



Nota Clínica

Ácido valproico y suplementos proteicos: posible interacción farmacológica clínicamente relevante

Valproic acid and protein supplements: possible clinically relevant drug interaction

Isabel Gómez-Ibáñez, Laura Gratacós-Santanach, Ana Pérez-Plasencia, Neus Sunyer-Esquerrà, Sonsoles García-Rodicio, Yaiza Ortuño-Ruiz, Carles Quiñones-Ribas

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona

Resumen

Introducción: el ácido valproico (VPA) es un fármaco de estrecho margen terapéutico (50-100 µg/mL) con alta variabilidad farmacocinética debido a la saturación de la unión a proteínas plasmáticas (UPP).

Caso clínico: presentamos un caso clínico de un paciente varón de 60 años en tratamiento con VPA, al que se le monitorizaron las concentraciones plasmáticas de VPA y se detectó una disminución de éstas al coincidir con la toma de módulo proteico. Al espaciar la toma, las concentraciones de VPA volvieron a estar en rango terapéutico.

Discusión: la administración con alimentos no parece tener una relevancia clínica importante según la mayoría de la bibliografía disponible hasta el momento. Sin embargo, este caso parece mostrar que los suplementos proteicos pueden interactuar con el VPA y que, para evitar variaciones de las concentraciones plasmáticas, es importante espaciar la administración entre ellos.

Palabras clave:

Ácido valproico.
Suplemento proteico.
Interacción farmacológica.

Abstract

Introduction: valproic acid (VPA) is a drug with narrow therapeutic index (50-100 µg/mL) with a high pharmacokinetic variability due to plasma protein binding saturation (PPBU).

Case report: we present a clinical case of a 60-year-old patient under treatment with VPA, whose plasma VPA concentrations were analyzed and a decrease in these concentrations was detected when administrated with protein supplement. When the intake was spaced out, VPA serum concentrations returned to the therapeutic range.

Discussion: administration with food does not appear to be important according to the majority of the literature available to date. However, this case seems to show that protein supplements can interact with VPA and it is important to space out the intake between them to minimize variation in plasma concentrations.

Keywords:

Valproic acid. Protein supplements. Drug interaction.

Recibido: 20/06/2024 • Aceptado: 20/10/2024

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Gómez-Ibáñez I, Gratacós-Santanach L, Pérez-Plasencia A, Sunyer-Esquerrà N, García-Rodicio S, Ortuño-Ruiz Y, Quiñones-Ribas C. Ácido valproico y suplementos proteicos: posible interacción farmacológica clínicamente relevante. *Nutr Hosp* 2025;42(1):184-187

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05371>

Correspondencia:

Isabel Gómez-Ibáñez. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Avinguda de França, s/n. 17007 Girona
e-mail: isabelgomez.girona.ics@gencat.cat

INTRODUCCIÓN

El ácido valproico (VPA) es un anticonvulsivante derivado del ácido carboxílico utilizado en el manejo de convulsiones generalizadas incluidas las ausencias y las convulsiones tónico-clónicas y mioclónicas. También se puede utilizar en el trastorno afectivo bipolar y en la profilaxis de la migraña (1). Existen distintas fórmulas farmacéuticas de VPA, caracterizadas por una biodisponibilidad del 95-100 %, con un patrón de absorción variable (2). Por ejemplo, las cápsulas o la suspensión oral de VPA se absorben rápidamente, mientras que las formas de liberación retardada pueden tardar entre 1 y 6 horas más en absorberse completamente. La suspensión oral es la única forma farmacéutica apta para administración enteral alcanzando la concentración máxima (C_{max}) a las 2-4 horas aproximadamente (1).

La farmacocinética del VPA puede verse afectada por fármacos inductores del citocromo P450 que causan un aumento de su metabolismo y disminuyen sus concentraciones plasmáticas (CP) (3). Además, el VPA es un fármaco de estrecho margen terapéutico con alta variabilidad farmacocinética debido a la saturación de la unión a proteínas plasmáticas (UPP). Por este motivo, hay que tener en cuenta los cambios de fracción libre de VPA que estarán influenciados por la concentración sérica de albúmina. El intervalo de referencia aceptado es de 50-100 µg/mL. Concentraciones superiores a 175 µg/mL se asocian a un riesgo elevado de neurotoxicidad. (1) Existen publicadas en la bibliografía varias fórmulas para corregir las CP de VPA y obtener una estimación de las concentraciones libres.

La administración con alimentos no parece tener una relevancia clínica importante, ya que se ha descrito que puede alterar el tiempo en el que se tarda en alcanzar la C_{max} y que esta puede ser inferior, pero no afecta al área bajo la curva (AUC), a la semivida (t_{1/2}) ni a la constante de eliminación (K_{el}) del VPA (4,5).

Sin embargo, no está claro el papel que juega la nutrición enteral y los suplementos proteicos en las CP de VPA ya que no hay estudios publicados específicos al respecto.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 60 años con antecedentes de trastorno conductual con agorafobia no tratada y hepatitis C curada que ingresó a cargo del Servicio de Medicina Interna por una neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. Se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona 1 g c/24 h + azitromicina 500 mg c/24 h y tratamiento de soporte con omeprazol 20 mg c/24 h endovenoso (ev), enoxaparina 20 mg c/24 h subcutánea (sc), paracetamol 1 g c/8 h ev, sertralina 50 mg c/24 h oral (vo) y haloperidol 0,5 mg c/8 h vo. Durante el ingreso se objetivó sarcopenia severa y desnutrición (albúmina 2,9 g/dL, prealbúmina 3,9 mg/dL, peso 35 kg, IMC 14,7) de origen multifactorial asociada a distrofia muscular tipo 1 que se filió como enfermedad de Steinert avanzada ya que el paciente presentaba características fisiopatológicas

compatibles. Se cursó estudio genético del gen DMPK. Como consecuencia de la distrofia el paciente presentaba también disfagia severa por lo que se le colocó una sonda nasogástrica (SNG) para nutrición enteral que fue sustituida por una PEG a los 10 días de ingreso. Se realizó una interconsulta a endocrinología quienes calcularon las necesidades energéticas para este paciente que fueron de 950-1150 kcal/día y de 50-60 g de proteína/día. Se pautó una fórmula de nutrición enteral normocalórica normoproteica con un aumento progresivo de la velocidad de infusión, alcanzando al cuarto día los requerimientos totales del paciente. Se pautó un módulo proteico oral en sobres de 10 g c/8 h los 4 primeros días, que posteriormente se redujo a 10 g en desayuno y cena. La administración del módulo proteico se realizó inicialmente por SNG hasta la colocación de la PEG. El módulo prescrito está compuesto por aislado de proteína de lactosuero. A los 9 días de ingreso el paciente presentó una crisis epiléptica focal con desconexión del medio, que los clínicos atribuyeron a la desnutrición y a la enfermedad basal. Se inició tratamiento anticomitial con VPA con una dosis de carga (DC) de 20 mg/kg (700 mg ev) y perfusión continua (PC) de 24 h a 0,5 mg/kg/h (400 mg). Se revisaron las posibles interacciones con la medicación prescrita durante el ingreso y no se detectó ninguna interacción farmacocinética relevante que pudiera causar una variación de las CP de VPA.

Se decidió monitorizar las CP de VPA y corregirlas por albúmina al tratarse de un paciente con desnutrición severa. Para la corrección de la albúmina se utilizó la fórmula de Hermida y cols. (6). En la figura 1 se muestran los valores obtenidos y se relacionan con la pauta de módulo proteico y la dosis de VPA prescrita.

El primer valor de CP (125 µg/mL) se alcanzó tras la administración de la dosis de carga.

Las dos determinaciones posteriores (69 µg/mL y 71 µg/mL) correspondieron a la dosis de mantenimiento de 200 mg c/12 h y se mantuvieron en rango estable hasta que, como se puede observar en la figura 1, al aumentar las dosis por la segunda crisis convulsiva a 200 mg c/8 h, el paciente experimentó una notable disminución en sus CP corregidas por albúmina (32 µg/mL), cuando lo esperable era que estas aumentasen. Se revisó de nuevo la medicación concomitante, observándose que no había cambios en los medicamentos prescritos que pudieran justificar la disminución de las CP. Se sospechó de una posible interacción con el módulo proteico, ya que al incrementar la frecuencia de administración de VPA hizo que coincidiera en horarios con la administración de la proteína. Al ser un paciente que había presentado crisis epilépticas recientes, se decidió espaciar 2 horas la administración entre el módulo proteico y el VPA y también aumentar dosis del antiepiléptico a 300 mg c/8 h.

En la siguiente determinación se encontraron concentraciones supratrapéuticas (134 µg/mL), que se consideró que no respondían únicamente al incremento de dosis. Se decidió por ese motivo volver a la pauta anterior y mantener la administración del módulo proteico en horario separado.

En la tabla I se resume la cronología del caso.

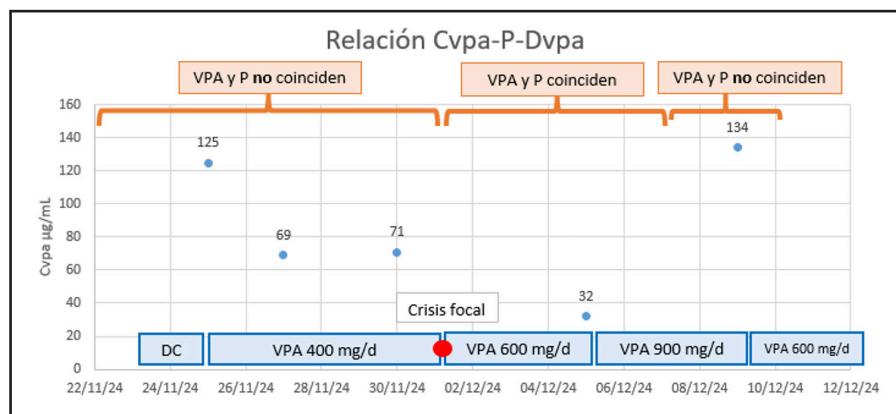


Figura 1.

Relación de las concentraciones plasmáticas corregidas por albúmina, dosis de VPA y pauta de módulo proteico (DC: dosis de carga; Dvpa: dosis de ácido valproico; P: proteína; Cvpa: concentración plasmática de VPA corregida por albúmina).

Tabla I. Resumen de cronología

Fecha	Pauta VPA	Pauta módulo proteico	C obs	Albúmina	C corregida por albúmina	Recomendación farmacéutica
23-nov	Inicio módulo proteico 10 g c/8 h					
24-nov	Inicio tratamiento con VPA 700 mg ev (DC)					
25-nov	DC + 400 mg en PC	10 g c/8 h 9 h (desayuno) 13 h (comida) 19 h (cena)	37,5 µg/mL		125 µg/mL	C-VPA alcanzada por DC. Pasar a intermitente con misma dosis 200 mg/12 h solución oral (so) SNG
27-nov	200 mg c/12 h (so) 11 h	10 g c/8 h 9 h (desayuno) 13 h (comida) 19 h (cena)	22,2 µg/mL	2,63 g/dL	69 µg/mL	Mantener misma dosis
27-nov	Se disminuye módulo proteico a 2 sobres al día (desayuno-cena)					
30-nov	200 mg c/12 h (so) 11 h 23 h	10 g c/12 h 9 h (desayuno) 19 h (cena)	26,7 µg/mL	2,79 g/dL	71 µg/mL	Mantener misma dosis
1-dic	Nueva crisis focal. Se decide aumentar pauta a 200 mg/8 h (desayuno-comida-cena)					
4-dic	Colocación de PEG					
5-dic	200 mg c/8 h (so) 9 h (desayuno) 13 h (comida) 19 h (cena)	10 g c/12 h 9 h (desayuno) 19 h (cena)	13 µg/mL	2,94 g/dL	32 µg/mL	Aumentar dosis de VPA 300 mg/8 h 9 h (desayuno) 16 h (merienda) 22 h (noche)
07-dic	Se detectó que la toma de VPA coincidía con dos tomas de módulo proteico. Se cambia el horario del módulo proteico a las 7 h y a las 19 h					
9-dic	300 mg c/8 h (so) 9 h (desayuno) 16 h (merienda) 22 h (noche)	10 g c/12 h 7 h 19 h	40,3 µg/mL	2,49 g/dL	134 µg/mL	Disminuir dosis de VPA 200 mg /8 h 9 h (desayuno) 16 h (merienda) 22 h (noche)
10-dic	Éxito					

VPA: ácido valproico; C obs: concentración observada; C corregida: concentración corregida; DC: dosis de carga; PC: perfusión endovenosa continua; SO: solución oral; SNG: sonda nasogástrica; PEG: gastrostomía endoscópica percutánea.

DISCUSIÓN

Aunque no se ha identificado una interacción clínicamente relevante entre el VPA y alimentos, no se puede descartar que interactúe con los suplementos proteicos (4). Existen fármacos que pueden administrarse junto a las comidas, pero que se deben espaciar de la nutrición enteral o de suplementos proteicos ya que se ha descrito una reducción de CP en estos casos, como por ejemplo la fenitoína (7). Los estudios sugieren que esta disminución de concentraciones podría deberse a que tiene un alto grado de UPP y eso le permite unirse a ciertas proteínas que llevan estos preparados (8). Esto es lo que podría haber sucedido en este caso, ya que el VPA también tiene un alto grado de UPP, principalmente a la albúmina plasmática y el módulo proteico utilizado está compuesto por lactosuero. El lactosuero está formado en su mayoría por beta-lactoglobulina (55-65 %), alfa lactoalbúmina (15-25 %), inmunoglobulinas, albúminas séricas y lactoferrinas.

Tal y como se presenta en este caso, al aumentar las dosis por la segunda crisis convulsiva, el paciente experimentó una notable disminución en sus CP. Se descartó interacciones con la medicación, con la NE ya que esta se administraba de manera continua y fue la misma durante todo el ingreso y con la sonda nasogástrica (SNG) ya que el paciente era portador de PEG en el momento de la bajada de las CP. Por ese motivo se atribuyó la interacción al módulo proteico. Hay otros casos publicados como los de VandenBerg y cols. y Mustafa y cols. que hacen referencia a este fenómeno (9,10).

Al espaciar la administración del módulo proteico del VPA 2 horas como indica el caso de Mustafa y cols. (8) y aumentar la dosis de VPA nos encontramos con dosis corregidas por albúmina supratrapéuticas (134 µg/mL). A nivel analítico, tanto el perfil hepático como las concentraciones de amonio se mantuvieron en rango, descartándose alteraciones en el metabolismo del VPA. El filtrado glomerular y la urea también se encontraban dentro de la normalidad. Según las características farmacocinéticas del VPA y los parámetros analíticos del paciente, conside-

ramos que el aumento de dosis no justificaría la totalidad de la concentración alcanzada y que la separación en las tomas fue determinante, como se observa en la figura 1. La administración de las dos sustancias simultáneamente puede favorecer la unión antes de que empiece la degradación proteica a nivel intestinal. Separar la administración durante 2 horas sería suficiente para evitar la interacción ya que es el tiempo que tarda la solución oral en alcanzar la C_{max} (1). No se pudo volver a medir la concentración de VPA después de este cambio ya que el paciente fue éxitus debido a su enfermedad de base.

Sería conveniente realizar estudios *in vitro*, para poder demostrar que existe esta unión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy JE, American Society of Health-System Pharmacists, editors. Clinical pharmacokinetics. 6th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2016. p. 452.
2. 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
3. García B. Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. 1.ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011.
4. Royer-Morrot MJ, Zhiri A, Jacob F, Necciarri J, Lascombes F, Royer RJ. Influence of food intake on the pharmacokinetics of a sustained release formulation of sodium valproate. Biopharm Drug Dispos 1993;14(6):511-8.
5. Hamilton RA, Garnett WR, Kline BJ, Pellock JM. Effects of food on valproic acid absorption. Am J Hosp Pharm 1981;38(10):1490-3.
6. Hermida J, Tutor JC. A Theoretical Method for Normalizing Total Serum Valproic Acid Concentration in Hypoalbuminemic Patients. J Pharmacol Sci 2005;97(4):489-93. DOI: 10.1254/jphs.FPE04007X
7. Ficha técnica Epanutin 100 mg capsulas duras [consultado Abril 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/45695/FT_45695.html
8. Smith OB, Longe RL, Altman RE, Price JC. Recovery of phenytoin from solutions of caseinate salts and calcium chloride. Am J Hosp Pharm 1988;45(2):365-8.
9. VandenBerg A, Broadway J. Enteral administration of protein supplement and valproate: A potential pharmacokinetic interaction. Ment Health Clin 2017;7(1):10-2.
10. Mustafa S, Mohd Noor SLA, Hamisah Said S, Liana Azmi N. Potential Valproate Acid Interaction with Enteral Feedings-A Case Report. Asian Journal of Medicine and Health Sciences 2021;4(2):128-31.