



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica

Comparison of four valproic acid free fraction determination methods used in clinical practice

Macarena García-Trevijano-Cabetas¹, Adrián Poveda-Escolar², Ana Cordero-Guijarro³, Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz², Silvia Peña-Cabia², Benito García-Díaz²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid), España.

³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Macarena García-Trevijano Cabetas
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid, España.

Correo electrónico:
macarena.garciatrevijano@salud.madrid.org

Recibido el 17 de junio de 2021;
aceptado el 10 de noviembre de 2021.
Early Access date (01/14/2022).
DOI: 10.7399/fh.11774

Cómo citar este trabajo

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):80-3.

Resumen

Objetivo: La fracción de ácido valproico libre aumenta en pacientes con hipoalbuminemia. Se han publicado diferentes métodos para su estimación. El objetivo de este estudio es valorar la fiabilidad de dichos métodos en nuestra población y proponer un nuevo método de estimación.

Método: Análisis retrospectivo realizado por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Severo Ochoa en pacientes ingresados entre octubre de 2017 y febrero de 2019 con al menos una concentración valle de ácido valproico. Los métodos de estimación empleados fueron los de Kodama, Hermida, Doré y un nuevo método propuesto, diseñado por García. A partir de 17 mediciones de ácido valproico se comparó el ácido valproico libre estimado con cada método y el obtenido en el laboratorio. Se calcularon la exactitud y la precisión mediante el error medio y el error cuadrático medio, respectivamente.

Resultados: La comparación entre los valores observados y predichos de ácido valproico libre por los distintos métodos evaluados pone de manifiesto que el de mayor fiabilidad es el diseñado por García, al presentar la mejor exactitud y precisión. Los peores resultados son los del método Kodama, al no considerar la albuminemia, variable fundamental

Abstract

Objective: Given that hypoalbuminemia tends to result in higher free fraction concentrations of valproic acid, different methods have been developed to determine the latter in patients with this condition. The aim of this study is to assess the reliability of these methods and, if necessary, design a new estimation method.

Method: A retrospective analysis was carried out by the Pharmacy Department of Severo Ochoa University Hospital of admitted patients with at least one trough concentration of valproic acid between October 2017 and February 2019. The estimation methods used were those developed by Kodama, Hermida, Doré, as well as a new method proposed in the study. A total of 17 serum valproic acid concentrations were used to determine the free fraction of valproic acid with each method; the values obtained were compared with the results obtained following laboratory determinations. Accuracy and precision were calculated using mean error and root mean square error, respectively.

Results: The comparison between observed and predicted free valproic acid values using the methods under investigation showed that the method proposed in this study provides the highest reliability as it presents the highest accuracy and precision. The worst results were those obtained using

PALABRAS CLAVE

Ácido valproico; Hipoalbuminemia; Fracción libre; Método de estimación; Monitorización farmacoterapéutica; Exactitud; Precisión.

KEYWORDS

Valproic acid; Hypoalbuminemia; Free fraction; Estimation method; Therapeutic drug monitoring; Accuracy; Precision.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

que condiciona la concentración, el efecto terapéutico y la toxicidad de este fármaco.

Conclusiones: El método diseñado por García ha demostrado ser mejor que otros métodos, por lo que puede ser propuesto para estimar con fiabilidad el ácido valproico libre en pacientes con hipoalbuminemia, aunque se precisa aplicarlo en un mayor número de pacientes para confirmar su utilidad.

Introducción

El ácido valproico (AV) es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de diversos tipos de epilepsia, el trastorno bipolar y en determinadas patologías neurológicas como la migraña y el dolor neuropático¹⁻³. El AV desarrolla su efecto farmacológico a través de varios mecanismos, entre los que se incluye el aumento de síntesis de ácido gamma-aminobutírico (GABA), la disminución de la síntesis de glutamato y el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y los canales de calcio tipo T⁴. Alrededor del 90% del AV se encuentra unido a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, siendo esta unión dosis-dependiente y saturable, factor que junto con su estrecho margen terapéutico y elevada variabilidad farmacocinética justifica la monitorización de sus niveles plasmáticos^{1,5}.

Habitualmente se monitoriza la concentración de ácido valproico total (TVPA), sin embargo, en situaciones donde disminuye su unión a proteínas plasmáticas, la fracción de ácido valproico libre (FVPA) plasmático aumenta. Así, queda una mayor concentración de fármaco disponible para realizar su efecto farmacológico, aumentando también el riesgo de toxicidad. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y vómitos, somnolencia, temblor, confusión, ganancia de peso, hiperamonemia y elevación de enzimas hepáticas¹. En pacientes con hipoalbuminemia, es aconsejable monitorizar la concentración de FVPA, si bien su margen terapéutico no está claramente definido y hay disparidad de criterios entre diferentes autores⁶⁻⁸. Actualmente, el FVPA no se analiza de forma rutinaria, por lo que se han propuesto diversas ecuaciones matemáticas para su estimación a partir de la albuminemia y el TVPA^{9,12}.

Hermida *et al.*⁹ propusieron un método de predicción de la concentración de FVPA en función de la albuminemia, basándose en la relación obtenida por Parent *et al.*¹⁰:

$$\alpha = 130,69 \cdot e^{(0,00496 \cdot \text{Alb})}, \quad [\text{ecuación 1}]$$

donde α es la fracción de FVPA y Alb es la albúmina ($\mu\text{mol/l}$).

En pacientes con hipoalbuminemia, la FVPA se calcula como:

$$\alpha = C_L / C_T, \quad [\text{ecuación 2}]$$

donde α es la FVPA, C_L la concentración de fármaco libre y C_T la concentración de fármaco total.

En condiciones de normoalbuminemia, para una misma concentración libre de fármaco, la fracción libre se calcula:

$$\alpha_N = C_L / C_{N_L}, \quad [\text{ecuación 3}]$$

donde α_N es la FVPA, C_L la concentración de fármaco libre y C_{N_L} la concentración total de fármaco normalizada por los niveles de albúmina.

Combinando las ecuaciones 2 y 3 se obtiene una fórmula que permite estimar la concentración total de fármaco esperada en condiciones de hipoalbuminemia:

$$\alpha_N \cdot C_N = \alpha \cdot C_T \quad [\text{ecuación 4}]$$

Doré *et al.*¹¹ definieron un modelo derivado de una regresión lineal múltiple, que concluye que la concentración total del fármaco y la albuminemia son las variables que predicen las concentraciones de fármaco libres:

$$C_L = 103,667 + 0,362 \cdot C_T - 4,538 \cdot \text{Alb} \quad [\text{ecuación 5}]$$

Kodama *et al.*¹² propusieron una estimación de la concentración de FVPA a partir de una ecuación de unión de Scatchard que tiene en cuenta la constante media de asociación del fármaco a la albúmina y el número medio de lugares de unión a la albúmina:

$$C_L = \frac{1}{2} \left\{ C_T - (n(\text{Pt}) - \frac{1}{k} + [((n(\text{Pt}) - C_T + \frac{1}{k})^2 + \frac{4}{k} C_T]^{1/2}) \right\}, \quad [\text{ecuación 6}]$$

donde k es la constante de asociación a la albúmina media poblacional y $n(\text{Pt})$ el número medio poblacional de sitios de unión a albúmina.

Sin embargo, esta estimación no es precisa en pacientes con hipoalbuminemia, ya que no tiene en cuenta la albúmina plasmática, que afecta de forma directa a la fracción libre del AV.

the Kodama method, which does not consider albuminemia, an essential variable that determines the concentration, therapeutic effect and toxicity of valproic acid.

Conclusions: Given that the method proposed in this study proved to be superior to the other methods analyzed, we believe it can be reliably used to estimate free valproic acid levels in patients with hypoalbuminemia.

No obstante, ninguna de estas ecuaciones ha sido validada, existiendo una gran variabilidad cuando se aplican en poblaciones diferentes a las de los propios estudios. En consecuencia, estos métodos no pueden reemplazar a las técnicas de laboratorio, por lo que es aconsejable monitorizar su concentración^{8,12}.

El objetivo de nuestro estudio es valorar la fiabilidad de los métodos de estimación del FVPA en nuestra población mediante la comparación de las concentraciones de FVPA obtenidas en el laboratorio y las estimadas tanto por los métodos previamente descritos en la literatura como por el nuevo método definido por García *et al.*

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en la Unidad de Farmacocinética del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Severo Ochoa. Los datos de los pacientes evaluados, ingresados entre octubre de 2017 y febrero de 2019, se obtuvieron de la historia clínica electrónica (Selene[®]), de la prescripción electrónica (Farhos[®]) y de la plataforma Infinity[®]. Se analizaron 17 niveles de TVPA y FVPA obtenidos de 15 pacientes, 8 mujeres y 7 hombres, de los cuales 11 eran epilépticos (73%) y 4 padecían trastorno bipolar (27%). Las muestras se extrajeron al final del intervalo de dosificación (concentración valle).

La cuantificación del FVPA se realizó en un laboratorio externo (Reference Laboratory) mediante ultrafiltración/inmuno luminiscencia, técnica con una precisión inter e intraensayo de 6,3% y 4,6%, respectivamente. Los niveles de TVPA se analizaron en el laboratorio del hospital por enzimo inmunoanálisis, con una precisión inter e intraensayo inferiores al 5%.

Para la estimación de los niveles de FVPA se utilizaron tres métodos previamente publicados por Hermida⁹, Doré¹¹ y Kodama¹² y un cuarto método propuesto por nuestro grupo (García *et al.*), que se basa en una modificación del método de Kodama¹². Consiste en corregir los valores medios poblacionales de unión a la albúmina en función de la albuminemia individual, multiplicando el número medio poblacional de sitios de unión a albúmina "n(Pt)" por la ratio α_N/α de Hermida⁹:

$$C_L = \frac{1}{2} \left\{ C_T - \frac{n(\text{Pt})}{\alpha_N/\alpha} - \frac{1}{k} + \left[\left(\frac{n(\text{Pt})}{\alpha_N/\alpha} - C_T + \frac{1}{k} \right)^2 + \frac{4}{k} C_T \right]^{1/2} \right\}, \quad [\text{ecuación 7}]$$

Los valores estimados por estos cuatro métodos se compararon con las concentraciones de FVPA determinadas en el laboratorio y se calcularon los errores de estimación (error medio [ME] y error cuadrático medio [RMSE]) para evaluar la exactitud y la precisión respectivamente¹³.

Resultados

Las características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio se muestran en la tabla 1. Los resultados observados al analizar los cuatro

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio

	Media \pm desviación estándar	Mínimo-Máximo
Edad (años)	74,6 \pm 8,1	61,9-87,0
Peso (kg)	74,7 \pm 9,9	59,6-84,7
Albúmina (g/dl)	28,8 \pm 4,3	23,0-36,0
Creatinina (mg/dl)	0,7 \pm 0,2	0,3-1,0
Concentración de ácido valproico total (mg/l)	38,6 \pm 12,5	19,0-61,0
Concentración de ácido valproico libre (mg/l)	11,5 \pm 6,9	5,4-31,5

Tabla 2. Errores de predicción de los métodos evaluados para el cálculo de la concentración de ácido valproico libre

Paciente	Albúmina (g/dl)	α (%)	TVPA (mg/l)	FVPA (mg/l)				FVPA real (mg/l)	FVPA (%)	Hermida ¹¹		Doré ¹³		Kodama ¹⁴		García	
				Hermida ¹¹	Doré ¹³	Kodama ¹⁴	García			ME	RMSE	ME	RMSE	ME	RMSE	ME	RMSE
1	2,3	24,9	30,0	7,5	10,8	1,8	10,4	7,9	26,3	-0,4	0,4	2,9	2,9	-6,1	6,1	2,5	2,5
2	2,3	24,9	58,0	14,4	20,9	4,7	32,5	31,5	54,3	-17,1	17,1	-10,6	10,6	-26,8	26,8	1,0	1,0
2	2,3	24,9	24,0	6,0	8,6	1,3	7,0	5,6	23,3	0,4	0,4	3,0	3,0	-4,3	4,3	1,4	1,4
3	2,4	23,2	49,0	11,4	17,0	3,5	23,1	22,1	45,1	-10,7	10,7	-5,1	5,1	-18,6	18,6	1,0	1,0
4	2,7	18,7	32,0	6,0	8,9	1,9	8,1	6,3	19,7	-0,3	0,3	2,6	2,6	-4,4	4,4	1,8	1,8
5	2,7	18,7	19,0	3,6	4,2	1,0	3,4	6,5	34,2	-2,9	2,9	-2,3	2,3	-5,5	5,5	-3,1	3,1
6	2,7	18,7	42,0	7,9	12,5	2,8	13,6	14,3	34,0	-6,4	6,4	-1,8	1,8	-11,5	11,5	-0,7	0,7
7	2,8	17,4	30,0	5,2	7,5	1,8	6,5	5,4	18,0	-0,2	0,2	2,1	2,1	-3,6	3,6	1,1	1,1
8	2,8	17,4	58,0	10,1	17,6	4,7	23,4	15,1	26,0	-5,0	5,0	2,5	2,5	-10,4	10,4	8,3	8,3
9	2,9	16,2	61,0	9,9	18,1	5,1	23,7	14,6	23,9	-4,7	4,7	3,5	3,5	-9,5	9,5	9,1	9,1
10	3,0	15,0	36,0	5,4	8,3	2,2	7,4	11,2	31,1	-5,8	5,8	-2,9	2,9	-9,0	9,0	-3,8	3,8
11	3,1	14,0	38,0	5,3	8,4	2,4	7,3	7,0	18,4	-1,7	1,7	1,4	1,4	-4,6	4,6	0,3	0,3
12	3,1	14,0	48,0	6,7	12,0	3,4	11,7	16,0	33,3	-9,3	9,3	-4,0	4,0	-12,6	12,6	-4,3	4,3
13	3,3	12,1	36,0	4,4	6,4	2,2	5,3	8,8	24,4	-4,4	4,4	-2,4	2,4	-6,6	6,6	-3,5	3,5
14	3,5	10,5	30,0	3,2	2,9	1,8	3,2	7,3	24,3	-4,2	4,2	-4,4	4,4	-5,5	5,5	-4,1	4,1
15	3,5	10,5	26,0	2,7	1,5	1,5	2,6	8,8	33,8	-6,1	6,1	-7,3	7,3	-7,3	7,3	-6,2	6,2
15	3,6	9,8	39,0	3,8	5,5	2,5	4,5	7,6	19,5	-3,8	3,8	-2,1	2,1	-5,1	5,1	-3,1	3,1
Media	2,9	16,38	38,6	6,7	10,1	2,6	11,4	11,5	0,3	-4,9	4,9	-1,5	3,6	-8,9	8,9	-0,1	3,3
Desv. estándar	4,3	5,1	12,5	3,2	5,6	1,2	8,9	6,9	0,1	4,4	4,4	4,1	2,3	6,0	6,0	4,2	2,6
Valor mínimo	2,3	9,8	19,0	2,7	1,5	1,0	2,6	5,4	0,2	-17,1	0,2	-10,6	1,4	-26,8	3,6	-6,2	0,3
Valor máximo	3,6	24,9	61,0	14,4	20,9	5,1	32,5	31,5	0,5	0,4	17,1	3,5	10,6	-3,6	26,8	9,1	9,1
IC (95%)	2,7-3,1	14,7-19,5	32,6-44,5	5,1-8,2	7,4-12,7	2,0-3,2	7,2-15,6	8,2-14,8	0,2-0,3	-7,0-2,8	2,8-7,0	-3,4-0,5	2,5-4,7	-11,8-6,1	6,1-11,8	-2,1-1,9	2,0-4,5

α (%): fracción de fármaco libre; FVPA: fracción de ácido valproico libre; IC: intervalo de confianza; ME: error medio; RMSE: error cuadrático medio. TVPA: ácido valproico total.

métodos se exponen en la tabla 2. El método de García *et al.* presenta la mejor exactitud y precisión, mientras que el método de Kodama muestra los peores resultados, como cabría esperar al ser únicamente aplicable en pacientes con niveles de albúmina dentro del rango de normalidad.

Discusión

Las concentraciones terapéuticas del TVPA se han establecido entre 50-100 $\mu\text{g/ml}$. En nuestro estudio, estas concentraciones están en la mayoría de los casos por debajo del intervalo terapéutico (media $38,6 \pm 12,5$ mg/l) por el cambio en la fracción libre (α). Esta es la ratio entre la concentración de FVPA y de TVPA y tiene un valor que varía en función de la concentración de TVPA y de la albúmina. Así, en pacientes con normoalbuminemia, para una concentración de TVPA entre 50 mg/l y 100 mg/l, α varía entre un 7,5% y un 15%, respectivamente. En condiciones de hipoalbuminemia, la FVPA aumenta debido a una disminución de los sitios de unión y hace que el AV escape del lugar habitual de muestreo (circulación general), disminuyendo por tanto la concentración de TVPA. Por ello, esta concentración no es fiable como método de monitorización proponiéndose la concentración real de FVPA. En nuestro estudio se observa que α está aumentada (media $16,38 \pm 12,5\%$) por la hipoalbuminemia. En cuanto al intervalo de la concentración de FVPA, Wallenborg *et al.*¹⁴ establecen un intervalo de 4-12 mg/l, lo que indicaría que en nuestro estudio hay un 87% de pacientes con concentraciones potencialmente tóxicas.

A pesar de ello, la determinación rutinaria de AV no incluye la monitorización de la concentración libre. Por ello, algunos autores han propuesto ecuaciones matemáticas para su estimación. Sin embargo, existen discrepancias en los resultados obtenidos por dichos métodos que ponen en duda su utilidad en la práctica clínica.

El método que más se aleja de la medida real es el de Kodama¹³, debido a que su ecuación se obtuvo de individuos con niveles normales de albúmina sérica. Así, todos los niveles de FVPA estimados por la ecuación de Kodama fueron infraestimados, obteniéndose los peores valores de precisión y exactitud (ME: -8,9 mg/l, RMSE: 8,9 mg/l). El estudio de Hermida⁹ infraestimó 16 de las 17 concentraciones de FVPA (ME: -4,9 mg/l, RMSE: 4,9 mg/l). Por el contrario, el método de estimación previamente publicado que mejor se ajustó a nuestra población fue el de Doré¹¹ (ME: -1,5 mg/l, RMSE: 3,6 mg/l).

Los autores proponemos una modificación a partir de Kodama *et al.* para ajustar las estimaciones de FVPA según la albuminemia del paciente. Los resultados obtenidos de la comparación entre los valores observados de FVPA y los predichos por los métodos evaluados ponen de manifiesto que el método diseñado por García *et al.* es el de mayor fiabilidad en nuestra población, presentando la mejor exactitud y precisión (ME: -0,1 mg/l, RMSE: 3,3 mg/l). Así, si la concentración de FVPA no puede determinarse, recomendamos estimarla a través de nuestra ecuación.

El pequeño tamaño de la muestra y el hecho de analizar únicamente pacientes con hipoalbuminemia constituyen las principales limitaciones de nuestro estudio. Además, 4 de las 17 determinaciones no corresponden a niveles de AV en estado de equilibrio, lo que podría suponer una alteración en la precisión de los resultados.

A la vista de los resultados obtenidos, se hace necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes que permitan confirmar la utilidad del método propuesto y establecer nuevas ecuaciones más fiables de estimación de la concentración del FVPA, dada su importancia en los resultados clínicos del tratamiento.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Presentado en el 65.º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Virtual. Octubre de 2020.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Depakine® [consultado 15/05/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/54470/FT_54470.html
2. Brown BL, Craycraft LK, Justice SB. Valproic Acid in the Treatment of Migraines. *Adv Emerg Nurs J.* 2020;42(4):243-53. DOI: 10.1097/TME.0000000000000319
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
4. Brenner GM, Stevens CW. *Farmacología básica.* 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2019.
5. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* 2018;40(5):526-48. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000546
6. Smetana KS, Cook AM, Thompson Bastin ML, Oyler DR. Antiepileptic dosing for critically ill adult patients receiving renal replacement therapy. *J Crit Care.* 2016;36:116-24. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.06.023
7. Valproic Acid, Free and Total [Internet]. Laboratory Test Directory [consultado 21/05/2021]. Disponible en: <https://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0099310>.
8. Drisaldi A, Weeda E, Neyens R, Orvin N, Bonilha L, Campbell Z, *et al.* Accuracy of valproic acid concentration correction based on serum albumin. *Neurocrit Care.* 2019;30(2):301-6. DOI: 10.1007/s12028-018-0627-4
9. Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci.* 2005;97:489-93. DOI: 10.1254/jphs.fpe04007x
10. Parent X, Marzullo C, Guthub AM. Acide valproïque: estimation simple de la concentration sérique libre. *Ann Biol Clin (Paris).* 1993;51:649-50.
11. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D. Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy.* 2017;37:900-7. DOI: 10.1002/phar.1965
12. Kodama Y, Koike Y, Kimoto H, Yasunaga F, Takeyama M, Teraoka I, *et al.* Binding parameters of valproic acid to serum protein in healthy adults at steady state. *Ther Drug Monit.* 1992;14:55-60. DOI: 10.1097/00007691-199202000-00009
13. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1981;9:503-12. DOI: 10.1007/BF01060893
14. Wallenburg E, Klok B, De Jong K, De Maat M, Van Erp N, Stalpers-Konijnenburg S, *et al.* Monitoring Protein-Unbound Valproic Acid Serum Concentrations in Clinical Practice. *Ther Drug Monit.* 2017;39:269-72. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000405

Aportación a la literatura científica

Este estudio es el primero que compara los métodos de estimación de la concentración plasmática de ácido valproico libre de diferentes autores. Además, se propone un nuevo método que aporta mayor exactitud y precisión en la estimación de ácido valproico libre en nuestros pacientes.