPA en hígado
- Comprimidos gastrorresistentes 300 mg (Depamide[®])

Diferencias en sólidos orales

- Depakine[®]
 - Comprimidos entéricos 200 y 500 mg
 - Valproato sódico
 - $F=0,95$
 - Administración múltiple
 - Mas fluctuaciones C_p
- Depakine crono[®]
 - Comprimidos liberación sostenida (SR) 300 y 500 mg
 - Divalproex sodico
 - $F=0,87$
 - Admon única diaria
 - Menos fluctuaciones C_p

Depakine → Depakine crono. Aumentar la dosis de crono en un 15% (14-20%)

Absorción

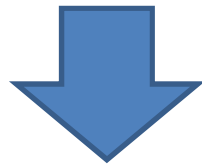
- VPA se absorbe rápidamente y prácticamente de manera completa por vía oral con una biodisponibilidad cercana al 100%.
- La administración de VPA junto con comida retrasa ligeramente el tiempo de absorción.
- La administración rectal de VPA también es posible con una absorción prácticamente completa

T_{máx}

- Tras administración oral se alcanza la concentración plasmática máxima en función de la forma farmacéutica
 - Solución: 1-2h
 - Comprimidos entéricos: 3-6h
 - Comprimidos liberación sostenida: 10-12h

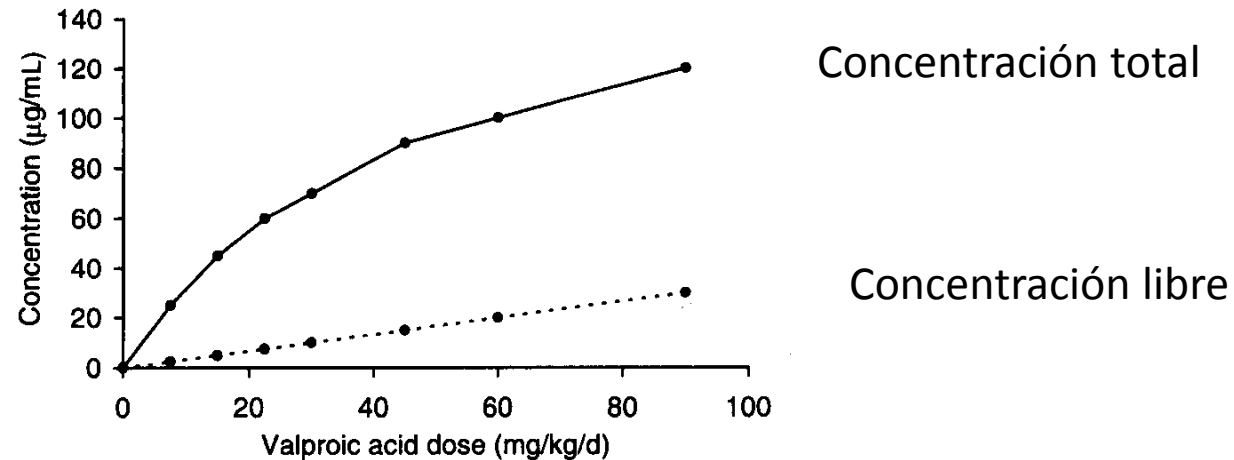
Distribución

- Unión del 95% a la albúmina a concentraciones de 50 mg/ml
- Unión del 85% a la albúmina a concentraciones de 100 mg/dl



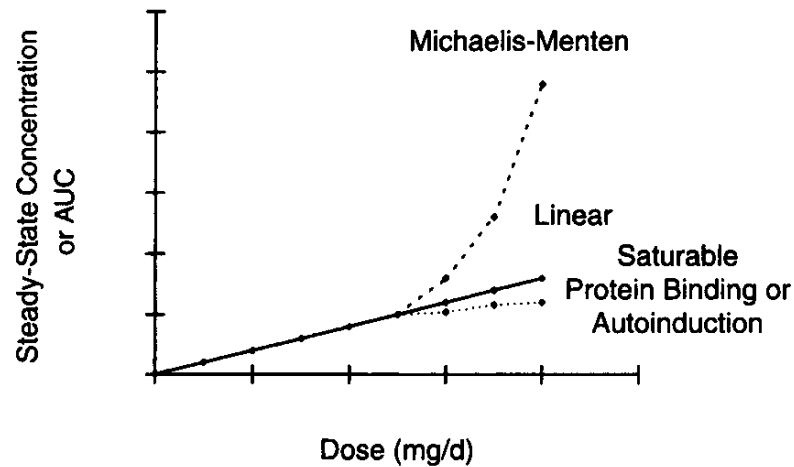
Cinética dosis dependiente decreciente (DDD)

Farmacocinética no lineal



- Cuando se incrementa la dosis la concentración incrementa menos de lo esperado. Al doblar la dosis la concentración total aumenta entre 1,6 y 1,9 veces, aunque la fracción libre aumenta el doble.

Unión a PP del valproico



- Alta unión a PP: 90-95%
- Saturable dentro del intervalo terapéutico
 - Aumenta la fracción libre del fármaco a altas concentraciones

Factores que alteran la unión a PP del valproico

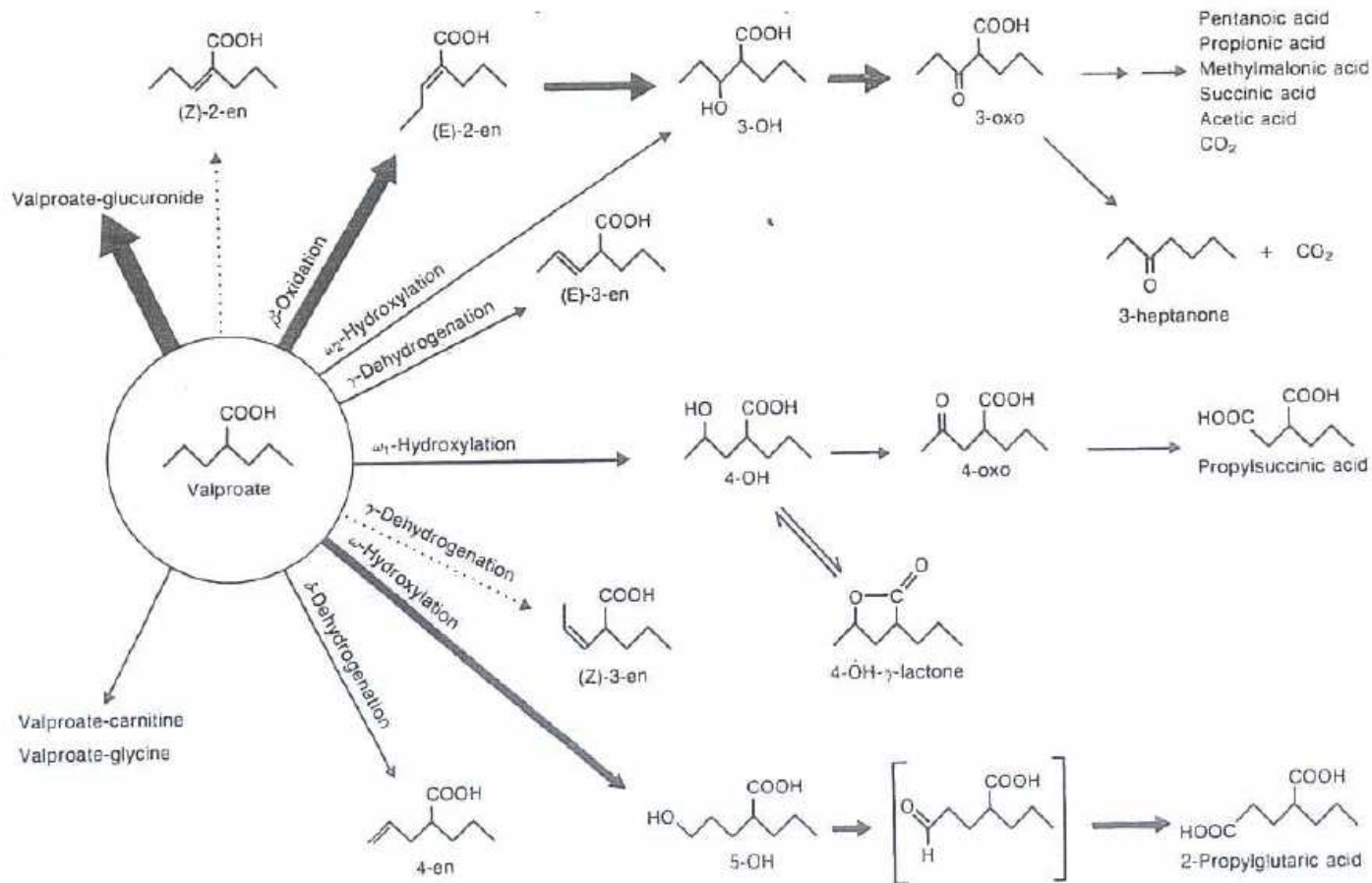
Hipoalbuminemia	Desplazamiento por compuestos endógenos	Desplazamiento por compuestos exógenos
Enfermedad hepática Síndrome nefrótico Embarazo Fibrosis quística Quemados Trauma Desnutrición Anciano	Hiperbilirrubinemia Ictericia Enfermedad hepática Insuficiencia renal	Warfarina Fenitoína Aspirina > 2g/día AINEs con alta unión a la albúmina

Se produce un aumento de la fracción libre de ácido valproico
Puede haber toxicidad cuando la conc. sérica > 75 mcg/ml

Metabolismo

- Hepático por glucuronoconjugación (40%), betaoxidación (30%), alfa-hidroxilación
- Glucuronoconjugación
 - UGT1A6
 - UGT1A9
 - UGT2B7

Metabolismo del valproico



Fármacos según su coeficiente de extracción hepático E

- Bajo E
 - Antiepilépticos
 - Carbamazepina
 - Ac. Valproico
 - Fenobarbital
 - Fenitoína
 - Teofilina
 - Antiarrítmicos
 - Procainamida
 - Quinidina
 - Disopiramida
- Alto E
 - Lidocaína
 - Propranolol
 - Pentazocina
 - Verapamilo
 - Nitroglicerina
 - Propoxifeno
 - Morfina

Coeficiente de extracción hepático (E)

Aclaramiento
intrínseco

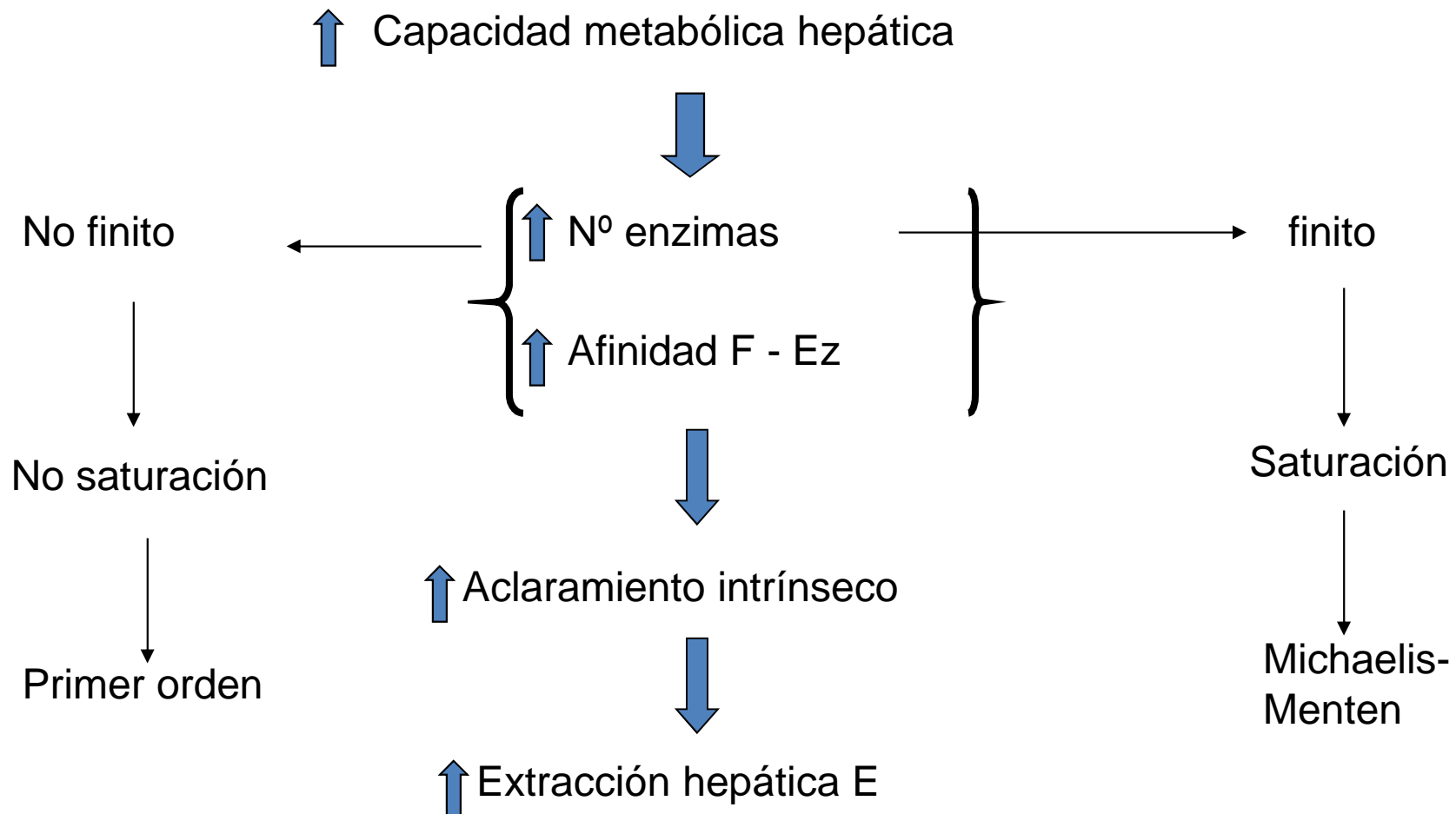
Depende de tres variables

$$E = \frac{Cl_{int} * F_L}{Q + Cl_{int} * F_L}$$

Flujo sanguíneo
hepático

Fracción libre

Aclaramiento intrínseco Clint



Fracción libre FL

$$F_L = \frac{\text{Concentracion libre}}{\text{Concentracion unida} + \text{Concentracion libre}} = \frac{\text{Concentracion libre}}{\text{Concentracion total}}$$

Fármacos de baja extracción hepática (F.B.E)

- E bajo ($<0,1$)
- Bajo Clint
- $Cl_h < Q$
- Factor limitante: Clint

Aclaramiento Hepático Clh

$$Clh = Q * E$$



Flujo hepático

Coeficiente extracción

Aclaramiento fármacos de baja extracción hepática FBE

$$Cl = Q * E = Q * \frac{Cl_{int} * F_L}{Q + Cl_{int} * F_L}$$

Fármacos de baja extracción: $Q > Cl_{int}$ y $Cl_{int} * F_L$ puede desaparecer del denominador

$$Cl = \cancel{Q} * \frac{Cl_{int} * F_L}{\cancel{Q}} = Cl_{int} * F_L$$

Cambios en el aclaramiento del ácido valproico

		Q		F_L		C_{int}	
	Fórmula	↑	↓	↑	↓	↑	↓
FBE	$Cl = Cl_{int} * F_L$	↔	↔	↑	↓	↑	↓

Cambios en C_{ss} de acido valproico

		Q		F_L		C_{int}	
	Fórmula	↑	↓	↑	↓	↑	↓
FBE	$C_{ss} = \frac{f_{abs} * D / \tau}{Cl_{int} * F_L}$	↔	↔	↓	↑	↓	↑

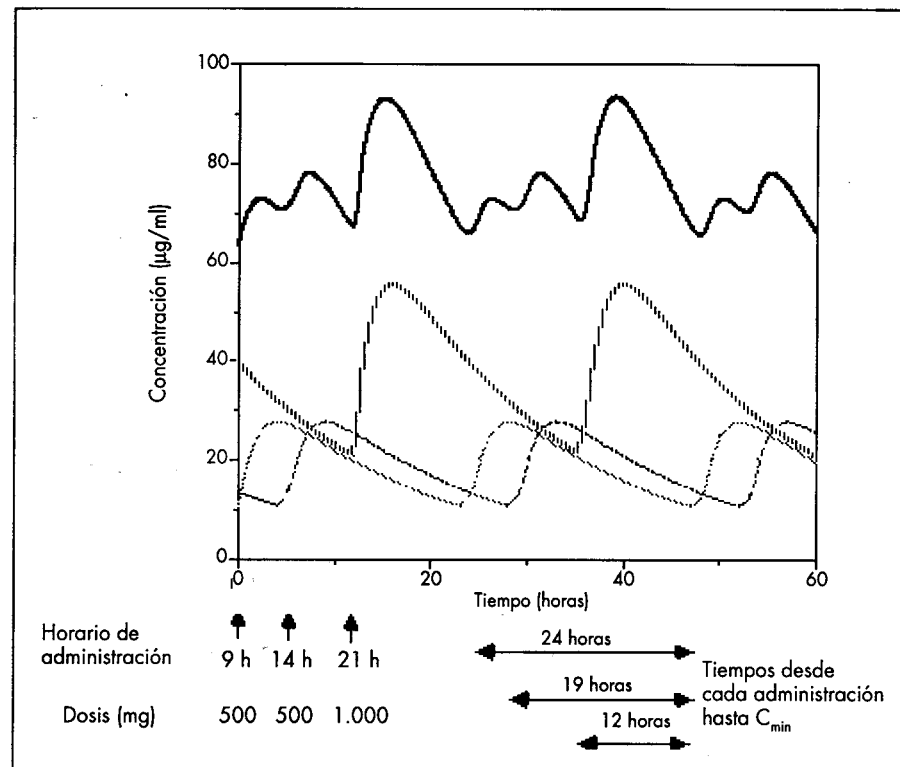
Ejemplo: Si aumenta la fracción libre la concentración disminuye la total

Concentraciones plasmáticas

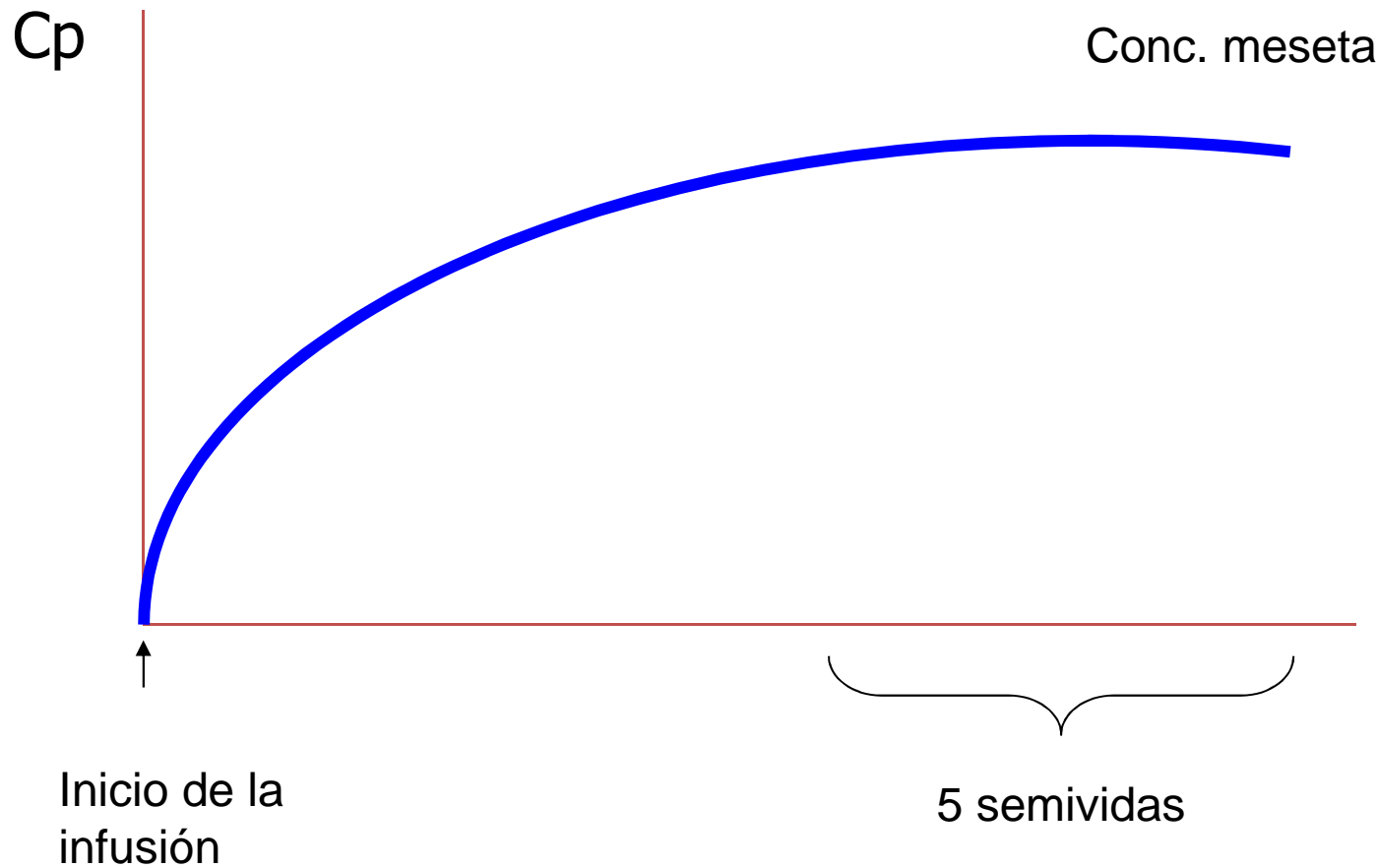
- Intervalo óptimo: 50-100 mg/dl
 - Epilepsias generalizadas idiopáticas \approx 50 mg/ml
 - Epilepsias parciales $>$ 75 mg/ml
- Efectos tóxicos $>$ 100 mg/dl

- Semivida de eliminación: 11-20 h
 - Con inductores: 6-12h

Curva de concentraciones obtenida con dosis irregulares por v.o.



Curva concentración plasmática tras administración iv continua



Monitorización niveles

- Cmin o valle: inmediatamente antes de la siguiente dosis
 - Habitualmente en la dosis de la mañana

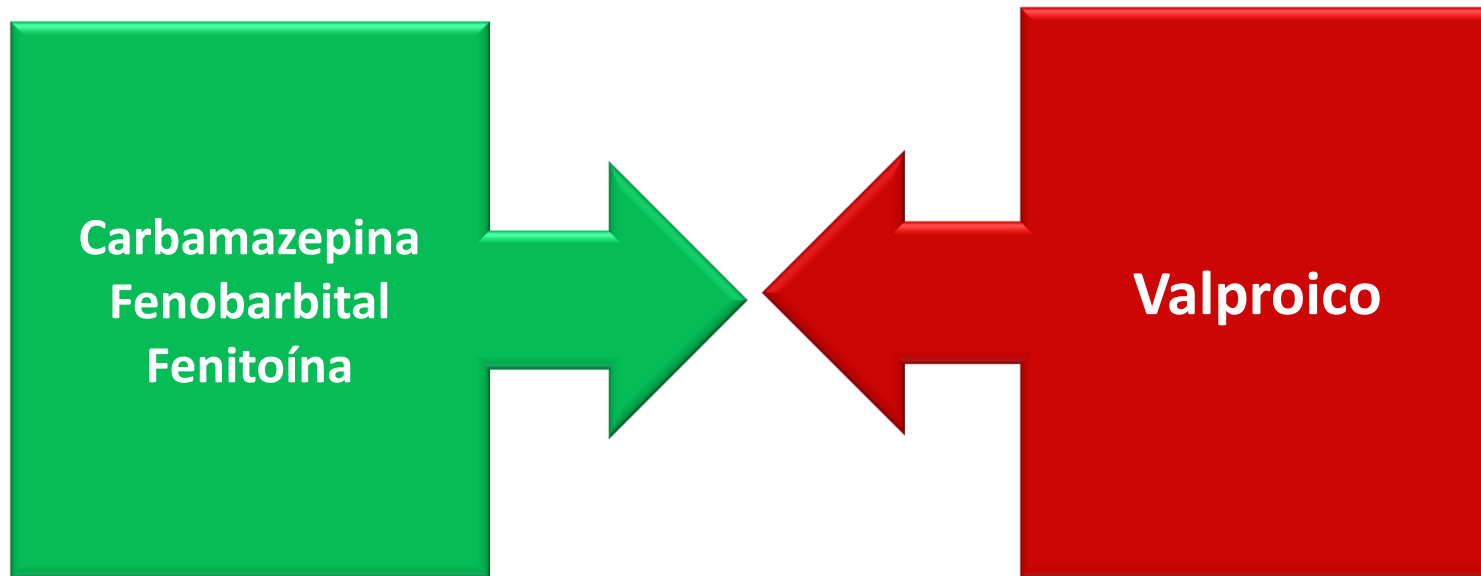
PK en poblaciones

- Niños: requieren dosis más altas en mg/kg para alcanzar conc. de VPA comparables a las observadas en adultos
- Ancianos: Tienen conc. de VPA comparables a las observadas en adultos no ancianos, aunque la fracción libre está aumentada.

Interacciones del ácido valproico

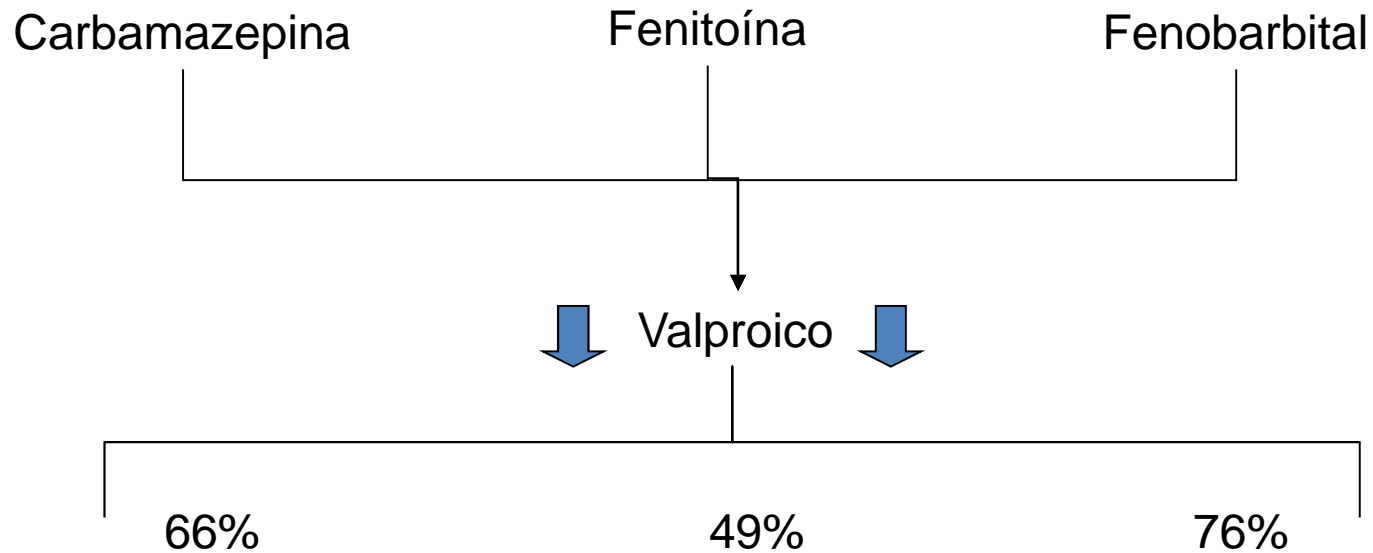
Inhibidor del CYP2C9, UGT y
epóxido-hidrolasa

Inductores frente a inhibidores metabólicos

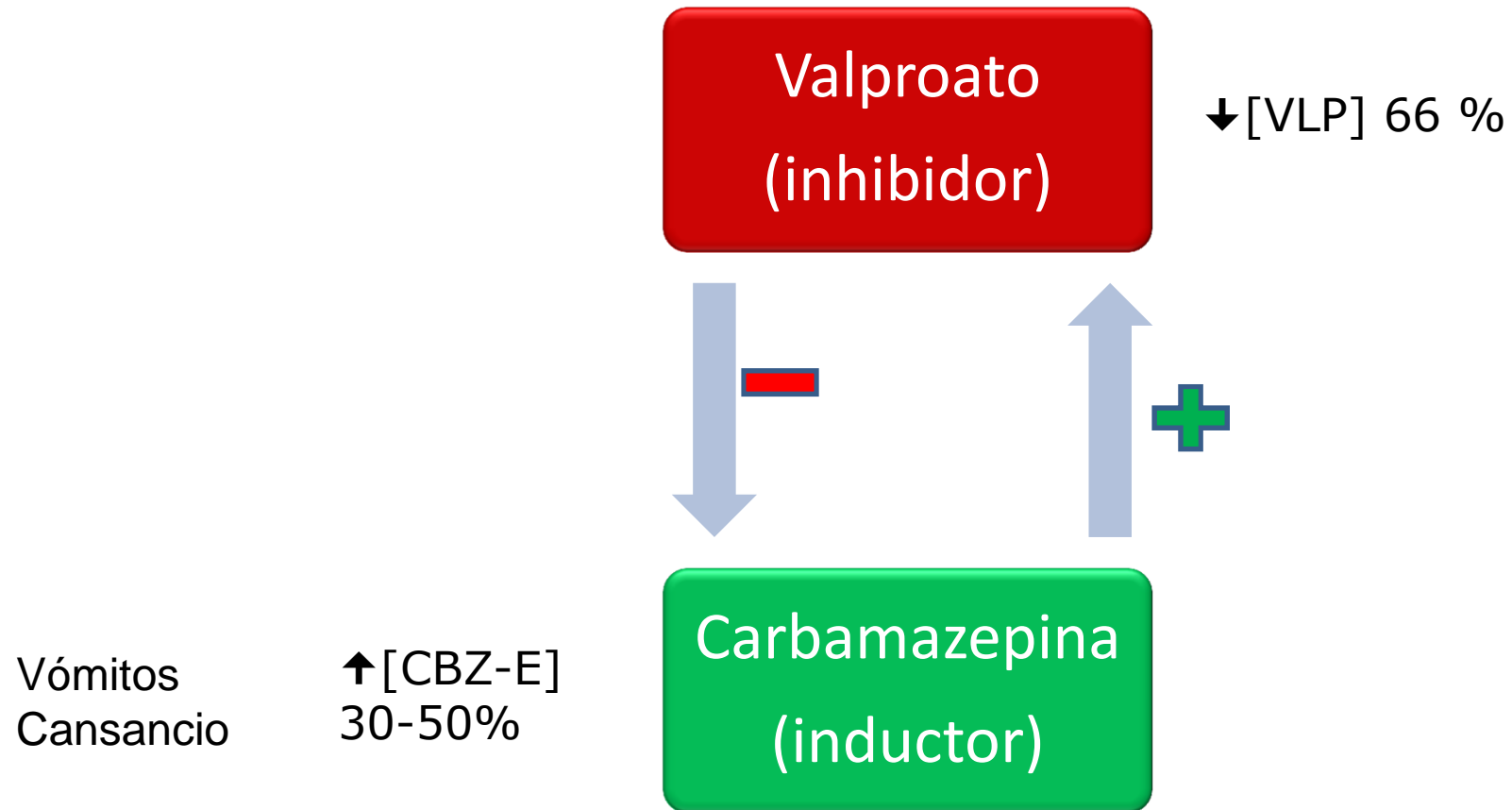


Las interacciones recíprocas o
bidireccionales

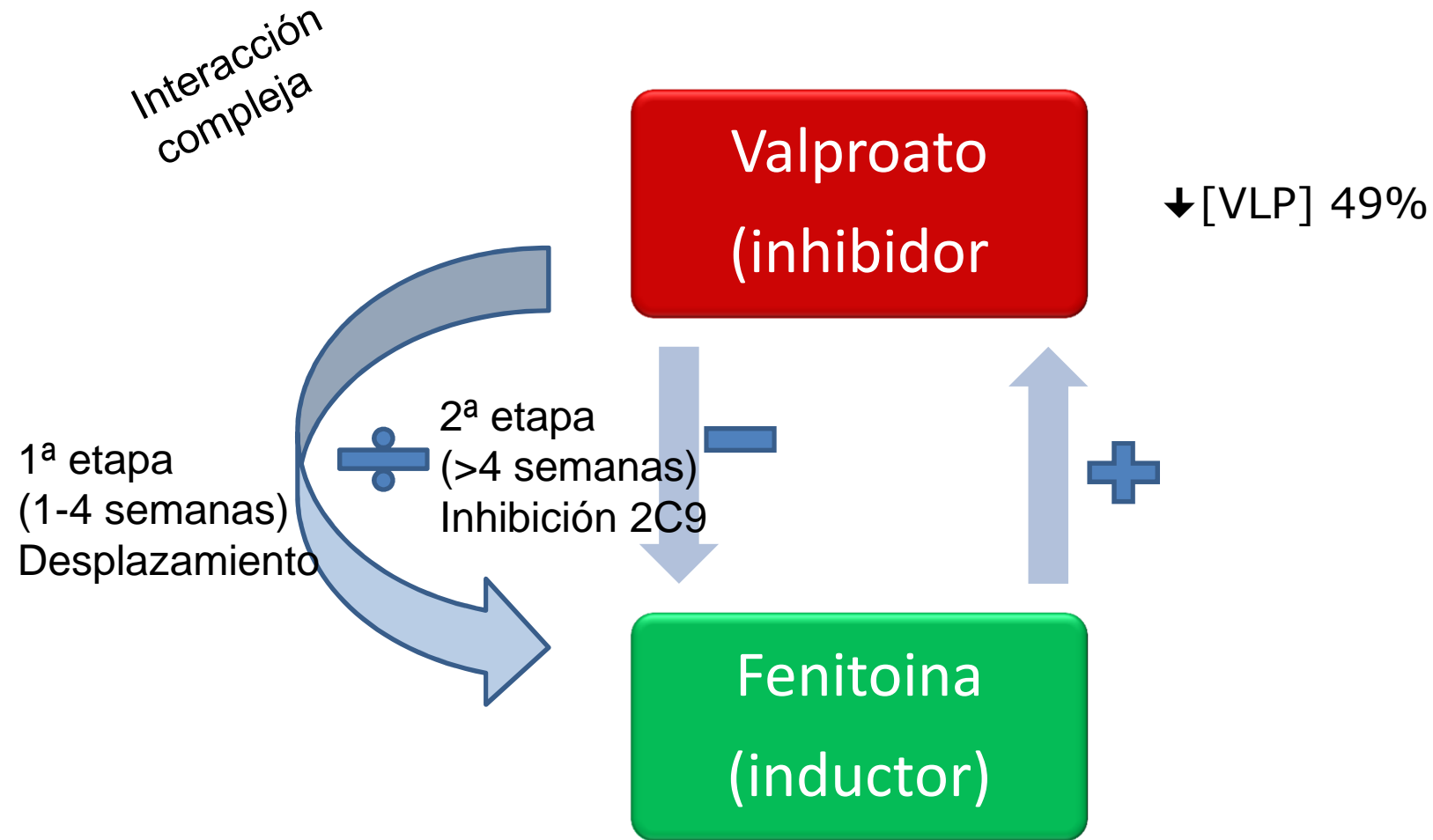
Efecto inductores sobre el VLP



Valproato frente a Carbamazepina



Valproato frente a fenitoína



1ª etapa: ↓[DPH]; 2ª etapa ↑[DPH] hasta valores iniciales

Valproato frente a fenobarbital

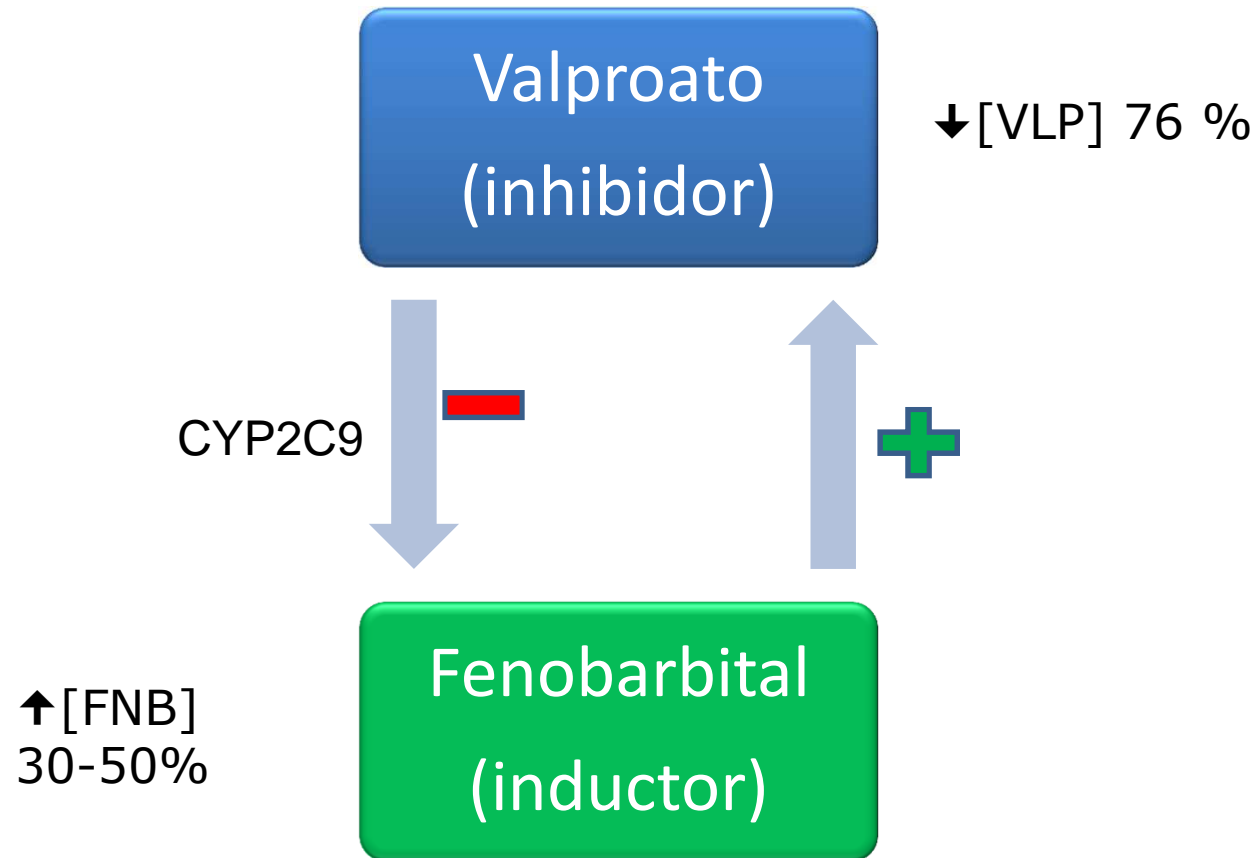


TABLE 74—2. Effect of Phenytoin or Carbamazepine on Serum Levels of Valproic Acid*

<i>Treatment</i>	<i>Mean Daily Dose Valproate, mg/kg (Range)</i>	<i>Mean Serum Level Valproic Acid, μg/mL (Range)</i>
Valproate + phenytoin or carbamazepine	38 (32–54)	51 (38–71)
Valproate alone [†]	23 (18–29)	78 (65–114)

*Data from Wilder and Rangel.¹⁰²

[†]Sixteen patients were switched from polytherapy to monotherapy with valproate.

Cuando se añada VLP al FNB



- Puede ser necesario disminuir la dosis de FNB hasta un 50% para evitar la aparición de somnolencia excesiva por la adición de valproato al tratamiento.

Interacción entre el ácido valproico y la fenitoína

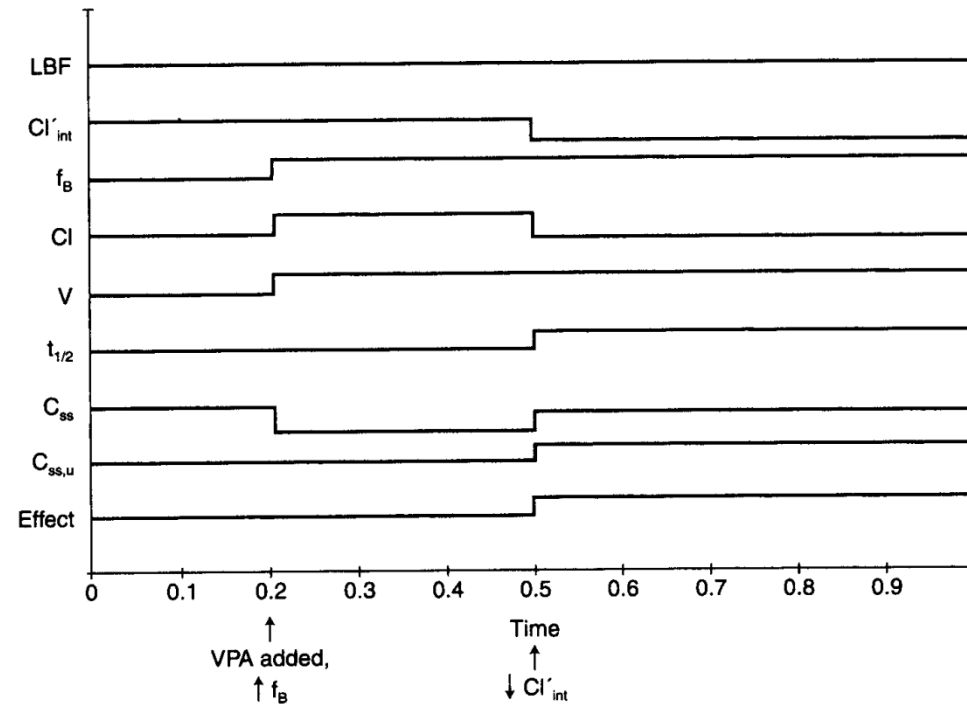


FIGURE 12-3 Schematic representation of the effect on physiologic (LBF = liver blood flow, Cl'_{int} = intrinsic or unbound clearance, f_B = unbound fraction of drug in blood/plasma), pharmacokinetic (Cl = clearance; V = volume of distribution; $t_{1/2}$ = half-life; C_{ss} = total steady-state drug concentration; $C_{ss,u}$ = unbound steady-state drug concentration), and pharmacodynamic ($Effect$ = pharmacodynamic effect) parameters that occur when initiating valproic acid (VPA) treatment in an individual stabilized on phenytoin therapy. Initially, valproic acid decreases phenytoin plasma protein binding via competitive displacement for binding sites on albumin (arrow denotes $\uparrow f_B$). As valproic acid concentrations increase, the hepatic enzyme inhibition component of the drug interaction comes into play (arrow denotes $\downarrow Cl'_{int}$). The net result is total phenytoin concentrations are largely unchanged from baseline, but unbound phenytoin concentrations and pharmacologic effect increase.

Inhibidores frente a sustratos

Valproico

Lamotrigina

↑ [LTG]
↓ Dosis LTG

Dosificación de la lamotrigina en presencia de valproato

Semanas 1 y 2	Semanas 3 y 4	Dosis mantenimiento
12,5 mg/día* (comprimido de 25 mg administrado en días alternos)	25 mg/día* (una vez al día)	100-200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis). A partir de la 5ª semana y hasta llegar a la dosis de mantenimiento se deberá incrementar la dosis en 25-50 mg como máximo cada 1-2 semanas hasta que se alcance la respuesta óptima

Mayor riesgo de rash cutáneo

Otras interacciones

Aumentan conc. valproico

- Felbamato
- Clobazam
- Isoniazida
- Sertralina

Disminuyen conc. valproico

- Etosuximida
- Topiramato
- Rifampicina
- Cisplatino
- Metotrexato
- Carbapenems

Reacciones adversas

- TGI : dispepsia, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea.
 - Más frecuentes
 - Es conveniente instaurar el tto de forma gradual
- Otros: aumento de peso, alopecia, temblor, agitación y sedación
 - Temblor se acentúa al asociarlo con lamotrigina y cuando se superan Concentraciones > 100 mg/dl
 - Sedación se acentúa con depresores SNC (BDZ y FNB)
- Hiperamonemia y elevación transaminasas (en general asintomáticas)
- Trombocitopenia