

MODELO PREDICTIVO DE ACIDO VALPROICO LIBRE A PARTIR DE ACIDO VALPROICO TOTAL EN POBLACIÓN DESNUTRIDA.

Javier Martínez Moreno, farmacéutico comunitario en Almansa (Albacete); email: javigarvi@gmail.com

OBJETIVO

Correlacionar la concentración de ácido valproico libre con las concentraciones de ácido valproico libre en sangre en pacientes hipoalbuminémicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo observacional de 42 meses de duración en una Unidad de Farmacocinética Clínica de un hospital universitario. Se incluyeron pacientes desnutridos con albuminemia < 3 g/dL. La concentración se determinó por inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes en el autoanalizador Architect®. El pretratamiento realizado para la obtención de la fracción libre fue el microfiltrado (filtro 10.000 Amicon®Ultra 0,5mL) y la ultracentrifugación (14.000G, 15 min).

La relación entre la concentración total de ácido valproico y la concentración libre de ácido valproico fue estudiada con la ecuación de Langmuir. El análisis estadístico fue llevado a cabo usando un modelado no lineal de efectos mixtos mediante NONMEM v.7.3. Los parámetros fueron dotados de variabilidad intra-individual con un error tipo exponencial; el error residual fue modelado usando un error de tipo exponencial.

Albumina, dosis, edad, sexo, proteínas totales, albúmina, creatinina, urea, bilirrubina y GPT fueron probadas como covariables de forma univariante con Stepwise Covariate Model (SCM), el valor de p para stepwise forward fue p=0,05 y para stepwise backward fue de p=0,01.

La validación del modelo se realizó mediante Visual predictive check (VPC). Se simularon 1000 observaciones con los parámetros finales de modelo calculando la predicción del intervalo del 95% de confianza (si menos del 5% de las observaciones caen fuera del rango de 95% de predicción se considera que el modelo tiene buena capacidad predictiva). Con el fin de asegurar la validez del modelo, la mediana y el error estándar con el IC95% de los parámetros fueron calculados mediante bootstrap no paramétrico en Perl-speaks-NONMEM (PSN ©).

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las características de los pacientes incluidos en el estudio. 17 adultos (0,86 hombres/mujeres) con hipoalbuminemia y 28 pares de determinaciones fueron estudiadas. El estudio de la correlación, mostró que la albúmina relacionada de forma aditiva a uno de los parámetros (constante de disociación fármaco-albúmina -Kd-) de la ecuación de Langmuir, tuvo un ajustado estadísticamente significativo. Ninguna de las otras covariables muestra la significación estadística en su inclusión. El VPC (figura 2) mostró que sólo un 3,57% de las observaciones se encontraron fuera del IC95%. Además los resultados del bootstrap revelaron que las estimas iniciales se encontraban dentro de los IC95%

Parámetro	Unidades	Media (DS)
Dosis / peso / día	mg/kg/día	22.16 (10.46)
Peso	kg	69.04 (13.45)
Concentración total de ác. valproico	mg/L	40.61 (22.10)
Concentración libre de ác. valproico	mg/L	16.44 (10.55)
Proteína sérica	g/dL	5.42 (0.56)
Albúmina sérica	g/dL	2.24 (0.40)
Creatinina sérica	g/dL	0.91 (0.94)
Urea sérica	g/dL	49.50 (48.31)
Bilirrubina sérica	g/dL	0.67 (0.76)
GPT	g/dL	57.04 (91.92)

Tabla 1.- Características de los pacientes (n=19)

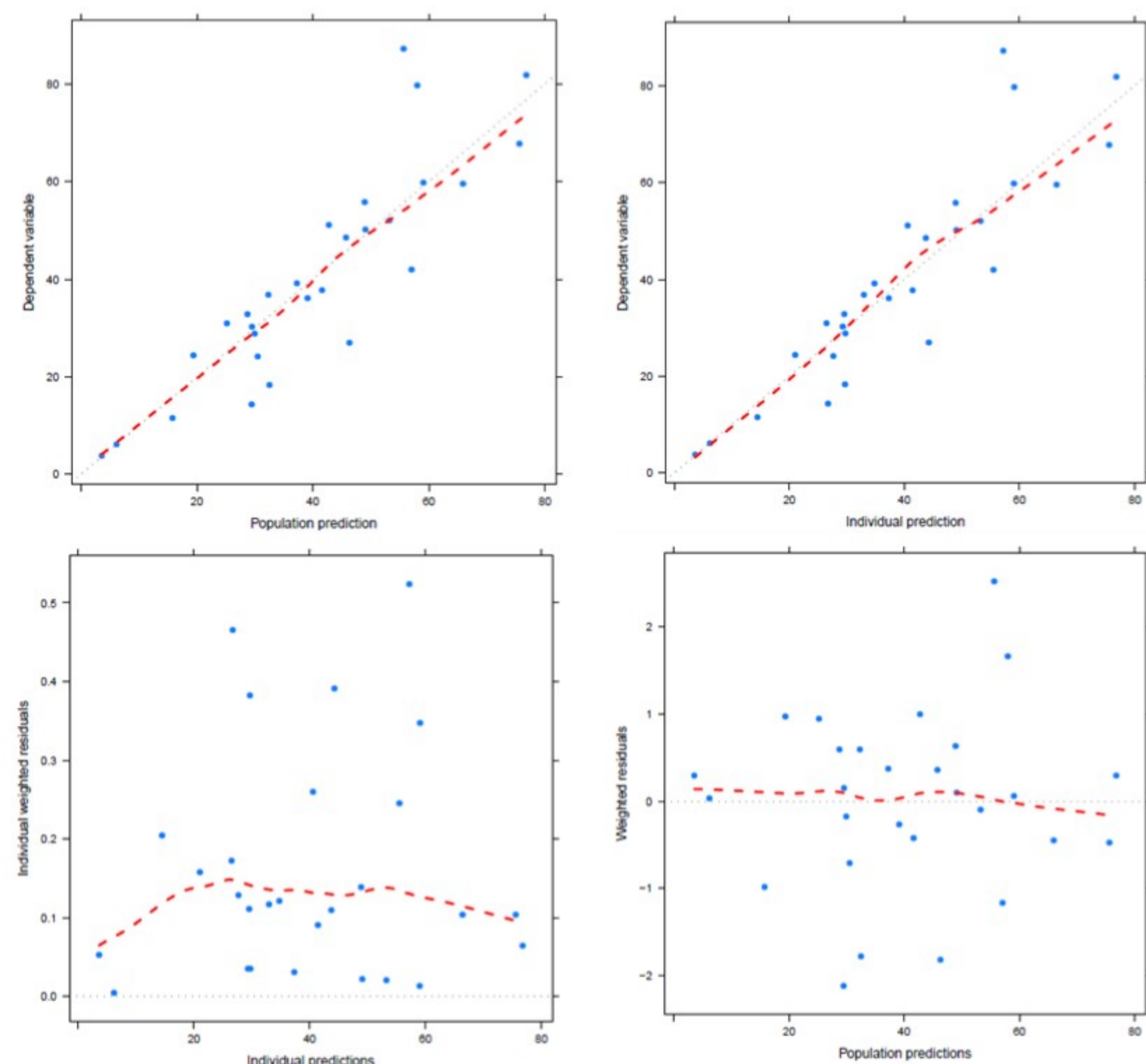


Figura 1.- Bondad de ajuste del modelo final.

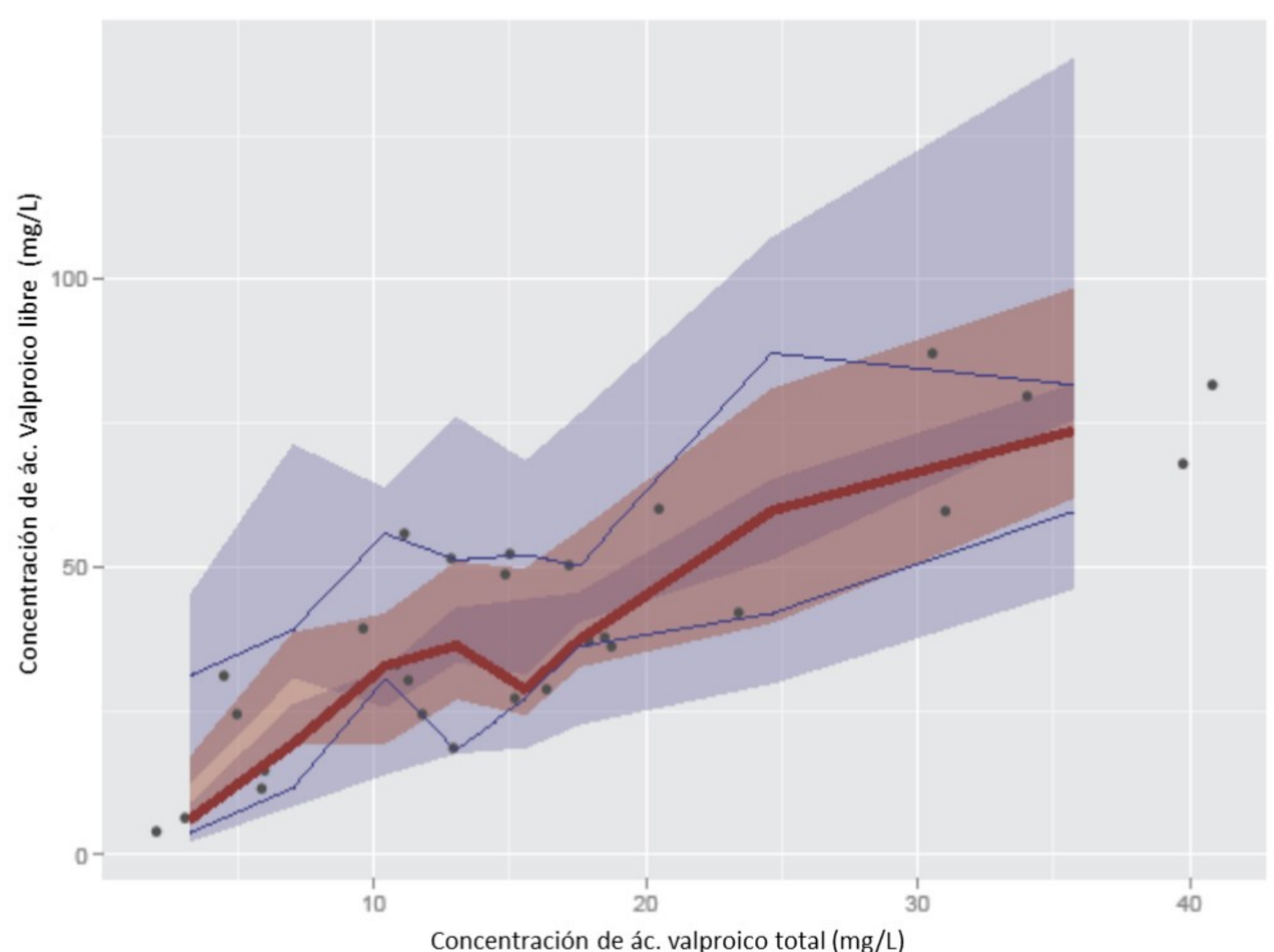


Figura 2.- VPC del modelo final

CONCLUSIÓN

El modelo de correlación que se presenta ofrece una forma útil del manejo de paciente hipoalbuminémicos cuando las concentraciones de ácido valproico libre no están disponibles. La inclusión de modelos predictivos para la estimación de concentraciones plasmáticas en las oficinas de farmacia sería de utilidad con el fin de aumentar la calidad farmacoterapéutica de nuestros pacientes.