

Somnolencia inducida por ácido valproico en situación de hipoalbuminemia. Ventajas de la monitorización de las concentraciones plasmáticas libres

Juan Carlos Ruiz Ramírez¹, Miguel Ángel Santos-Ruiz Díaz², Juan Montero Vázquez³

Med Mil (Esp) 1999; 55 (1): 27-29

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente con hepatopatía crónica, púrpura trombocitopénica autoinmune e hipoalbuminemia que después de sufrir un ictus comenzó con un cuadro hemiconvulsivo izquierdo. Éste, se controló inicialmente con diazepam y posteriormente con fenitoína, que tuvo que ser sustituida por ácido valproico. A las 37 horas del inicio del tratamiento con ácido valproico, al presentar el paciente somnolencia, se midieron las concentraciones plasmáticas total y libre del fármaco. Se encontraron concentraciones de ácido valproico libre muy superiores a las esperadas en relación a la concentración plasmática de fármaco total (fármaco libre y unido a proteínas plasmáticas), por lo que se suspendió temporalmente el tratamiento. Dicho aumento se justificó por la hipoalbuminemia del paciente, por lo que sugerimos la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas de ácido valproico libre en todos los pacientes que presenten hipoalbuminemia, como método de ajuste posológico individualizado.

PALABRAS CLAVE: Ácido valproico - monitorización de fármacos - hipoalbuminemia.

INTRODUCCIÓN

La hipoalbuminemia es una manifestación de numerosos estados patológicos. En esta situación, los fármacos que se caracterizan por unirse en alta proporción a la albúmina, ven incrementada la fracción de fármaco libre (no unido a la albúmina). En la mayoría de los fármacos, la disminución de la concentración plasmática de albúmina produce un descenso de la concentración de fármaco fijado a la misma, así como de la concentración plasmática total del fármaco, aunque la concentración libre de éste, generalmente, no se ve alterada al compensarse el incremento plasmático de esta fracción por su difusión a sitios de unión no específicos en los tejidos y por un aumento en la eliminación (1). Sin embargo, hay fármacos, como el ácido valproico, en los que estos mecanismos compensatorios no se producen, incrementándose los niveles de fármaco libre, y con ello la acción farmacológica o incluso llegando a producir efecto tóxico (2).

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Varón de 71 años de edad con antecedentes de hepatopatía crónica. Ingresó en el Servicio de Hematología para estudio de una trombopenia severa, que fue atribuida a una púrpura trombocitopénica autoinmune y al síndrome de coagulación intravascular diseminada que presentaba el paciente. A su ingreso el paciente refirió dolor abdominal, apreciándosele ascitis y edema en los miembros inferiores, fiebre, leucocitosis y una trombopenia (2.000 plaquetas), mejorando notablemente tras tratamiento con esteroides, transfusión de concentrado de plaquetas, cefotaxima y paracentesis evacuadora con reposición de albúmina.

Fue trasladado al Servicio de Aparato Digestivo donde presentó un episodio de desorientación espacio-temporal y alteraciones en el ritmo del sueño, siendo el EEG compatible con encefalopatía metabólica (encefalopatía hepática) por lo que se inició tratamiento con lactulosa.

Durante el período de ingreso el paciente necesitó en varias ocasiones transfusión de concentrado de plaquetas, así como tratamiento con gammaglobulinas inespecíficas polivalentes.

A los dos meses de su ingreso sufrió un infarto cerebral isquémico en el territorio de la arteria cerebral anterior derecha, confirmado mediante TC craneal. La clínica del paciente se caracterizó por ausencia de emisión de vocablos, incapacidad de movilizar los miembros izquierdos y asimetría facial. A las 24 horas del comienzo del ictus, el enfermo presentó un cuadro hemiconvulsivo izquierdo, sin alteración del estado de alerta, que se controló en primera instancia con diazepam (5 mg iv) y posteriormente con fenitoína (dosis de carga de 18 mg/Kg iv y de mantenimiento 5 mg/Kg). Como el paciente desarrolló un cuadro eruptivo cutáneo generalizado, de probable origen medi-

¹ Capitán de Sanidad (Farmacia). Alumno de la Diplomatura de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Militar Central Gómez Ulla. Madrid.

² Comandante de Sanidad (Farmacia). Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Militar Gómez Ulla. Madrid.

³ Coronel de Sanidad (Medicina). Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Militar Gómez Ulla. Madrid.

Responsable de la correspondencia y petición de separatas: Juan Carlos Ruiz Ramírez. Servicio de Farmacia. Hospital Militar Central «Gómez Ulla». 28047 Madrid. Teléfono 91 422 83 30. Fax 91 422 82 21.

Recibido: 27 de enero de 1999

Aceptado: 28 de febrero de 1999

camentoso, se suspendió el tratamiento con fenitoína (a las 38 h de su instauración) y se introdujo terapia con ácido valproico (bolo iv de 15 mg/Kg en 15 minutos y a los 30 minutos instauración de perfusión iv continua a razón de 1 mg/Kg/h). La erupción cutánea desapareció a las 48 h de suspender el tratamiento con fenitoína.

Al presentar el enfermo un nivel de albúmina bajo (1,6 g/dL) se le realizaron determinaciones de niveles plasmáticos de ácido valproico a las 48 horas de iniciado el tratamiento, aunque normalmente suelen hacerse a los siete días de comenzado el mismo por ser el período necesario para que la concentración plasmática del fármaco alcance el estado estacionario. La concentración de ácido valproico total en plasma resultó ser de 59,27 µg/mL, dentro del intervalo terapéutico aceptado para el fármaco (50-100 g/mL) (3, 4), mientras que la concentración plasmática de ácido valproico libre era de 23,63 µg/mL, valor muy por encima de las concentraciones de ácido valproico libre correspondientes al intervalo terapéutico de concentraciones totales en pacientes sin problemas en la unión a proteínas séricas (3-15 µg/mL) (5-9). Estos hallazgos analíticos fueron compatibles con el estado de somnolencia que el paciente presentaba y que ha sido descrito como uno de los efectos secundarios neurológicos, de rara aparición, derivados del tratamiento con ácido valproico. Por ello, el tratamiento fue suspendido y se midieron niveles plasmáticos del fármaco total y libre cada 24 h. para ver su evolución (tabla 1). El paciente mejoró progresivamente de su estado de somnolencia.

DISCUSIÓN

Para la mayoría de los fármacos que se unen principalmente a la albúmina, la fracción de fármaco libre en plasma, cuando los niveles de albúmina están dentro de la normalidad, se mantiene invariable. Esto se debe fundamentalmente a que el número de sitios de unión del fármaco en la albúmina supera el número de moléculas de fármaco susceptibles de fijación. Sin embargo, en otros fármacos, como el ácido valproico, puede suceder lo con-

trario. Cuando la concentración plasmática total de ácido valproico supera los 50 µg/mL, siendo normales los niveles de albúmina, parecen saturarse los lugares de fijación del fármaco a ésta. Como consecuencia de ello la fracción de fármaco libre cambia en función de la concentración de fármaco total en plasma, y del volumen de distribución (10).

En condiciones de hipoalbuminemia la saturación de los lugares de fijación del ácido valproico a la albúmina se produce a concentraciones plasmáticas de ácido valproico más bajas que cuando el nivel de albúmina es normal. Esta situación, unida al hecho de que el ácido valproico es metabolizado en el hígado en un 97-99 % (6) y a que el aclaramiento hepático de la fracción libre es de tipo restrictivo (5), determina un incremento de la concentración de fármaco libre. Esto puede apreciarse en la figura 1, donde se ha representado la concentración de ácido valproico total y la de valproico libre que presentaba el paciente, así como la concentración de ácido valproico libre que éste debería tener si su nivel de albúmina fuese normal (tabla 2), calculada teniendo en cuenta que dentro del intervalo terapéutico aceptado para el fármaco el porcentaje medio de fármaco libre oscila entre el 5-15 % (6, 9, 11-14). También es de esperar un aumento del volumen de distribución del fármaco acompañado de un alargamiento de la vida media sérica y de una disminución de la concentración total. Estos cambios, según algunos estudios, son más notables en personas de edad en las que se ha comprobado que existe una disminución de la unión del ácido valproico a proteínas, y una reducción de la capacidad metabólica hepática y en el aclaramiento de la fracción libre (15-16).

En el caso que nos ocupa han concurrido todos los factores anteriormente descritos (insuficiencia hepática, hipoalbuminemia y edad avanzada); y, pese a que la pauta posológica de ácido valproico era adecuada para el peso del paciente, la conjunción de estos factores han dado lugar a que los niveles de fármaco libre se disparasen, permaneciendo los niveles plasmáticos totales dentro del intervalo terapéutico. La consecuencia fue una manifestación clínica de somnolencia, que remitió al suspender temporalmente el tratamiento.

Tabla 1. Concentraciones plasmáticas observadas de ácido valproico total y libre

DÍA	HORA	ACCIÓN REALIZADA	AVPT (µg/mL)	AVPL (µg/mL)	α
1	18:45 18:15	Bolo I.V. de 15 mg/Kg en 15 minutos. 1.600 mg/24 h Infusión I.V. continua.			
2	18:15 19:20	1600 mg/24 h Infusión I.V. continua. Suspensión de tratamiento.			
3	08:00	Toma de muestra (Control de niveles plasmáticos).	59,27	23,71	40,00
4	08:00	Toma de muestra. (Control de niveles plasmáticos).	35,45	16,47	46,45
5	08:00	Toma de muestra (Control de niveles plasmáticos).	27,88	10,44	37,44
7	08:00 21:30	Toma de muestra (Control de niveles plasmáticos). Reinicio de dosificación 400 mg/24 h infusión I.V. infusión.	7,67	1,45	18,90
8	08:00	Toma de muestra (Control de niveles plasmáticos).	11,78	3,85	32,68
9	08:00	Toma de muestra (Control de niveles plasmáticos).	16,45	7,45	45,29

AVPT= Concentración plasmática total de ácido valproico. AVPL= Concentración plasmática de ácido valproico libre. α= % de ácido valproico libre.

Tabla 2. Concentraciones plasmáticas de ácido valproico libre, observadas y esperadas (para un nivel de albúmina normal)

Día	AVPL ₁ (µg/mL)	α ₁ (%)	AVPL ₂ (µg/mL)	α ₂ (%)
3	23,71	40,00	2,96	5
4	16,47	46,45	1,77	5
5	10,44	37,44	1,39	5
7	1,45	18,90	0,95	5
8	3,85	32,68	1,63	5
9	7,45	45,29	2,26	5

AVPL₁= Concentración de ácido valproico libre observada en el paciente (albúmina de 1,6 mg/dL).

AVPL₂= Concentración de ácido valproico libre para un nivel de albúmina normal.

α₁= % de fármaco libre respecto de la concentración de ácido valproico total determinada en cada punto.

α₂= % de fármaco libre respecto de la concentración de ácido valproico total determinada en cada punto bajo el supuesto de un nivel de albúmina normal.

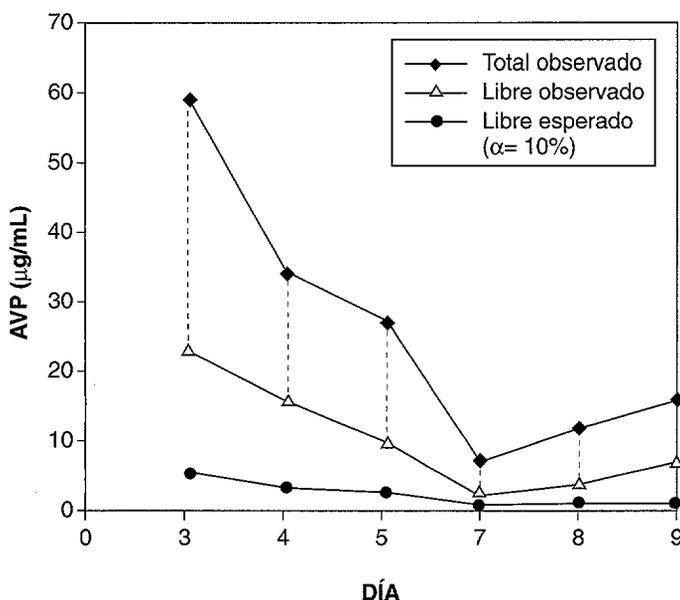


Figura 1. Evolución de los niveles plasmáticos observados de ácido valproico total, libre, y evolución prevista de ácido valproico libre si el nivel de albúmina hubiese sido normal.

CONCLUSIONES

Normalmente se monitorizan los niveles plasmáticos totales de ácido valproico. Sin embargo, existen situaciones, como la descrita en este caso, en el que la monitorización de los niveles plasmáticos libres de ácido valproico pueden ser de gran utilidad, ya que nos ofrece una información más clara de la relación que existe entre la concentración plasmática del fármaco estudiado y la respuesta farmacológica en el paciente.

La conclusión que puede extraerse de este caso es de tipo general respecto a la farmacoterapéutica a nivel hospitalario. Muchos de los pacientes ingresados suelen tener edad avanzada lo cual hace que la capacidad metabólica hepática esté reducida. En muchos casos padecen una enfermedad crónica, terminal o no, y suelen presentar ligeros signos de desnutrición proteica. En sus analíticas es frecuente observar una disminución del nivel sanguíneo de proteínas totales y de albúmina. Sin embargo, en estos pacientes, es frecuente obviar la situación de hipoalbuminemia en el momento de establecer la posología, cuando deberían ser candidatos a un seguimiento integral de su farmacoterapia que debe reflejarse de una forma especial en aquellos fármacos en los que se monitorizan los niveles plasmáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winter ME, Basic Clinical Pharmacokinetics. 2.^a ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A., 1994, p. 14-18.
2. Gidal BE, Pitterle MS, Spencert NW, Maly MM. Relationship between valproic acid dose, plasma concentration and clearance in adult monotherapy patients with epilepsy. *J Clin Phar and Ther* 1995; 20: 215-219.
3. Schobben F and Van der Kleijn E. Determination of sodium di-N-propylacetate in plasma by gas-liquid chromatography. *Pharmacol Week* 1974; 109: 30-33.
4. Vajda F, Morris P, Drummer O and Blandin P. Clinical and Pharmacological Aspects of Sodium Valproate in the Treatment of Epilepsy. In Legg NJ (ed). Tunbridge Wells, Kent, UK, MCS Consultants 1976, p. 91-96.
5. Klotz U and Antonin KH. Pharmacokinetics and Bioavailability of Sodium Valproate. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 736-743.
6. Gugler R, Schell A, Eichelbaum M, Froescher W and Schulz H-U. Disposition of Valproic Acid in Man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 125-132.
7. Gugler R. The Effect of Disease on the Response to Drugs. *Adv Pharmacol Ther* 1978; 6: 67-76.
8. Bowle TA, Patel IH, Levy RH and Wilensky AJ. Valproic Acid Dosage and Plasma Protein Binding and Clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 486-492.
9. Loscher W. Serum Protein Binding and Pharmacokinetics of Valproate in Man, dog, Rat and Mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 204: 255-261.
10. Monks A and Richens A. Effect of single dose of sodium valproate on serum phenytoin levels and protein binding in epileptic patients. *Clin Pharm Ther* 1980; 27: 89.
11. Jordan BJ, Shillingford JS and Steed KP. Preliminary observations on the protein-binding and enzyme-inducing properties of sodium valproate (Epilim): in Legg (ed) Clinical and Pharmacological Aspects of Sodium Valproate (Epilim) in the Treatment of Epilepsy. MCS Consultants. Tunbridge Wells 1976, p. 112-116.
12. Portratz J and Schultz H-U. Protein binding of dipropylacetate (DPA) in human plasma. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology* 1976; 294: R9.
13. Gugler R and Muller G. Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 441-446.
14. Patel IH and Levy RH. Valproic acid binding to human serum albumin and determination of free fraction in the presence of anticonvulsants and free fatty acids. *Epilepsia* 1979; 20: 85-90.
15. Bauer L, Davis R, Wilensky A, Raisys V and Levy RH. Valproic Acid Clearance, Unbound Fraction and Diurnal Variation in Young and Elderly Adults. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 697-700.
16. Perruca E, Grimaldi R, Gatti G, Pirracchio S, Crema F and Frigo GM. Pharmacokinetics of Valproic Acid in the Elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1984b; 17: 665-669.