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

Valproic acid serum through 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹. 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 matutina².

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® Crono³⁻⁵.

La administración de comprimidos de liberación sostenida en dosis única es una opción racional, especialmente en pacientes tratados en monoterapia con ácido valproico⁵; 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^{4,5}.

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 $C_{12\text{h}}$ 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 $C_{12\text{h}}$ 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 ($C_{12\text{h}}$) 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]⁶, 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 biológicas⁷, 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 CAP⁶. 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

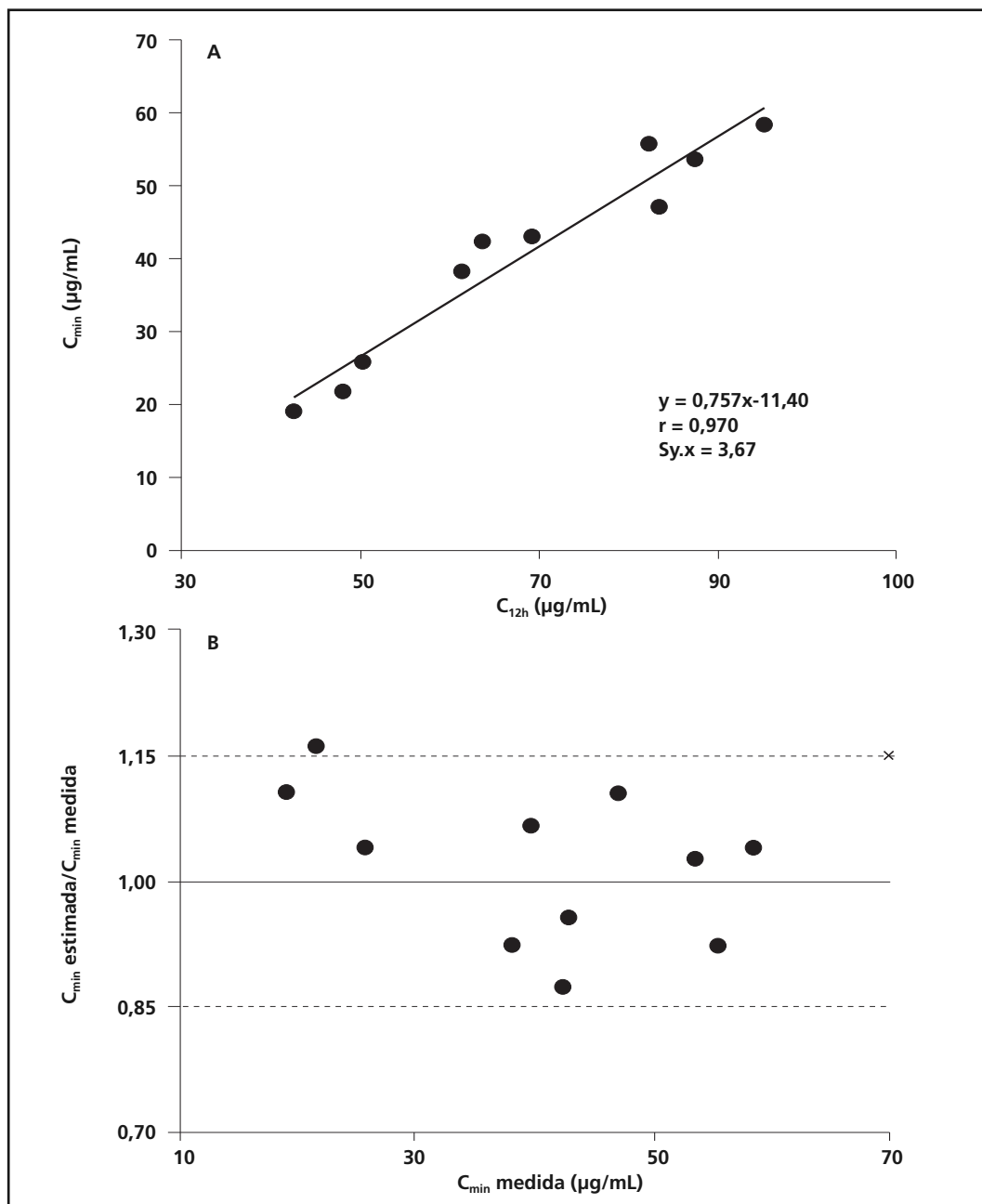


Figura 1. Correlación y regresión entre las concentraciones séricas valle (C_{min}) y 12 horas postdosis (C_{12h}) de ácido valproico (A) y distribución entorno a la línea de identidad del cociente C_{min} estimada/ C_{min} medida con respecto a C_{min} medida (B) en 10 pacientes epilépticos tratados 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 biológicos⁷. 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 valproico¹, 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 terapéutico⁴.

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%⁸, 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, Manzanares-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