

Cartas al Director

Monitorización de la concentración libre de ácido valproico en un paciente posquirúrgico septicémico

Sr. Director:

El ácido valproico (VAL) se caracteriza por una elevada unión a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, de carácter saturable a las concentraciones que alcanza con dosis terapéuticas (75 mg/L)¹. Por ello, en aquellas situaciones en las que su aclaramiento intrínseco no se modifique, pero se altere la unión a las proteínas plasmáticas, es recomendable la determinación de la fracción libre. Un aumento en la concentración libre de VAL se asocia a una respuesta farmacológica incrementada, tanto en la efectividad como en la toxicidad.

Se describe el caso de un paciente con hipoalbuminemia y concentraciones totales de VAL menores al límite inferior del intervalo terapéutico usual que, sin embargo, presentaba una fracción libre muy elevada, siendo necesaria una adecuación de la posología tomando como referencia la fracción libre de VAL.

Se trata de un varón de 58 años y 60 kg, sometido a gastrectomía por adenocarcinoma que ingresa en el servicio de medicina intensiva (SMI) por distrés respiratorio posintervención. El paciente recibía tratamiento domiciliario con VAL (500 mg/24 h) y carbamazepina (200 mg/24 h) por antecedentes epilépticos, y con omeprazol (20 mg/24 h) por *ulcus* duodenal. Tras la intervención se administró, en la unidad de hospitalización, metamizol 2 g/8 h, paracetamol 1g/8 h, enoxaparina 40 mg, y una perfusión continua de VAL de 1.200 mg/24 h.

Tras su ingreso en el SMI presentó mal estado general, aunque permanecía consciente, orientado y sin focalidad neurológica. A nivel hematológico destacó leucocitosis ($21.200 \times 10^9/L$) y alteración en la gasometría (pH 7,5, PaO₂ 48,9 mmHg, PaCO₂ 31,7 mmHg y HCO₃⁻ 22,3 mEq/L). Los hallazgos bioquímicos más relevantes fueron hipoalbuminemia de 3,17 g/dL, hipobilirrubinemia de 0,4 mg/dL y un nivel de proteína C reactiva de 158 mg/L. Se inició tratamiento con metronidazol 500 mg/8 h, tobramicina 200 mg/24 h, cloruro mórfico 0,2 g/24 h y omeprazol 40 mg/24 h, manteniéndose además las prescripciones iniciadas en la unidad de hospitalización.

El paciente entró en disfunción multiorgánica el 5º día de su ingreso en el SMI, con fracaso respiratorio, hemodinámico, renal y digestivo, acompañado de acidosis metabólica iniciándose ventilación mecánica, dopamina a dosis completas, furosemida 20 mg/6 h y, posteriormente, hemofiltración venosa continua y nutrición parenteral total.

La tabla I muestra las concentraciones de VAL durante la estancia hospitalaria. Entre el día 6 y 11 con la pauta de 1.200 mg/24 h en perfusión intravenosa continua, se obtuvieron concentraciones totales potencialmente subterapéuticas de aproximadamente 25-30 mg/L. No se dispone de las concentraciones plasmáticas del paciente con la pauta domiciliaria de 500 mg/24 h. A pesar de que el paciente no mostraba actividad

Tabla I. Dosis, concentración sérica y fracción libre de VAL y albúminemia del paciente durante su estancia hospitalaria

Día	Dosificación (mg/día)	VAL total (mg/L)	VAL libre (mg/L)	Fracción libre (%)	Albúmina (g/dL)
9	1.200	31	—	—	—
30	2.000	18	14,9	82,7	2,12
34	2.000	20	18	90	2,35
37	2.000	18,7	14,4	77	—
38	1.600	22,4	7,8	34,8	2,7

epiléptica, se aumenta la dosis a 2.000 mg/24 h. La determinación efectuada veinte días después mostró una concentración plasmática de 18 mg/L, inferior a la obtenida con la pauta de 1.200 mg/24 h. Evaluada la situación clínica del paciente por la unidad de farmacocinética clínica del servicio de farmacia y el SMI, debido a la reducción progresiva de la concentración de albúmina sérica, se efectúa la determinación de la concentración libre de VAL, que muestra un valor de 14,9 mg/L, superior al considerado intervalo terapéutico que es de 5-10 mg/L y potencialmente asociada a riesgo de yatrogenia. La determinación de la fracción libre se realiza con una muestra de sangre obtenida en tubo con gel separador, sin anticoagulantes ni aditivos. El suero se somete a ultrafiltración en un sistema Centrifree Micropartion Device® (Millipore Corporation, EE.UU) durante 25 minutos y 3.600 rpm. Posteriormente, se determina la concentración de fármaco en el ultrafiltrado mediante inmunofluorescencia de luz polarizada con el ensayo AxSYM Valproic Acid® (Abbot laboratorios, EE.UU.).

El día 37 de ingreso se recomienda una nueva determinación que aporta valores de VAL libre similares, reduciéndose la perfusión a 67 mg/h (1.600 mg/24 h). Veinticuatro horas después el paciente presenta una concentración de VAL libre segura y eficaz de 7,8 mg/L, aunque se mantienen concentraciones totales muy inferiores al intervalo terapéutico usual. Durante su estancia en el SMI el paciente recibe fluconazol, vancomicina, paracetamol, metamizol, cloruro mórfico y midazolam. Tras 50 días de ingreso, el paciente presenta una evolución clínica favorable y es remitido a la unidad de hospitalización.

El VAL presenta una baja tasa de extracción renal, con un aclaramiento plasmático total dependiente de la fracción libre y del aclaramiento hepático intrínseco. Una reducción en la unión a la albúmina aumentará la fracción libre, farmacológicamente activa, pero también disponible para ser eliminada, con lo que también aumenta el aclaramiento total del VAL. Esto lleva a una disminución de la concentración plasmática total, mientras que la concentración de VAL libre se mantiene, o incluso aumenta. Un incremento de la dosis provocaría un aumento en la concentración no unida a proteínas, aumentando el riesgo de toxicidad. Es por ello importante detectar las situaciones en las que se produzca un desplazamiento en la unión a las proteínas plasmáticas o una reducción de las mismas, a través de la determinación de las concentraciones de fármaco libre. Así, en este

paciente, la hipoalbuminemia pudo contribuir a la saturación en la unión a proteínas plasmáticas con una concentración total de VAL inferior a la habitual, aumentando la concentración libre de VAL de manera no lineal. Un caso similar es descrito por Haroldson y cols., en el que la fracción libre alcanza valores del 76% en un trasplantado cardíaco con hipoalbuminemia².

Sin embargo, la fracción libre en este caso llega hasta el 90%. Probablemente, la administración de heparina y nutrición parenteral total con 50 g de lípidos puede explicar este mayor incremento de la fracción libre. Los ácidos grasos libres compiten con los puntos de unión de la albúmina con el VAL, aumentando la fracción libre. Zimmerman y cols. atribuyen elevaciones del 44% en la fracción libre del VAL por la administración de ácidos grasos libres³. Del mismo modo, Dasgupta y cols. también identificaron la presencia de ácidos grasos como un factor de elevación de la fracción libre de VAL⁴. No han sido descritas interacciones significativas con el resto de medicación recibida por el paciente durante su estancia en el SMI. Además, la autoinhibición enzimática inducida por el fármaco y el fracaso hemodinámico, que podría haber comprometido la función hepática y, por tanto, el aclaramiento intrínseco del VAL, también favorecerían esta elevación⁵.

La determinación rutinaria de fármacos antiepilépticos no incluye la valoración de la fracción libre. Algunos autores han evaluado métodos indirectos como la ecuación de Scatchard modificada para estimar la fracción libre de VAL. Sin embargo, su empleo rutinario requiere disponer de valores poblacionales referentes a parámetros como la unión a las proteínas plasmáticas, la constante de asociación y la concentración total de puntos de unión difíciles de obtener⁶. Además, los estudios que dan lugar a esta ecuación se han realizado en pacientes con función renal y hepática normal, desaconsejándose su aplicación en individuos con hipoalbuminemia⁷.

La sistemática de monitorización presentada permite, de una

forma sencilla y rápida, determinar la fracción libre de VAL en aquellos pacientes de alto riesgo, donde puede estar alterada la unión a proteínas plasmáticas y la concentración total de VAL aporta una información insuficiente. Esta sistemática contribuye a mejorar la seguridad del tratamiento y la eficiencia de la monitorización.

A. Padilla López, R. Ferriols Lisart, M. Juan Aguilar,
J. Nicolás Picó, M. Alós Almiñana

Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón

Bibliografía

1. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47: 332-72.
2. Gidal BE, Collins DM, Beinlinch BR. Apparent valproic acid neurotoxicity in hipoalbuminemic patient. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 32-5.
3. Zimmerman CL, Patel IH, Levy RH, Edwards D, Nelson SD, Hutchinson M. Protein binding of valproic acid in the presence of elevated free fatty acids in patient and normal human serum. *Epilepsia* 1981; 22 (1): 11-7.
4. Dasgupta A, Crossey MJ. Elevated free fatty acid concentrations in lipemic sera reduce protein binding of valproic acid significantly more than phenytoin. *Am J Med Sci* 1997; 313: 75-9.
5. Haroldson JA, Kramer LE, Wolff DL, Lake KD. Elevated free fractions of valproic acid in heart transplant patient with hipoalbuminemia. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 183-7.
6. Kodama Y, Kodama H, Kuranari M, Tsutsumi K, Ono S, Yamaguchi T, et al. Protein binding of valproic acid in Japanese pediatric and adult patients with epilepsy. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59: 835-40.
7. Kodama Y, Kuranari M, Kodama H, Zaizen T, Yukawa E, Fujii I, et al. Comparison of two binding equations for prediction of the concentration of unbound valproic acid in the serum of adult epileptic polytherapy patients. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48: 1068-72.