

Las herramientas necesarias para llevar a cabo nuestro trabajo han sido: legislativas, materiales y humanas. El coste económico para adquirir los recursos materiales necesarios, han sido financiados por el FIS. Los recursos humanos necesarios no se reflejaron en el contrato del centro con el promotor por lo que el esfuerzo empleado en la puesta en marcha y desarrollo de este proyecto ha sido considerable. Estos proyectos son de carácter voluntario pero como se pone de manifiesto en el artículo de Laguna-Goya y colaboradores, la investigación clínica independiente es considerada de especial interés para los organismos oficiales y puesto que los farmacéuticos hospitalarios pueden contribuir con su trabajo, conocimientos y experiencia en la gestión del fármaco y en la elaboración de medicamentos, a la investigación clínica promovida por investigadores independientes de la IF, concluimos que los gestores y directores de los hospitales deberían facilitar el que este tipo de proyectos se integran dentro de la actividad del hospital.

## Bibliografía

1. Rodríguez Puyol D, et al. Evaluación de la utilidad del alopurinol en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hiperuricemia. Proyecto de investigación 10/2007. SEQ-ALO 2001-01.
2. Bermejo Lorero B, Luque Infante R. Memoria técnica de elaboración de la medicación (cápsulas de alopurinol 100 mg y cápsulas de placebo) para el ensayo clínico SEQ-ALO-2007-01 / EudraCT: 2007-006994-10.

Beatriz Bermejo Lorero y María Rosario Luque Infantes

*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.bermejo@salud.madrid.org (B. Bermejo Lorero)

Recibido el 10 de febrero de 2012; aceptado el 9 de diciembre de 2012.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.130

## Concentraciones séricas valle de ácido valproico estimadas a partir de concentraciones 12 horas post-dosis en pacientes tratados con Depakine® Crono

### *Valproic acid serum trough concentrations estimated from 12 hours post-dose concentrations in patients treated with Depakine® Crono*

*Sr. Director:*

Para el ácido valproico se acepta generalmente un intervalo terapéutico referido a concentraciones séricas valle ( $C_{\min}$ ) en estado de equilibrio de 50-100  $\mu\text{g/mL}$ <sup>1</sup>. Como el ácido valproico presenta un tiempo de vida media relativamente corto, el horario de toma de las muestras es importante para la interpretación de las concentraciones séricas del fármaco, considerándose por distintas razones que el momento ideal para la toma de la muestra es inmediatamente antes de la dosis matutina<sup>2</sup>.

A comienzos de la década de los 80 se comercializó en España la especialidad farmacéutica Depakine® Crono, una combinación de valproato sódico y ácido valproico en comprimidos recubiertos de liberación sostenida, diseñada para conseguir una disminución de la velocidad de absorción digestiva y de las fluctuaciones de las concentraciones séricas de ácido valproico. Este hecho permitiría pasar de la forma clásica de administración en

tres dosis diarias con Depakine® a dos dosis diarias o incluso una sola con Depakine® Crono<sup>3-5</sup>.

La administración de comprimidos de liberación sostenida en dosis única es una opción racional, especialmente en pacientes tratados en monoterapia con ácido valproico<sup>5</sup>; sin embargo, para distintas especialidades farmacéuticas de liberación sostenida se ha descrito un grado variable de disminución de las concentraciones séricas de ácido valproico entre las 12 y 24 horas postdosis<sup>4,5</sup>.

Los pacientes tratados en dosis única vespertina con Depakine® Crono a los que el clínico solicita niveles de ácido valproico acuden al laboratorio generalmente por la mañana, aproximadamente 12 horas después de la última dosis. Consecuentemente, en estos casos la determinación de las concentraciones  $C_{12h}$  de ácido valproico proporcionaría una información incompleta e incluso de dudosa utilidad clínica, pudiendo enmascarse la posible presencia de niveles valle no comprendidos en intervalo terapéutico. Por tanto, es evidente el interés práctico de disponer de un modelo predictivo de valores  $C_{\min}$  en función de  $C_{12h}$  con un grado razonable de certeza.

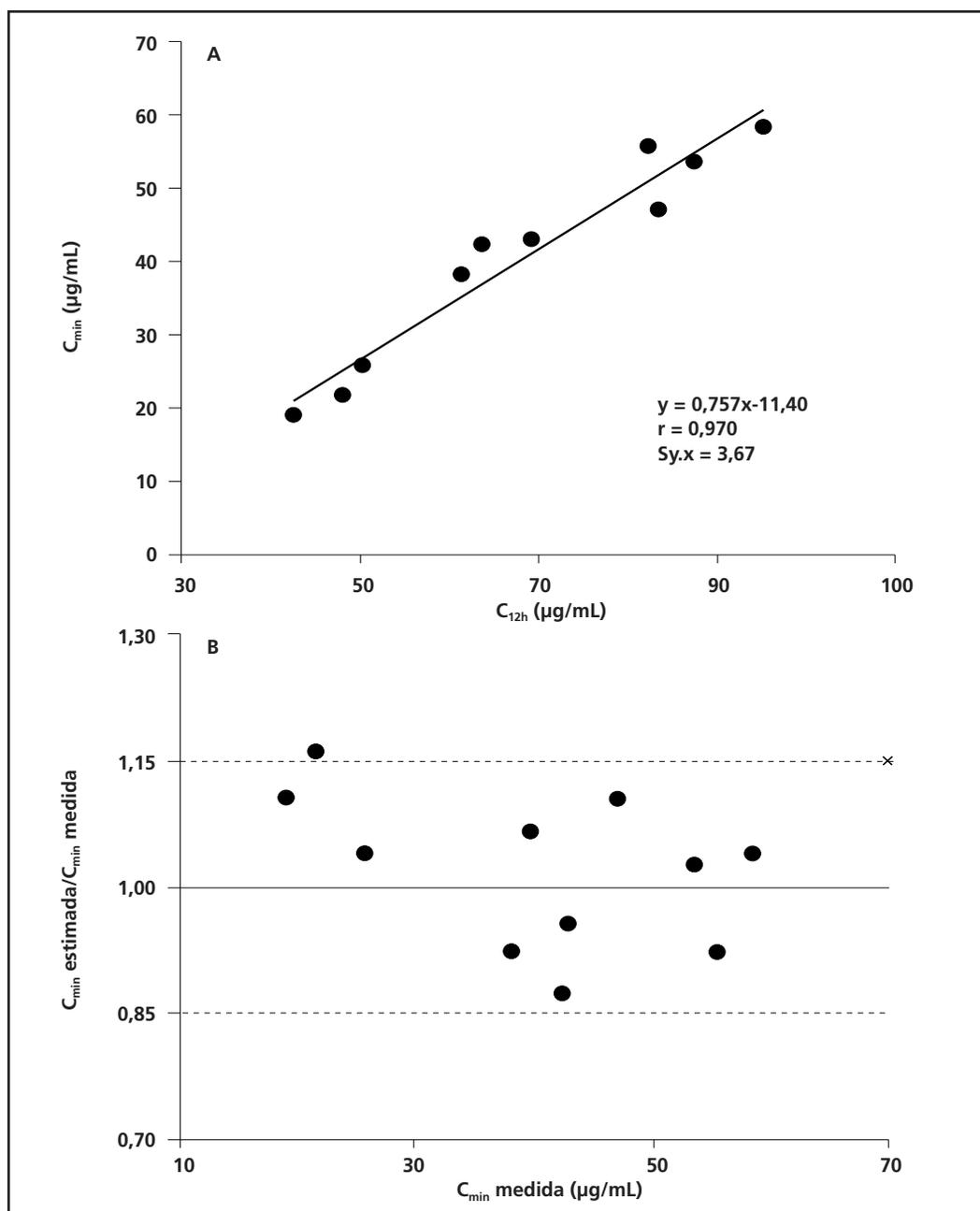
## Pacientes y métodos

Se consideraron 10 pacientes epilépticos (5 hombres y 5 mujeres) con edades comprendidas entre 20-45 años y tratados en monoterapia con ácido valproico, a los que se administraba Depakine® Crono en dosis única vespertina. Como la dosificación no se cambió al menos en las 4 semanas anteriores a la toma de muestras de sangre, ya se habría alcanzado en todos los casos el estado de equilibrio. Se determinaron las concentraciones séricas de ácido valproico en muestras tomadas 12 horas ( $C_{12h}$ ) y 24 horas ( $C_{\min}$ ) después de la última dosis ( $\pm$  media hora).

Como la distribución de los valores  $C_{12h}$  y  $C_{min}$  era Gaussiana, para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, regresión lineal básica, y como medida de dispersión el error estándar de la estima ( $Sy.x$ ). Según las recomendaciones del College of American Pathologists [CAP]<sup>6</sup>, considerando un intervalo terapéutico para el ácido valproico de 50-100  $\mu\text{g/mL}$  (1), el error estándar de la estima clínicamente aceptable es  $\leq 3,1 \mu\text{g/mL}$  (1/16 rango terapéutico). Asimismo, de acuerdo con los criterios de consenso para validación de métodos analíticos para cuantificación de fármacos y sus metabolitos en muestras biológicas<sup>7</sup>, la exactitud aceptable supone un error (desviación) no mayor del 15% del valor nominal.

## Resultados y discusión

En la figura 1A se indica la correlación y regresión encontrada entre las concentraciones medidas de ácido valproico  $C_{min}$  y  $C_{12h}$ . Se encontró un elevado coeficiente de correlación entre ambas variables ( $r=0.970$ ) con un error estándar de la estima ( $Sy.x= 3,7 \mu\text{g/mL}$ ) solo ligeramente mayor que el valor clínicamente aceptable ( $Sy.x= 3,1 \mu\text{g/mL}$ ) de acuerdo con las exigentes recomendaciones del CAP<sup>6</sup>. La figura 1B muestra la distribución en torno a la línea de identidad de los cocientes  $C_{min}$  estimada/ $C_{min}$  medida, pudiendo comprobarse que en un solo caso la  $C_{min}$  estimada mediante la correspondiente ecuación de regresión presentó un error (desviación) mayor del



**Figura 1.** Correlación y regresión entre las concentraciones séricas valle ( $C_{min}$ ) y 12 horas postdosis ( $C_{12h}$ ) de ácido valproico (A) y distribución entorno a la línea de identidad del cociente  $C_{min}$  estimada/ $C_{min}$  medida con respecto a  $C_{min}$  medida (B) en 10 pacientes epilépticos tratados en dosis única vespertina con Depakine® Crono.

$\pm 15\%$  con respecto a la  $C_{\min}$  medida (valor nominal). La exactitud del modelo predictivo parece por tanto aceptable de acuerdo con las normas de validación de métodos para cuantificación de fármacos en medios biológicos<sup>7</sup>. Estos resultados sugieren que los valores  $C_{\min}$  y  $C_{12h}$  serían interconvertibles mediante la correspondiente ecuación de regresión lineal entre ambas variables farmacocinéticas (Figura 1A), pudiendo estimarse las concentraciones  $C_{\min}$  con un razonable grado de seguridad.

Para distintas especialidades farmacéuticas de liberación sostenida de ácido valproico se ha señalado una disminución variable de las concentraciones séricas del fármaco entre las 12 y 24 horas postdosis (4,5), disminución que para Depakine® Crono es altamente significativa ( $p < 0.001$ ). De acuerdo con el estudio de regresión realizado (Figura 1A), en los pacientes tratados con Depakine® Crono en dosis única se necesitarían concentraciones  $C_{12h}$  de ácido valproico del orden de 81-147  $\mu\text{g/mL}$  para obtener concentraciones  $C_{\min}$  comprendidas en intervalo terapéutico (50-100  $\mu\text{g/mL}$ ). Por tanto, para concentraciones  $C_{12h}$  menores de 81  $\mu\text{g/mL}$  o mayores de 147  $\mu\text{g/mL}$  deben esperarse concentraciones valle subterapéuticas o supratrapéuticas respectivamente.

El tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos aumenta el aclaramiento aparente del ácido valproico<sup>1</sup>, sin que por el momento se haya hecho un estudio sistemático del efecto sobre la relación entre las concentraciones  $C_{12h}$  y  $C_{24h}$  de ácido valproico en pacientes tratados con Depakine® Crono. Sin embargo, en estos casos de tratamiento en politerapia, el clínico suele optar por hacer la prescripción de formas de liberación sostenida de ácido valproico en dosis múltiple administradas simultáneamente con los otros fármacos antiepilépticos. Se pretende así simplificar las instrucciones al paciente, evitando confusiones y facilitando el cumplimiento terapéutico<sup>4</sup>.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que en pacientes tratados con Depakine® Crono en dosis única podría hacerse una predicción de las concentraciones  $C_{\min}$  de ácido valproico en función de las concentraciones  $C_{12h}$  de evidente utilidad en la práctica clínica, permitiendo

poner de manifiesto posibles casos presentando concentraciones valle subterapéuticas o supratrapéuticas. Sin embargo, considerando que una prueba de laboratorio para que sea clínicamente útil debe tener una eficiencia diagnóstica mayor del 80%<sup>8</sup>, parece necesaria una evaluación de la eficiencia de este modelo predictivo (proporción relativa de  $C_{\min}$  estimadas correctamente como subterapéuticas, terapéuticas o supratrapéuticas) en un mayor número de pacientes.

## Bibliografía

1. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapie*. 2010;65:233-40.
2. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1239-76.
3. Dutta S, Reed RC, Cavanaugh JH. Absolute bioavailability and absorption characteristics of divalproex sodium extended release tablets in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:737-42.
4. Reed RC, Dutta S, Cavanaugh JH, Locke C, Granneman GR. Every 12-hour administration of extended release divalproex in patients with epilepsy: Impact on plasma valproic acid concentration: *Epilep Behav*. 2006;8:391-6.
5. Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Berbel A, Manzanera-Secades C, Alvarez-Tejerina J, de la Peña P. ¿Es seguro el tratamiento con una dosis de Depakine® Crono? *Rev Neurol*. 2002;34:1095-6.
6. Elevitch FR editor. College of American Pathologists Conference II (1976): Analytical Goals in Clinical Chemistry. College of American Pathologists, Skokie, 1978.
7. Shah VO, Mida KK, Findlay JWA, Hill HM, Hulse JD, McGilveray IJ, et al. Bioanalytical evaluation: A revisit with a decade of progress. *Pharm Res*. 2000;17:1551-7.
8. Gornall AG. Basic concepts in laboratory investigation. In: Applied Biochemistry of Clinical Disorders (Gornall AG edit), Second Edition. JB Lippincot Company, Philadelphia, 1986: 3-13.

N. Lampón y J. C. Tutor\*

*Unidad de Monitorización de Fármacos, Laboratorio Central, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Santiago de Compostela.*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcarlostutor@redfarma.org (J. C. Tutor)

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 18 de diciembre de 2012.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.168

## Necrosis epidérmica tóxica por alopurinol. A propósito de un caso

### *Toxic epidermal necrolysis.*

### *A repor of a case*

Sr. Director:

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) o Síndrome de Lyell son reacciones idiosincrásicas graves, habitualmente desencadenadas

por medicamentos, de baja incidencia pero de alta mortalidad<sup>1-3</sup>. Se manifiestan con malestar general y fiebre, seguido de una rápida aparición de máculas eritematosas o purpúreas y placas que pueden ser dolorosas. El SSJ es una presentación menos grave y afecta a menos del 10% de la superficie corporal, con una mortalidad del 1-5%, mientras que la NET afecta a más del 30% y tiene una mortalidad del 20-40%.

Los fármacos que habitualmente se han relacionado con SSJ/NET son el alopurinol, sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas y quinolonas, anticonvulsivantes como la carbamazepina, fenitoina y fenobarbital y antiinflamatorios no esteroideos<sup>1-4</sup>. Las infecciones por Myco-