


doi: 10.30827/ars.v63i1.20820

Artículos originales

Idoneidad de la monitorización de niveles de ácido valproico en un hospital infantil en México

Appropriateness of Valproic Acid-Level Monitoring at a Childrens' Hospital in Mexico

María Del Rosario Hernández-Jerónimo¹

Alejandro Chehue-Romero¹  0000-0003-3054-7544

Elena Guadalupe Olvera-Hernández¹  0000-0002-9704-4872

Ana Luisa Robles-Piedras¹  0000-0002-8697-605X

¹Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Farmacia. Hidalgo, México.

Correspondencia

Ana Luisa Robles-Piedras
roblesa@uaeh.edu.mx

Recibido: 14.03.2021

Aceptado: 12.11.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

Sin Financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Este estudio se realizó con el apoyo de la Q. Mirna Ruíz Anaya, Jefa del Laboratorio de Química Clínica del Hospital del Sistema DIF Hidalgo, México.

Resumen

Introducción: en México, la cuantificación de fármacos en plasma se utiliza para comprobar la toxicidad, el cumplimiento y la titulación de dosis en el tratamiento con fármacos anticonvulsivos como el ácido valproico (AVP), pero sin considerar los principios de farmacocinética debido a la ausencia de farmacéuticos clínicos en el Sistema de Salud.

Método: el presente estudio es un análisis retrospectivo que incluye los datos de concentración plasmática de ácido valproico en pacientes pediátricos de 1 a 15 años de edad, con diagnóstico confiable de epilepsia.

Resultados: se revisaron los archivos de 260 pacientes, se encontró que solo el 56,5% de los pacientes tenían niveles séricos en estado estacionario. Los niveles plasmáticos de AVP se encontraron a nivel subterapéutico en el 22% de los pacientes y el 15% tenían niveles tóxicos. El análisis muestra que los niños menores de cinco años aparecen como un grupo heterogéneo para las variables estudiadas.

Conclusiones: debido a la falta de reconocimiento de los farmacéuticos clínicos en México, recomendamos que el mejor resultado clínico se evalúe mediante el monitoreo de los parámetros farmacocinéticos y no solo mediante la dosificación de prueba y error.

Palabras clave: valproico; evaluación; monitorización; proceso.

Abstract

Introduction: in Mexico, plasma drug quantitation is used to check toxicity, compliance, and dose titration in treatment with antiepileptic drugs like valproic acid (AVP), but without considering the principles of pharmacokinetics due to the absence of clinical pharmacists into the Health System.

Method: the present study is a retrospective analysis including the plasmatic concentration data of AVP in pediatric patients of 1 to 15 years old, who had received a reliable diagnosis of epilepsy.

Results: files of 260 patients were reviewed. It was found that only 56,5% of the patients had serum levels at steady state. The plasma AVP levels were found in sub-therapeutic level in 22% of patients and 15% had toxic levels. The analysis shows that children under five years of age appear as a heterogeneous group for the variables studied.

Conclusions: due to the lack of recognition of clinical pharmacists in Mexico, we recommend that best clinical outcome can be evaluated only by monitoring pharmacokinetic parameters for variations appearing in individual patients, and not just through trial and error dosing.

Keywords: valproic; evaluation; monitoring; process.

Puntos clave

En México, aún no se contempla la inclusión de un farmacéutico clínico en las sedes hospitalarias; por lo que entre más evidencias se muestren del cómo los farmacéuticos contribuyen a la necesidad social del uso correcto y racional de los medicamentos, se demostrará la imperativa utilidad de contar con profesionales farmacéuticos clínicos quienes son vitales para la conciliación e idoneidad de la prescripción dentro de las instituciones de salud, de tal forma que se garantice la seguridad al paciente.

Introducción

En México, solo en algunos centros hospitalarios se lleva a cabo la cuantificación de fármacos en plasma, y este dato se utiliza solamente para comprobar toxicidad, el cumplimiento o la valoración de para realizar un cambio o ajuste de dosis a prueba y error, sin considerar los principios de farmacocinética; esto, debido a la ausencia de farmacéuticos clínicos en el Sistema de Salud. El caso de tratamientos que incluyen el uso de fármacos anticonvulsivos, como el ácido valproico (AVP), no es la excepción.

Dado que los fármacos anticonvulsivos (AEDs por sus siglas en inglés) presentan un índice terapéutico estrecho y propiedades farmacocinéticas complejas, las grandes fluctuaciones en su concentración plasmática pueden producir efectos tóxicos o una pérdida de la eficacia terapéutica. De igual manera, debido a presentan una marcada variabilidad interindividual, se puede producir una variación en los niveles de concentración en los pacientes, dando lugar a la presencia de efectos tóxicos o falta de eficacia. Desde hace varios años, los avances tecnológicos han permitido medir las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos, lo que ayuda al estudio de la relación entre la dosis administrada y el efecto farmacológico; en este sentido, para fármacos como los AEDs, se ha demostrado que concentraciones bajas pueden producir un efecto insuficiente, y que concentraciones altas pueden estar asociadas a la presencia de efectos adversos^(1,2).

El AVP es un fármaco muy utilizado en el tratamiento de la epilepsia en niños debido a su amplia actividad anticonvulsivante y la incidencia relativamente baja de toxicidad del sistema nervioso central⁽³⁾. Se ha demostrado que en niños, es especialmente importante en el tratamiento de las convulsiones de ausencia, mioclónicas y tónico-clónicas, y eficaz tanto para las convulsiones generalizadas como parciales⁽⁴⁾. Los resultados de numerosos ensayos clínicos sugieren que el AVP probablemente tiene el espectro más amplio de actividad antiepiléptica de todos los AEDs, tanto en niños como en adultos con epilepsia. Además de ser eficaz para tratar las convulsiones parciales y las convulsiones generalizadas, se ha demostrado que es eficaz para tratar síndromes como los de Gastalt y West⁽⁵⁾. Esto le da al AVP un lugar especial para el tratamiento de pacientes con tipos mixtos de convulsiones que tienen síntomas altamente refractarios. Además, debido a su amplio espectro de anticonvulsivos, no está contraindicado para el tratamiento de otros tipos de crisis convulsivas^(5,6). Además de su amplio espectro anticonvulsivo, existen otros factores como la edad del paciente, el peso corporal, la dosis administrada, la forma farmacéutica y la frecuencia de la dosificación, el tiempo de muestreo, medicación concomitante, así como variaciones genéticas, que pueden modificar la farmacocinética del AVP y, como resultado, modificar el valor de la concentración plasmática⁽⁷⁾. Por tanto, la cuantificación y análisis de las concentraciones plasmáticas del fármaco son necesarios en el tratamiento de las convulsiones y la disminución de la presencia de efectos adversos.

A lo largo de los años, la Monitorización Terapéutica de Fármacos (MTF) ha demostrado su utilidad en la individualización de tratamientos farmacológicos, principalmente para fármacos que tienen una farmacocinética impredecible, y también ha demostrado su utilidad en poblaciones especiales, como la pediátrica. Se recomienda el uso de monitorización terapéutica en aquellos pacientes que están siendo dosificados con AEDs, ya que es una herramienta sumamente importante para establecer regímenes posológicos ajustados a las necesidades de cada paciente^(8,9). Así, la farmacocinética a través del MTF ayuda a los médicos a comprender por qué un paciente puede no responder adecuadamente a la medicación. Asimismo, el MTF ayuda a detectar el incumplimiento en los pacientes, además de analizar la variabilidad inter e intraindividual en la farmacocinética y los factores que contribuyen a esta variación^(1,10).

En el caso de los niños, es necesario un cuidado especial durante el tratamiento con AEDs, debido a sus peculiaridades metabólicas y los cambios relacionados con el desarrollo en la expresión de la epilepsia. Por ejemplo, la velocidad de metabolismo en un niño puede ser mucho más rápida que en los adultos, lo que requiere de ajustes de dosis para garantizar que se administre suficiente medicación para controlar las convulsiones. Del mismo modo, la distribución del fármaco se reduce en los lactantes pequeños en comparación con los niños mayores y los adultos. Durante el desarrollo posnatal temprano, las actividades de las enzimas hepáticas aumentan rápidamente para alcanzar un pico de 2 a 6 veces más alto que la actividad observada en los adultos a la edad de 6 meses, y disminuyen a aproximadamente el doble de las tasas de actividades de los adultos a la edad de 6 años y hasta niveles adultos en la pubertad⁽¹¹⁾. En pacientes con politerapia a base de AEDs, las interacciones farmacocinéticas suelen estar relacionadas con alteraciones del metabolismo por inductores o inhibidores enzimáticos. La mayoría de las interacciones medicamentosas en el pasado se descubrieron debido a un cambio inesperado en el estado clínico de un paciente después de agregar o retirar un medicamento de su farmacoterapia⁽¹²⁾. Estas interacciones farmacocinéticas a nivel metabólico pueden producir alteraciones significativas de las concentraciones plasmáticas de los AEDs, ya sea por inducción o inhibición a través del sistema enzimático del citocromo P450⁽¹³⁾.

Debido a la gran variabilidad interindividual en el metabolismo de los AEDs como el AVP, no es posible establecer una correlación entre la dosis administrada y la concentración plasmática que presenten los pacientes, y esto es aún más complicado en aquellos que están siendo co-medicados con otros AEDs, principalmente si ejercen un efecto inductor enzimático. Así, los niños con terapia combinada requieren dosis más altas para alcanzar concentraciones similares a las observadas en adultos^(1,3). Es precisamente la relación impredecible entre la dosis administrada a los pacientes y la concentración de AVP, lo que justifica la necesidad de individualizar las terapias farmacológicas a través de la monitorización farmacocinética⁽⁴⁾. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre la dosis y la concentración plasmática de AVP en diferentes grupos de edad con epilepsia refractaria, evaluar la influencia de la co-medicación inductora de enzimas y evaluar la eficiencia del proceso de medición de las concentraciones de AVP que se llevan a cabo en un hospital pediátrico, con el fin de realizar las recomendaciones pertinentes.

Métodos

El presente estudio es un análisis retrospectivo que incluye los datos de concentración plasmática de AVP en pacientes pediátricos de 1 a 15 años, que habían recibido un diagnóstico confiable de epilepsia en monoterapia o indicación clínica para recibir tratamiento adyuvante con politerapia de AEDs durante un período de doce meses, y con ausencia de enfermedad renal, hepática, endocrina, gastrointestinal o neoplásica asociada.

El estudio fue únicamente observacional y no requirió desviarse del plan de manejo clínico adoptado por los médicos tratantes. El principal criterio de inclusión fue que para cada paciente la concentración mínima de AVP estuviera al estado estacionario. Todos los pacientes permanecieron en el anonimato y a través de la revisión de los expedientes clínicos, se recolectaron los datos de edad, sexo, peso, dosis, el uso concomitante de otros AEDs y el nivel de la concentración plasmática de AVP. Para evaluar la idoneidad de la determinación del nivel, se debieron cumplir 2 criterios: 1) una indicación adecuada para la medición y 2) un tiempo de muestreo correcto (a través del nivel en condiciones de estado estacionario). El personal del laboratorio de química clínica, midió las concentraciones plasmáticas de AVP y otros AEDs mediante el inmunoensayo enzimático de micropartículas AxSYM® II (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE. UU.). La toma de muestras de sangre en todos los pacientes se realizó por la mañana, justo antes de la siguiente dosis del fármaco (Cmín). Se analizó la influencia de la edad, la dosis y la medicación concomitante, sobre los niveles plasmáticos de AVP. Se examinaron los expedientes clínicos para determinar las medidas de seguimiento tomadas en función de los informes de laboratorio. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó Microsoft Excel®.

Resultados

Los pacientes se clasificaron inicialmente, según su edad, en tres grupos. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1. La relación entre la concentración plasmática de AVP y la dosis para 147 pacientes se muestra en la Figura 1a.

Los principales motivos para solicitar la medición del nivel de concentración de AVP se basaron en la presencia de convulsiones no controladas, signos y síntomas de toxicidad y sospecha de incumplimiento en los pacientes.

Los resultados de la cuantificación de AVP revelaron que el 63% de los pacientes tenían el fármaco en niveles terapéuticos (rango terapéutico establecido: 50-100 mg/L). Los niveles plasmáticos de AVP se encontraron en niveles subterapéuticos en el 22% de los pacientes y el 15% de los pacientes se encontraron en niveles tóxicos.

La Tabla 2 muestra los niveles de concentración alcanzados en cada grupo de edad. La comparación entre los 3 grupos de edad mostró que en el grupo de 1 a 5 años ($n = 77$), se observaron más concentraciones fuera del rango terapéutico (Figura 1b). Este grupo representa el porcentaje más alto de pacientes que son tratados con AVP para el manejo de las convulsiones.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Número	77	46	24
Género (Masculino/Femenino)	26/51	26/20	9/15
Edad (años)	1,93 (1,26)	7,32 (1,97)	10,35 (2,73)
Peso corporal (kg)	11,22 (4,08)	25,12 (11,85)	42,77 (16,53)
Dosis diaria (mg/kg)	33,17 (17,79)	30,80 (14,18)	28,74 (9,44)

Grupo 1: niños edad <5 años; Grupo 2: niños edad 5 a 10 años; Grupo 3: niños edad 10-15 años.

Tabla 2. Características de los pacientes.

Grupo	Hombre/Mujer	Rango Terapéutico (%)	Rango Sub-Terapéutico n (%)	Rango Tóxico n (%)	Total de muestras
1	26/51	43 (56)	16 (21)	18 (23)	77
2	26/20	34 (74)	3 (7)	9 (20)	46
3	9/15	16 (67)	3 (13)	5 (21)	24

Grupo 1: niños edad <5 años; Grupo 2: niños edad 5 a 10 años; Grupo 3: niños edad 10-15 años.

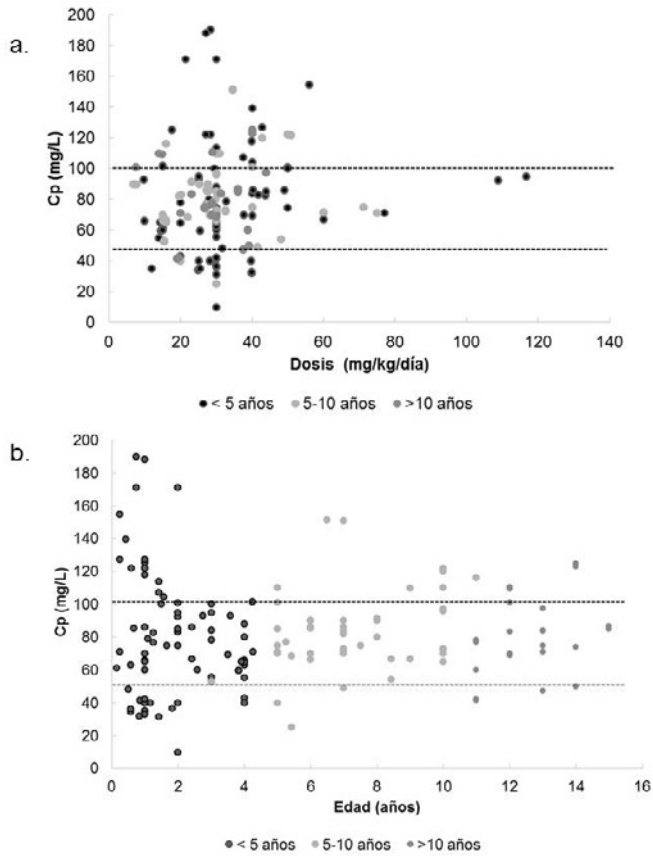


Figura 1. Relación entre la concentración plasmática de AVP al estado estacionario, la dosis diaria prescrita (panel a) y la edad (panel b), en 147 pacientes (divididos en tres grupos de edad). La línea punteada representa el rango terapéutico establecido.

Discusión

Una de las probables razones por las que un gran porcentaje de las concentraciones de AVP están por debajo del intervalo terapéutico puede ser el incumplimiento por parte de los pacientes. En este sentido, una forma de mejorar el cumplimiento es rastrear las dosis que reciben los pacientes y monitorear los niveles de AVP de manera regular, para asegurar que se cumpla con la terapia. Esto es particularmente útil en pacientes en los que el incumplimiento es recurrente. Además, la medición de las concentraciones también puede detectar la variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético del AVP según la edad. Durante la infancia los cambios fisiológicos que se producen son muy importantes y la cinética de disposición de los fármacos puede variar considerablemente con respecto a la edad adulta, en este caso, diferentes autores han encontrado una disminución del aclaramiento plasmático de AVP con respecto a la edad, por lo que ésta es mayor en los niños, al igual que se encontró en nuestra población estudiada⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Aunque las mediciones de AVP se realizaron con la concentración mínima en estado estacionario, la diferencia en los valores alcanzados en los diferentes pacientes, podría atribuirse a diferente biodispo-

nibilidad de las diversas formulaciones farmacéuticas comercializadas en el país. En este estudio, los datos muestran que los niños menores de cinco años aparecen como el grupo más heterogéneo para las variables estudiadas; sin embargo, la diferencia en las concentraciones plasmáticas no fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Debido a la gran variabilidad interindividual que presenta el AVP y al elevado porcentaje de concentraciones que se encuentran fuera del intervalo terapéutico recomendado, se sugiere conocer el valor del aclaramiento del AVP en los grupos de edad definidos, ya que es de gran ayuda en la programación de las primeras pautas posológicas o en la modificación de regímenes posológicos ya establecidos. Sin embargo, la diferencia en las concentraciones plasmáticas no fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Debido a la gran variabilidad interindividual que presenta el AVP y al elevado porcentaje de concentraciones que se encuentran fuera del intervalo terapéutico recomendado, se sugiere conocer el valor del aclaramiento del AVP en los grupos de edad definidos, ya que es de gran ayuda en la programación de las primeras pautas posológicas o en la modificación de regímenes posológicos ya establecidos.

Durante el período de este estudio, se revisaron los archivos de 260 pacientes. Se encontró que solo 147 de estos presentaron niveles séricos del fármaco medidos al estado estacionario (56,5%); el 90% de las prescripciones de AVP fueron por convulsiones parciales complejas y el 61% recibió AVP como monoterapia, el 39% restante incluyó otros AEDs en su tratamiento, como fenitoína ($n = 17$), fenobarbital ($n = 20$), topiramato ($n = 10$), carbamazepina ($n = 4$), vigabatrina ($n = 3$) y clonazepam ($n = 3$).

Si bien la monoterapia sigue siendo el tratamiento preferido para la epilepsia, las combinaciones entre AEDs se usan con mucha frecuencia, principalmente en pacientes que no responden a un solo fármaco y, de manera similar, estas combinaciones se usan para tratar afecciones intercurrentes o asociadas⁽¹⁷⁾. Sin embargo, aunque la terapia combinada con AEDs puede brindar beneficios clínicos, también puede aumentar el riesgo de efectos adversos debido a interacciones farmacológicas y afectar el bienestar de los pacientes⁽¹²⁾. Debido a que en el periodo de estudio solo se encontró un pequeño número de pacientes que recibieron otros AEDs que actúan como inductores enzimáticos, no fue posible realizar una evaluación de la influencia de la co-medición en el aclaramiento de AVP dentro de cada grupo de edad.

La principal limitación consistió en el hecho de que la evaluación de la indicación para la que se solicitó la medición del fármaco se basó en la información recuperada a partir de la historia clínica, que puede contener información incompleta o incorrecta; Además, tras la revisión de los expedientes, no se encontraron datos completos que indicaran la relación entre la respuesta de los pacientes a la terapia anticonvulsiva, la concentración de AVP medida y la presencia de reacciones adversas. No obstante, este estudio permitió establecer que en la población estudiada, el 9.1% de los pacientes presentó reacciones adversas, las cuales fueron desde somnolencia, dolor de cabeza, vómitos, gastritis hasta las más graves, como leucopenia y trombocitopenia. En este estudio, como en otros estudios realizados en el mismo centro, hubo algunas limitaciones⁽¹⁸⁾. Es posible que información importante, como la sospecha de efectos adversos asociados con la terapia con AEDs o la recurrencia de las convulsiones, no siempre se haya anotado adecuadamente como motivo para solicitar la medición de un nivel de fármaco. Por otro lado, se pierde el sentido de contar con el valor de la concentración sérica del fármaco, si solamente será una guía para dosificar a prueba y error, como el aumentar la dosis si el nivel es bajo, o disminuir la dosis si el nivel es alto. Por tanto, con base en este breve estudio, se considera necesario corregir y adecuar la metodología de seguimiento actualmente utilizada en el centro hospitalario, que se incluya un farmacéutico clínico que aplique los principios de la monitorización basada en el cálculo de parámetros farmacocinéticos individualizados y el MTF, permite optimizar la dosificación de AVP en beneficio de los pacientes.

Bibliografía

1. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring,

ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49(7):1239-76. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.

2. Eadie MJ. Plasma antiepileptic drug monitoring in a neurological practice: A 25-year experience. *Ther Drug Monit*. 1994; 16(5):458-468. DOI: 10.1097/00007691-199410000-00004.

3. Cloyd JC, Fischer JH, Kriel RL, Kraus DM. Valproic acid pharmacokinetics in children. IV. Effects of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 1993; 53(1):22-29. DOI: 10.1038/clpt.1993.5.

4. Peterson GM, Naunton M. Valproate: a simple chemical with so much to offer. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30:417-421. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2005.00671.x.

5. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2002; 16(10):669-94. DOI: 10.2165/00023210-200216100-00003.

6. Davis R, Peters DH, Mctavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1994; 47(2):332-72.

7. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002; 16(10):695-714. DOI: 10.2165/00023210-200216100-00004.

8. Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child*. 2016; 101(4):377-81. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305309.

9. van den Anker JN. The impact of therapeutic drug monitoring in neonatal clinical pharmacology. *Clin Biochem*. 2014; 47(9):704-5. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.018.

10. Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8(6):929-39. DOI: 10.1586/14737175.8.6.929.

11. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2006;8(2):113-29. DOI: 10.2165/00148581-200608020-00004.

12. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol*. 2003; 2(8):473-81. DOI: 10.1016/s1474-4422(03)00483-6.

13. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010; 8(3):254-67. DOI: 10.2174/157015910792246254.

14. Sánchez-Alcaraz A, Quintana MB, López E, Rodríguez I. Valproic acid clearance in children with epilepsy. *J Clin Pharm Ther*. 1998; 23(1):31-4.

15. Fattore C, Messina S, Battino D, Croci D, Mamoli D, Perucca E. The influence of old age and enzyme inducing comedication on the pharmacokinetics of valproic acid at steady-state: A case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data. *Epilepsy Res*. 2006; 70(2-3):153-60. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2006.04.002.

16. EL Desoky ES, Fuseau E, EL Din Amry S, Cosson V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 59(11):783-90. DOI: 10.1007/s00228-003-0699-7.

17. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61(3):246-55. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x.

18. Márquez-Cruz M, Chehue-Romero A, Ruiz-Anaya ME, Robles-Piedras AL. Appropriateness of antiepileptic drug-level monitoring at a Childrens' Hospital in Mexico. *Biomed Pharmacol J*. 2017; 10(1):329-335. DOI: 10.13005/bpj/1113.