



Valproico libre: pacientes candidatos a su monitorización

Mónica Marín-Casino, David Gómez, Anna Vila,
Jordi Fernández, Sonia Luque, Javier Mateu-de Antonio

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. IMAS
Barcelona

C S B Consorci Sanitari de Barcelona

 IMAS
Institut Municipal
d'Assistència Sanitària

hospitaldelmar

Zaragoza, 24 de septiembre de 2009

- El ácido valproico es un antiepiléptico que presenta un estrecho margen terapéutico y una **elevada unión a proteínas plasmáticas**.
- La monitorización de niveles de este fármaco se realiza habitualmente mediante la **determinación de valproico total**.
- Sin embargo, existen diversos factores que **alteran su unión a proteínas plasmáticas**, por lo que la determinación de la fracción libre del fármaco, estrechamente relacionada con su actividad y toxicidad, puede ser necesaria en determinados pacientes.

Objetivos

3

- Analizar **los factores que incrementan la concentración de valproico libre** (niveles supratrapéuticos)
- Analizar los factores que **incrementan el % de fracción libre** de valproico
- Determinar qué **pacientes serían candidatos** a determinar la concentración de valproico libre

Material y métodos

4

Estudio retrospectivo observacional desarrollado en un hospital universitario de tercer nivel de 450 camas.

Pacientes incluidos: los sometidos a determinación de concentración de valproico total y libre entre 02/2008 y 03/2009.

Determinación de niveles de valproico: técnica FPIA (TDx® Abbott). La muestra para la determinación de concentración libre se obtuvo mediante procesamiento por filtros Centrifree® (Millipore).



Material y métodos

Se realizó la concentración libre en:

- pacientes que presentaron algún factor de riesgo descrito en la bibliografía para la modificación de la unión a proteínas plasmáticas:
 - hipoalbuminemia, insuficiencia renal, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbilirrubinemia, HIV, tratamiento concomitante con AAS/carbamazepina/fenitoína.
- pacientes no controlados clínicamente.

Se consideraron niveles terapéuticos:

- total: 50-100 mcg/mL
- libre: 5-10 mcg/mL.

Se consideró Conc libre elevada valores $>15\%$ de la concentración total.

Pruebas estadísticas: se utilizaron la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y la correlación de Spearman para las variables no paramétricas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

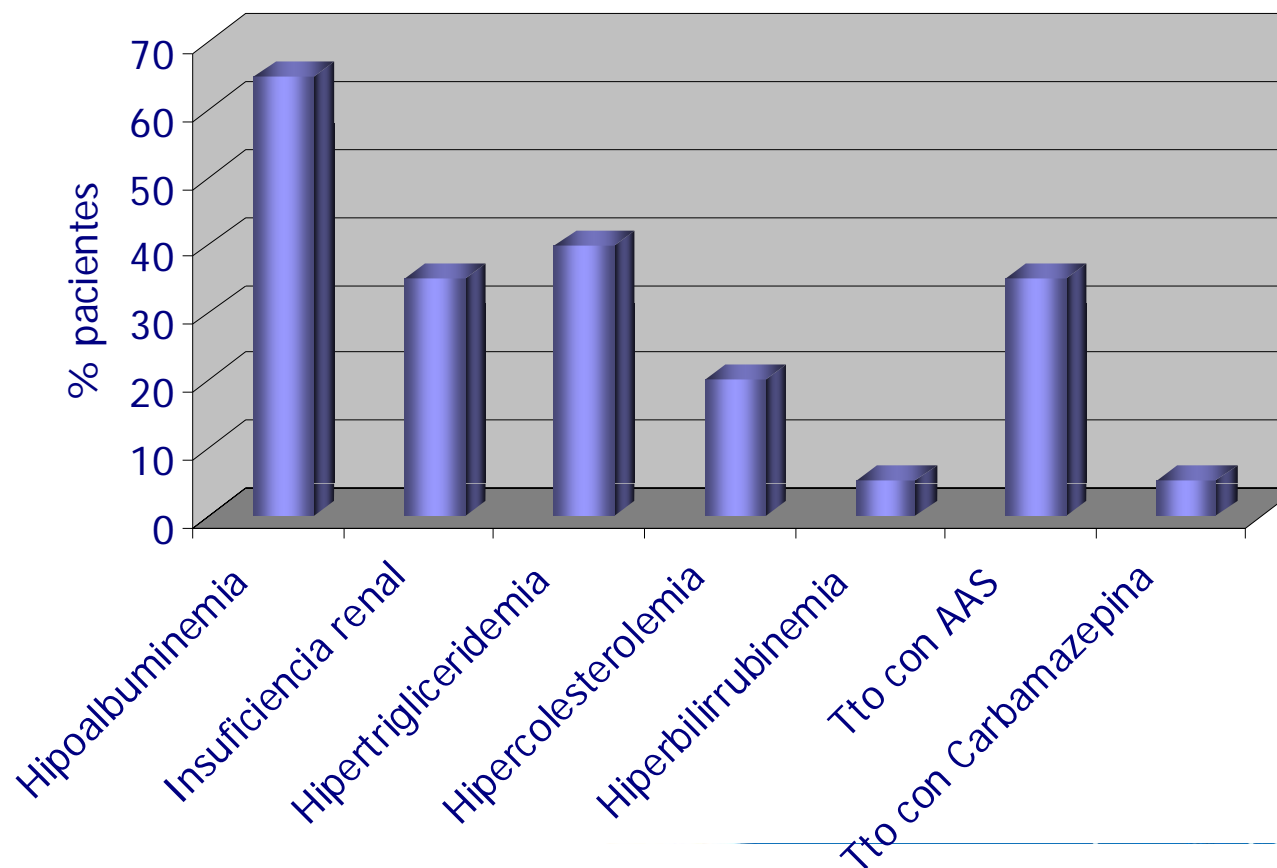
Resultados

6

	Valores	IC 95%
N° pacientes	20	-
Edad (años)	60.1	50.8 - 69.3
Hombres	11 (55.0%)	-
Dosis diaria total de valproico (mg)	1240	1020.8 - 1459.2
Conc valproico total (mcg/mL)	49.6	40.3 - 58.9
Conc valproico libre (mcg/mL)	10.3	7.0 - 13.6
% Conc valproico libre	21.0	14.8 - 27.2
Albúmina (g/dL)	3.1	2.7 - 3.5
N° factores riesgo alteración unión a proteínas plasmáticas / paciente	2.1	1.5 - 2.7
Pacientes no controlados clínicamente	4 (20.0%)	-

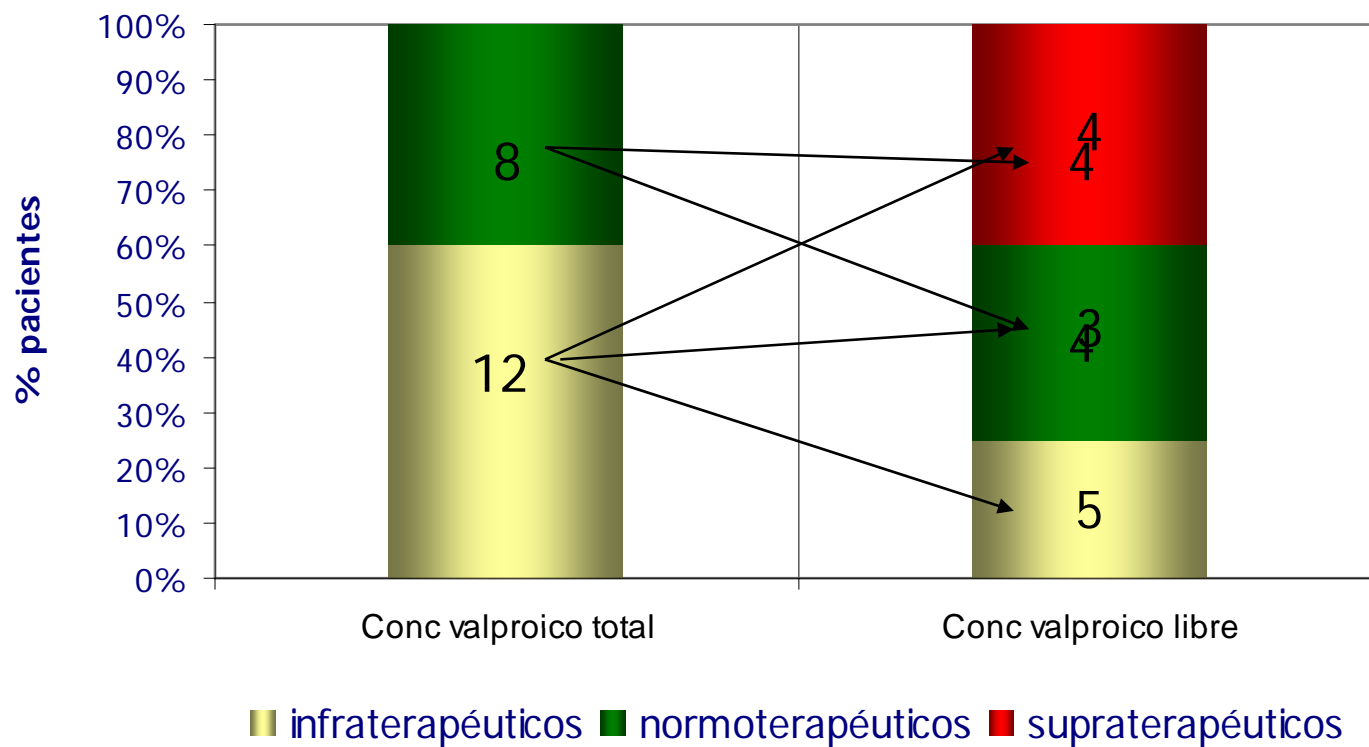
Resultados

Distribución de los factores de alteración de unión a proteínas plasmáticas



Resultados

Distribución concentraciones según margen terapéutico



Resultados

9

- La concentración total se correlacionó positivamente con:
 - **la concentración libre (Rho=0.602; p=0.005)**
 - **no con el %Conc libre (p=0.743)**
- El %Conc libre se correlacionó positivamente con:
 - **el n° de factores de riesgo de alteración unión a proteínas plasmáticas (Rho=0.444; p=0.05)**
- Los pacientes con Conc libre >15% presentaron una albúmina <3 g/dL (OR: 14.0 IC95%:1.3-156.6; p=0.028).
- No se encontraron correlaciones con el resto de parámetros

- La **concentración libre está correlacionada con la concentración total**. Sin embargo, la **% Conc libre no está correlacionada con la concentración total**.
- A **mayor n° de factores de riesgo** de alteración de unión a proteínas plasmáticas, se produce un **mayor incremento de % Conc libre**.
- La presencia de una **albúmina < 3 g/dL** fue el principal factor que influyó en un **Conc libre > 15%**.
- Debería realizarse rutinariamente la determinación de concentración libre en aquellos pacientes con albúmina < 3 g/dL o con varios factores de alteración unión a proteínas plasmáticas por riesgo de presentar elevadas concentraciones libres a pesar de concentraciones totales en margen infra o normoterapéutico