

EVALUACIÓN DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE ÁCIDO VALPROICO: APLICACIÓN A CASOS CLÍNICOS

Evaluation of a Population Pharmacokinetic Model of Valproic Acid: Application to Clinical Cases

Ana VAN WEVERWIJK GARCÍA 

Paulo TEIXEIRA DA SILVA 

María José GARCÍA SÁNCHEZ* 

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno, C. Lic. Méndez Nieto s/n, 37007 Salamanca

* Correo-e: mjgarcia@usal.es

RESUMEN: El ácido valproico es un fármaco utilizado en el tratamiento de la epilepsia y otros trastornos neurológicos cuya elevada variabilidad farmacocinética y estrecho margen terapéutico justifican su monitorización terapéutica. El objetivo fue implementar un modelo farmacocinético poblacional de ácido valproico en el software en desarrollo WinPKS y evaluar su capacidad predictiva en pacientes epilépticos adultos monitorizados en la práctica clínica. El estudio incluyó 65 pacientes en tratamiento en monoterapia o biterapia con carbamazepina o fenitoína. Se estimaron parámetros farmacocinéticos mediante una estimación “a priori”, basada en el modelo poblacional, y una estimación bayesiana, que combina dicha información con las concentraciones plasmáticas de fármaco en cada paciente. La capacidad predictiva se valoró comparando concentraciones observadas y predichas mediante la estimación de distintos tipos de error. Los resultados muestran una mejora en la predicción de concentraciones con algoritmos bayesianos frente al método “a priori”, con menor error relativo y mejor correlación entre concentraciones observadas y predichas. Se confirma

el efecto inductor de carbamazepina y fenitoína sobre la eliminación del ácido valproico. Además, se desarrolló una aplicación web (VpaOptim) que simula perfiles concentración-tiempo del fármaco a partir del modelo farmacocinético poblacional, útil para la individualización posológica del ácido valproico en el ámbito clínico.

Palabras clave: Ácido valproico; farmacocinética poblacional; monitorización terapéutica de fármacos; individualización posológica; epilepsia.

ABSTRACT: Valproic acid is a drug used in the treatment of epilepsy and other neurological disorders; its high pharmacokinetic variability and narrow therapeutic range justify its therapeutic drug monitoring. The aim was to implement a population pharmacokinetic model of valproic acid in the WinPKS software (under development) and evaluate its predictive performance in adult epileptic patients included in therapeutic drug monitoring programs. The study included 65 patients receiving monotherapy or dual-therapy with carbamazepine or phenytoin. Two approaches were used to estimate the pharmacokinetic parameters: an 'a priori' estimation based on the population model, and a Bayesian estimation that combined this information with each patient's plasma drug concentrations. The predictive performance was assessed by comparing observed and predicted drug concentrations and estimating different types of error. The results show an improvement in drug concentration prediction with Bayesian algorithms compared to the 'a priori' method, with lower relative error and better correlation between observed and predicted concentrations. The inducer effect of carbamazepine and phenytoin on the clearance of valproic acid is confirmed. A web application (VpaOptim) has been developed that simulates drug concentration-time profiles based on this population pharmacokinetic model; it can be used for individualization of valproic acid dosing in clinical practice.

Keywords: Valproic acid; population pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring; dose individualization; epilepsy.

1. INTRODUCCIÓN

El ácido valproico (VPA) es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la epilepsia y ciertos trastornos psiquiátricos, como el trastorno bipolar (Teixeira-da-Silva P et al., 2022). Su principal mecanismo de acción consiste en

aumentar los niveles del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA) al bloquear la enzima GABA transaminasa, contribuyendo a su efecto anticonvulsivante (Rahman MM et al., 2013). Además, modula la actividad de canales iónicos y de la histona desacetilasa, lo que potencia sus efectos anticonvulsivantes, neuroprotectores y estabilizadores del estado de ánimo (Göttlicher M et al., 2001).

Tras su administración oral, el VPA se absorbe rápidamente, con una biodisponibilidad cercana al 90-100 % (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2025). Su metabolismo se lleva a cabo principalmente a través de glucuronidación (≈ 50 %), beta-oxidación mitocondrial (≈ 40 %) y oxidación mediada por el citocromo P450 (≈ 10 %) (Teixeira-da-Silva P et al., 2022; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2025). La vida media de eliminación varía entre 12 y 16 horas en adultos y entre 8,6 y 12,3 horas en población pediátrica (Teixeira-da-Silva P et al., 2022; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2025).

Aunque el VPA es un tratamiento eficaz, su uso prolongado o la utilización de dosis elevadas puede causar efectos adversos graves, como hepatotoxicidad y alteraciones metabólicas (Ma X et al., 2021). Factores como la edad, el peso corporal, la polifarmacia y, en particular, la biterapia con carbamazepina o fenitoína, que induce enzimas del citocromo P450 y reduce las concentraciones plasmáticas de VPA, influyen en su farmacocinética (PK), por lo que resulta necesario realizar una monitorización terapéutica del fármaco (TDM) para optimizar su dosificación y minimizar riesgos (Teixeira-da-Silva P et al., 2022; Patsalos PN et al., 2008).

En este contexto, la TDM constituye una herramienta esencial para apoyar la toma de decisiones clínicas y favorecer la individualización posológica, contribuyendo a una atención farmacoterapéutica más segura y adaptada a las características de cada paciente, con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

2. OBJETIVOS

- Implementación de un modelo farmacocinético poblacional (PopPK) de ácido valproico (VPA) desarrollado por un grupo de investigación del Departamento de Ciencias Farmacéuticas en el software en desarrollo WinPKS.
- Caracterización de los parámetros farmacocinéticos de VPA en un grupo de pacientes adultos monitorizados en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca mediante la aplicación del modelo PopPK y algoritmos bayesianos (BAYES).

- Evaluación de los errores de predicción entre las concentraciones observadas y las predichas con los parámetros PK estimados “a priori” con el modelo PopPK y aplicando el método BAYES.
- Estimación de los parámetros PK aclaramiento plasmático (CL/F) y semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de VPA y de su variabilidad interindividual.
- Desarrollo de una aplicación (VpaOptim) para predecir “a priori” el comportamiento PK de VPA de acuerdo con las variables fisiológicas y de tratamiento incluidas en el modelo PopPK.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. *Pacientes*

El estudio se ha realizado en 65 pacientes adultos, previamente anonimizados, de origen caucásico, en tratamiento con VPA, en situación de monoterapia (26 pacientes) o biterapia con fenitoína (11 pacientes) o con carbamazepina (28 pacientes). Los pacientes estaban incluidos en el programa de TDM que realiza el Servicio de Farmacia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca desde hace años. Las características demográficas y clínicas se recogen en la base de datos original del estudio.

3.2. *Modelo farmacocinético poblacional (PopPK)*

El modelo PK utilizado en este estudio ha sido desarrollado por el Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Salamanca. Se trata de un modelo monocompartimental con cinética de absorción y eliminación de primer orden. Dependiendo de la formulación administrada, los valores de la constante de absorción (K_a) se fijaron a $2,64 \text{ h}^{-1}$ para la solución oral, $0,78 \text{ h}^{-1}$ para comprimidos gastrorresistentes y $0,38 \text{ h}^{-1}$ para comprimidos de liberación modificada.

El aclaramiento plasmático aparente (CL/F) y el volumen aparente de distribución (V/F) se describieron como funciones del peso corporal total (TBW), la edad (AGE) y la coadministración de fenitoína, fenobarbital o carbamazepina, mediante términos de covariables que recogen el efecto inductor de estos fármacos. El modelo asume una relación alométrica con el peso para CL/F y V/F, y una ligera influencia de la edad sobre el aclaramiento. Las ecuaciones completas del modelo PopPK para CL/F y V/F se definieron según lo descrito por Teixeira-da-Silva et al. (2022).

La variabilidad interindividual de los parámetros PK se caracterizó mediante un modelo exponencial con distribución lognormal, apropiado para variables fisiológicas que no pueden adoptar valores negativos.

3.3. *Software*

El modelo PopPK se implementó en el software WinPKS, en fase de desarrollo, que permite la estimación de los parámetros PK de VPA en pacientes individuales. Esta estimación puede basarse únicamente en el modelo poblacional (“a priori”) o incorporar las concentraciones plasmáticas del paciente mediante algoritmos bayesianos, combinando información poblacional e individual.

Para cada paciente, el programa genera un informe que incluye datos demográficos y clínicos, el régimen de dosificación, los parámetros PK estimados “a priori” y por métodos bayesianos, y las concentraciones observadas y predichas, junto con representaciones gráficas de la evolución de la concentración plasmática de VPA en distintas situaciones clínicas y de tratamiento.

Se desarrolló, además, en colaboración con personal de la Unidad de Farmacia Clínica del Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago de Chile), una aplicación web destinada al diseño de regímenes de dosificación de VPA denominada “VpaOptim”, basada en el mismo modelo PopPK. Para ello se utilizó el programa R con salida en Shiny, con el apoyo de herramientas de inteligencia artificial (IA).

“VpaOptim” incluye un módulo de simulación estocástica que permite visualizar la curva media de concentración plasmática estimada para el paciente y el intervalo de predicción asociado, teniendo en cuenta la variabilidad interindividual y residual del modelo PopPK.

3.4. *Análisis estadístico*

El procesamiento de datos se realizó mediante Microsoft Excel 2025. Para evaluar la capacidad predictiva de los parámetros PK poblacionales y estimados por BAYES se calcularon errores de predicción (EP) a partir de la diferencia entre las concentraciones observadas (OBS) y las predichas (PRED) con métodos “a priori” y bayesianos. Se determinaron errores absolutos y relativos, así como la media y la desviación estándar de los EP y de los parámetros PK evaluados (CL/F y $t_{1/2}$).

Los análisis se llevaron a cabo tanto en el conjunto total de 65 pacientes como en subgrupos según el régimen terapéutico: monoterapia, biterapia con CBZ y biterapia con DFH. Para el análisis inferencial se utilizó el programa SPSS®, aplicando pruebas de normalidad de los errores relativos y el test de Wilcoxon para dos muestras relacionadas, con niveles de significación de 0,05 y 0,01.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la implementación del modelo PopPK en el software WinPKS, se estimaron para cada paciente los parámetros farmacocinéticos de VPA mediante métodos “a priori” y bayesianos, así como las concentraciones plasmáticas predichas por

ambos enfoques y los EP respecto a las concentraciones observadas. El método bayesiano respecto al método “a priori” reduce significativamente los EP relativos de las concentraciones observadas, presentando un valor medio de 22,1 a 38,5 %, respectivamente.

La Figura 1 representa la correlación lineal entre las concentraciones OBS y PRED utilizando el método “a priori” y el BAYES. En ella se aprecia la mejor capacidad predictiva de las concentraciones de VPA cuando se emplean algoritmos bayesianos en comparación con el enfoque “a priori”. Así, la regresión lineal del método “a priori” presenta una correlación baja y una recta claramente alejada de la línea identidad, lo que evidencia una capacidad limitada para predecir las concentraciones de fármaco en el paciente, mientras que la regresión entre PRED BAYES y OBS muestra una correlación claramente superior y una recta próxima a la identidad, indicando una mejora sustancial en la precisión de las predicciones.

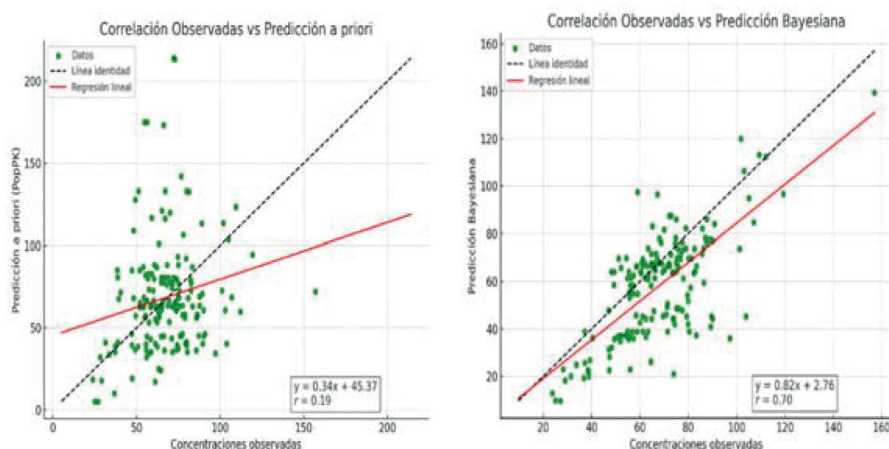


Figura 1. Correlación lineal entre las concentraciones plasmáticas observadas y predichas de ácido valproico con el método “a priori” y el bayesiano. Concentraciones expresadas en mg/L.

En concordancia con estos resultados, los errores de predicción relativos fueron también notablemente inferiores con el enfoque bayesiano. El método “a priori” presentó valores medios de EP relativos alrededor del 38-39 %, mientras que los algoritmos bayesianos los situaron en torno al 22-25 %, con una dispersión menor. Esta reducción, tanto en la magnitud como en la variabilidad de los errores, respalda la utilidad de integrar información individual de concentraciones plasmáticas en el modelo poblacional para afinar las estimaciones PK.

Los parámetros farmacocinéticos estimados “a priori” y por técnicas bayesianas mostraron diferencias claras entre los pacientes en monoterapia y los que recibían biterapia con carbamazepina (CBZ) o fenitoína (DFH). En la Figura 2 se representan, mediante diagramas de caja, los valores de CL/F y $t_{1/2}$ obtenidos con algoritmos bayesianos en cada grupo de tratamiento.

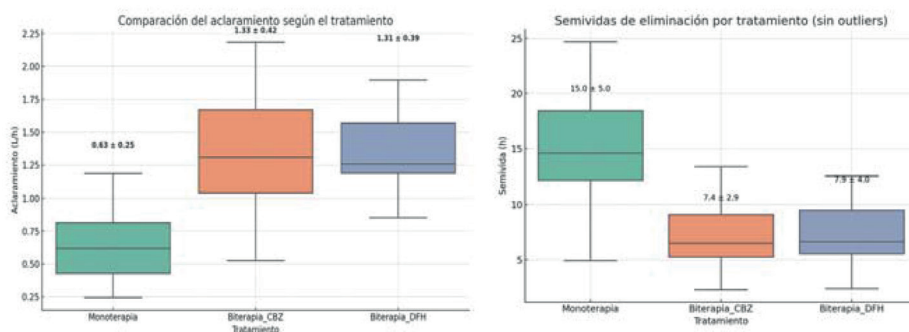


Figura 2. Valores medios del aclaramiento plasmático y semivida de eliminación de ácido valproico en pacientes tratados en monoterapia, y en biterapia con carbamazepina (CBZ) y fenitoína (DFH).

Los pacientes en monoterapia presentaron CL/F significativamente más bajos que los tratados en biterapia con CBZ o DFH, lo que confirma el efecto inductor de estos fármacos sobre el metabolismo de VPA descrito en la literatura. De forma coherente, la semivida de eliminación fue significativamente menor en los pacientes en biterapia que en los tratados en monoterapia.

Cuando se consideran todos los pacientes del estudio, CL/F y $t_{1/2}$ muestran una amplia dispersión, con coeficientes de variación superiores al 45-50 %, lo que pone de manifiesto una elevada variabilidad interindividual. Sin embargo, al estratificar la población estos coeficientes de variación descienden hasta valores en torno al 30-40 %, aunque persiste una variabilidad remanente clínicamente relevante. Esta variabilidad justifica la necesidad de la TDM para ajustar la dosificación de manera individualizada.

Finalmente, se desarrolló una aplicación que permite realizar simulaciones basadas en el modelo PopPK seleccionado en este estudio, estimando los parámetros PK “a priori” a partir de las covariables del modelo (peso, edad y tipo de tratamiento) y generando curvas concentración-tiempo para distintos regímenes de dosificación (Figura 3). “VpaOptim” permite visualizar tanto la curva media como el intervalo de predicción asociado a la variabilidad interindividual y residual,

lo que facilita la comparación de diferentes escenarios de dosificación y apoya la toma de decisiones clínicas orientadas a alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos de VPA en distintos contextos de tratamiento.

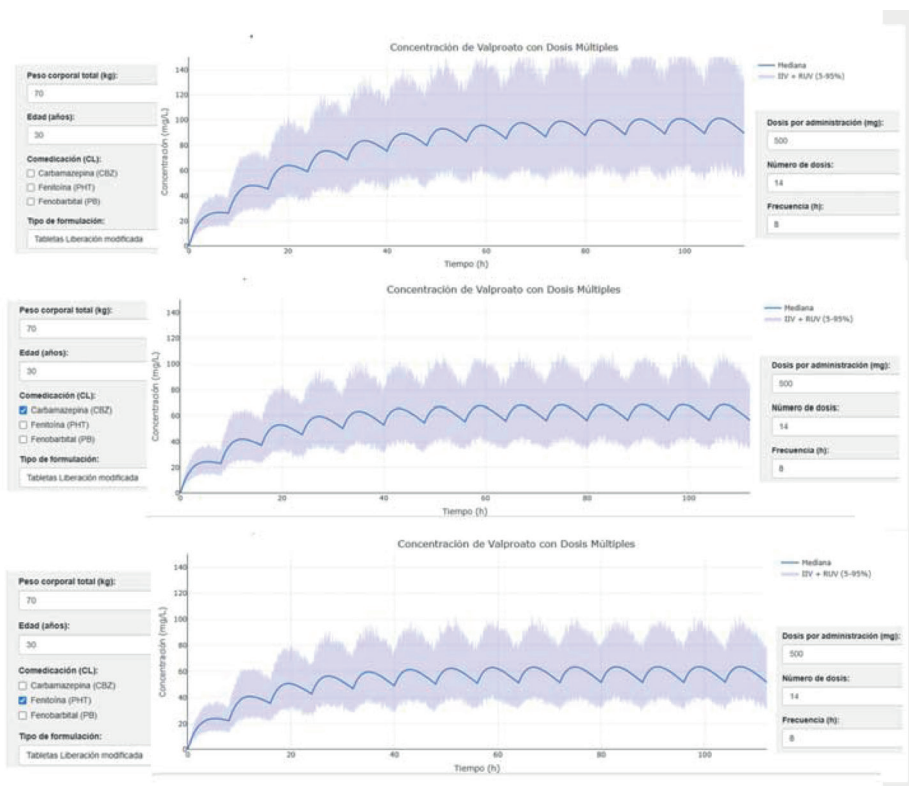


Figura 3. Curvas de concentración-tiempo generadas por “VpaOptim” en un paciente de 70 kg de peso y 30 años, en monoterapia, biterapia con carbamazepina y biterapia con fenitoína.

5. CONCLUSIONES

1. Se ha implementado un modelo farmacocinético poblacional (PopPK) para el ácido valproico (VPA) en el software en desarrollo WinPKS, que permite estimar los parámetros farmacocinéticos mediante un método “a priori” basado en información poblacional y algoritmos bayesianos que incorporan las concentraciones plasmáticas individuales del paciente.

El programa se ha utilizado en un grupo de pacientes monitorizados en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, con el objetivo de optimizar su pauta posológica.

2. Se han estimado los parámetros farmacocinéticos de VPA en todos los pacientes tratados con este fármaco, clasificados en régimen de monoterapia, biterapia con carbamazepina (CBZ) o biterapia con fenitoína (DFH). Los resultados confirman el efecto inductor de CBZ y DFH sobre la eliminación de VPA.
3. La predicción de concentraciones plasmáticas de VPA mediante algoritmos bayesianos reduce de forma significativa los errores de predicción entre concentraciones predichas y observadas, en comparación con el método “a priori”, lo que respalda su utilidad clínica en la individualización de tratamientos basados en TDM.
4. La elevada variabilidad interindividual de los parámetros estimados con métodos bayesianos, especialmente aclaramiento plasmático y semivida de eliminación, justifica la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas de VPA para adaptar la dosificación a las características farmacocinéticas de cada paciente.
5. Se ha desarrollado una aplicación, denominada “VpaOptim”, en R con interfaz Shiny e integración de herramientas de inteligencia artificial, en la que se ha implementado el modelo PopPK utilizado en este estudio. Esta aplicación permite, a partir de los parámetros farmacocinéticos estimados “a priori”, simular la evolución de las concentraciones plasmáticas medias de VPA, así como su variabilidad interindividual y residual, en distintos escenarios de dosificación.

6. BIBLIOGRAFÍA

- AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS) INTERNET. Madrid: AEMPS; 2000 actualizado octubre 2025; citado 28 ene 2025. Ficha técnica de Depakine 200 mg comprimidos gastrorresistentes, 500 mg comprimidos gastrorresistentes, 200 mg/mL solución oral. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48827/fichatecnica_48827.html
- CRAWFORD P, CHADWICK D, MARTIN C, TJIA J. The interaction of phenytoin and sodium valproate. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15(5):661-5.
- GÖTTLICHER M, MINUCCI S, ZHU P, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J*. 2001;20(24):6969-78.
- GUGLER R, VON UNRUH GE. Pharmacokinetics of valproic acid after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;5(6):481-6.

- MA X, YU C, WANG Y, et al. Untargeted metabolomics reveals metabolic perturbations and potential biomarkers associated with valproic acid-induced hepatotoxicity in children. *Front Pharmacol.* 2021;12:639895.
- PATSALOS PN, BERRY DJ, BOURGEOIS BFD, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring. *Epilepsia.* 2008;49(7):1239-76.
- RAHMAN MM, NGUYEN T, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Front Pharmacol.* 2013;4:10.
- TEIXEIRA-DA-SILVA P, PÉREZ-BLANCO JS, SANTOS-BUELGA D, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid in pediatric and adult Caucasian patients. *Pharmaceutics.* 2022;14(4):811.