

Cartas al Director

Monitorización de la concentración sérica de ácido valproico en pacientes con hipoalbuminemia

Sr. Director:

Recientemente Padilla-Gómez y cols. destacan en su carta el interés clínico de determinar la concentración libre de ácido valproico en un paciente con hipoalbuminemia, en el que la monitorización de las concentraciones totales de fármaco, con las que los clínicos están mucho más familiarizados, condujeron a un aumento inadecuado de las dosis¹.

El ácido valproico presenta una elevada unión a la albúmina, aunque no a la α 1-glicoproteína ácida, dependiendo la unión fármaco-proteína de la concentración de albúmina así como de la concentración de ácido valproico, al tener esta unión con la albúmina un carácter saturable incluso para concentraciones terapéuticas^{2,3}. Como resultado, la fracción libre de ácido valproico presenta una mayor variabilidad que la de otros fármacos antiepilépticos altamente unidos a proteínas². Hace más de 20 años que ya se señaló la preferible monitorización de la concentración libre en lugar de la concentración total de ácido valproico⁴. Sin embargo, el procedimiento estándar en la práctica clínica sigue siendo la determinación de la concentración total, debido tanto a dificultades técnicas de estandarización analítica como a la falta de intervalos terapéuticos establecidos para la concentración libre^{2,3}. Para algunos fármacos antiepilépticos, la concentración en saliva presenta una relación aceptable con la concentración libre plasmática, pero este no es el caso del ácido valproico⁵.

Nosotros hemos desarrollado un procedimiento aplicable a pacientes con hipoalbuminemia para el cálculo de la concentración total normalizada de ácido valproico esperable para condiciones de normoalbuminemia⁶. Esta normalización, diseñada para su aplicación a las C_{min} del estado de equilibrio, permite una corrección adicional para concentraciones totales mayores de 75 mg/L, presentando claras ventajas sobre las ecuaciones de Kodama y cols. para el cálculo de la concentración libre de ácido valproico^{7,8}, sólo utilizables para concentraciones normales de albúmina. Sin embargo, la insuficiencia renal, hiperbilirrubinemia o un exceso de ácidos grasos libres plasmáticos podrían también aumentar la fracción libre de ácido valproico en una forma no recogida por nuestro método de normalización, que como se indicó antes se limita al efecto de la albúmina.

En cualquier caso la normalización por la albúmina de las concentraciones de ácido valproico en el paciente considerado por Padilla-Gómez y cols.¹, pondría de manifiesto que, a pesar de presentar niveles totales potencialmente subterapéuticos de 25-30 mg/L, no procedería aumentar las dosis teniendo en cuenta la hipoalbuminemia de dicho paciente. Otro tanto podría señalarse para casos análogos descritos previamente por Gidal y cols.⁹ y Haraldson y cols.¹⁰. Al aumentar la fracción libre por efecto de la hipoalbuminemia, se favorecería la redistribución del ácido valproico a otros compartimentos tisulares así como su aclaramiento

plasmático, explicando que al aumentar las dosis se obtenga sólo un discreto incremento para la concentración sérica total. Sin embargo, la concentración libre y la concentración total normalizada por albúmina de ácido valproico presentarían incrementos mucho mayores, pudiendo incluso llegar a niveles supratrapéuticos evidenciando la posible aparición de un efecto neurotóxico.

Aunque Padilla-Gómez y cols. no indican el método usado para la determinación de la albúmina sérica, quizá sea conveniente considerar que la utilización del verde de bromocresol (sin duda el método colorimétrico más frecuentemente utilizado en bioquímica clínica) presenta una interferencia positiva con las globulinas. En el paciente considerado, que presentaba una reacción de fase aguda (proteína C reactiva de 158 mg/L), podría estar disminuida la relación albúmina/globulinas, y por tanto tener realmente niveles de albúmina aún menores que los señalados. En nuestro laboratorio utilizamos el púrpura de bromocresol que presenta una menor interferencia con las globulinas, aunque en algunos casos sería deseable la utilización de procedimientos inmunológicos para la determinación de la albúmina en estos pacientes.

J. C. Tutor Valcarce, J. Hermida Ameijeiras

*Unidad Monitorización de Fármacos. Laboratorio Central
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela*

Bibliografía

1. Padilla López A, Ferriols Lisart R, Juan Aguilar M, Nicolás Picó J, Alós Almiñana M. Monitorización de la concentración libre de ácido valproico en un paciente postquirúrgico septicémico. *Farm Hosp* 2005; 29: 215-6.
2. Dasgupta A. Clinical utility of free drug monitoring. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 986-93.
3. De Vane L. Clinical significance of drug binding, protein binding, and binding displacement drug interactions. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 1-25.
4. Levy RH. Monitoring of free valproic acid levels? *Ther Drug Monit* 1980; 2: 199-201.
5. Liu H, Delgado MR. Therapeutic drug concentration monitoring using saliva samples. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 453-70.
6. Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci* 2005; 97: 489-93.
7. Kodama Y, Kurunari 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.
8. Kodama Y, Kurunari M, Kodama H, Koike Y, Yasunaga F, Fujii I, et al. Evaluation of binding equation method for prediction of unbound serum valproic acid concentration in pediatric patients with epilepsy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 114-8.
9. Gidal BE, Collins DM, Beinlich BR. Apparent valproic acid neurotoxicity in a hypoalbuminemic patient. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 32-5.
10. Haraldson JA, Kramer LE, Wolff SL, Lake KD. Elevated free fractions of valproic acid in a heart transplant patient with hypoalbuminemia. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 183-6.