

# Interacción farmacocinética entre ácido valproico y meropenem

F. Sala Piñol<sup>a</sup>, N. Padullés Zamora<sup>a</sup>, E. Hidalgo Albert<sup>a</sup>, S. Clemente Bautista<sup>a</sup>, M.J. Cabañas Poy<sup>a</sup>, M. Oliveras Arenas<sup>a</sup> y J. Balcells Ramírez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia. <sup>b</sup>UCI Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Se ha descrito que la administración de antibióticos carbapenémicos puede producir la disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico (VPA). El mecanismo por el que se produce esta interacción farmacocinética no está claro, a pesar de los estudios publicados en modelos animales. Dada la interacción, se aconseja la monitorización de concentración y la sustitución, siempre que sea posible, del VPA por otro antiepiléptico o del carbapenem por un antibiótico de otro grupo.

Se describen los casos de 2 niños epilépticos que recibieron simultáneamente meropenem y VPA y en los que se observa una disminución de las concentraciones plasmáticas de VPA hasta niveles subterapéuticos. Se recogen los mecanismos propuestos para la interacción y los casos publicados hasta la fecha.

## Palabras clave:

*Ácido valproico. Meropenem. Interacción farmacocinética. Concentraciones plasmáticas.*

## PHARMACOKINETIC INTERACTION BETWEEN VALPROIC ACID AND MEROPENEM

Several reports have described a decrease in valproic acid (VPA) serum concentrations when carbapenem therapy is administered. The exact mechanism of this pharmacokinetic interaction is unknown, although several experimental studies have been carried out in animals. Because of these interactions, plasma concentrations of VPA in these patients should be monitored and, whenever possible, VPA or carbapenem therapy should be substituted by other drugs.

We describe the cases of two epileptic children who simultaneously received meropenem and VPA. Concentrations of VPA decreased to subtherapeutic levels. We review the various mechanisms for this interaction proposed to date, as well as all reported cases.

## Key words:

*Valproic acid. Meropenem. Pharmacokinetic interaction. Therapeutic levels.*

## INTRODUCCIÓN

El ácido valproico (VPA) es un anticonvulsivo cuya actividad está relacionada fundamentalmente con el aumento de las concentraciones de ácido gammaaminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central. Su acción aparece en 1-2 semanas. Se metaboliza en el hígado, principalmente por glucuronidación, y se elimina de forma mayoritaria en la orina en forma de metabolitos inactivos y, en muy pequeña proporción, en heces y aire espirado. Su semivida de eliminación es de 5-20 h. Su rango terapéutico es de 50-100 µg/ml<sup>1-3</sup> y sus concentraciones plasmáticas se determinan por inmunofluorescencia.

Los antibióticos carbapenémicos poseen un amplio espectro de actividad y se emplean en una gran variedad de infecciones. En España se comercializan meropenem, imipenem y ertapenem.

Son pocas las interacciones descritas hasta el momento entre carbapenemes y VPA. La interacción entre el VPA y el meropenem no se encuentra en las fuentes habituales de información: ni en bibliografía específica de interacciones<sup>4,5</sup> y se precisa una búsqueda más minuciosa en bases de datos de artículos científicos.

Presentamos 2 casos de disminución de concentraciones plasmáticas de VPA, relacionados con administración de meropenem, detectados en nuestro hospital en un período inferior a un mes.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

### Caso 1

Una niña de 12 años y de 57 kg de peso fue diagnosticada de epilepsia mioclónica progresiva a los 9 años. Sufre múltiples ingresos por crisis mioclónicas masivas. La dosis al ingreso de VPA es de 17,5 mg/kg/día por vía oral (p.o.).

Ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría (UCIP) por un cuadro de mioclonías generalizadas,

**Correspondencia:** Dr. F. Sala Piñol.  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron.  
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08034 Barcelona. España.  
Correo electrónico: fsala@vhebron.net

Recibido en junio de 2005.  
Aceptado para su publicación en agosto de 2005.

asociadas a crisis tónicas en el contexto de un síndrome febril, que no ceden con midazolam y VPA intravenoso (i.v.). Se intensifica el tratamiento con clonazepam y VPA en infusión continua (130 mg/kg/día), sin remisión clínica, por lo que precisa intubación orotraqueal, ventilación mecánica y se induce coma barbitúrico. A pesar de recibir múltiples tratamientos (fenitoína, hidrato de cloral, piracetam, inmunoglobulinas inespecíficas, 5-hidroxitriptófano, tetracosáctido), no se logra un buen control de las crisis y requiere analgesia profunda (remifentanilo y propofol). Tras aislamiento de *Acinetobacter* sp., *Bacteroides caccae* y colonización traqueal por *Pseudomonas aeruginosa* 19 días después del ingreso, se inicia tratamiento con meropenem a 60 mg/kg/día, vancomicina y amikacina. La concentración plasmática de VPA ese día es de 68 µg/ml. Los días 3 y 4 después de iniciar meropenem, los niveles pasan a 44 y 28 µg/ml, respectivamente. Se añade VPA por sonda nasogástrica a 70 mg/kg/día y la bomba de VPA se disminuye a 100 mg/kg/día. Al sexto día, las concentraciones de VPA son de 18 µg/ml. Teniendo en cuenta la posible interacción entre VPA y meropenem, este último se sustituye por cefepima. El día 7 los valores de VPA aumentan a 22,2 µg/ml. Se suspenden amikacina y cefepima y se inicia tratamiento con piperacilina-tazobactam y fluconazol por cistitis por *Candida albicans*. Se registraron concentraciones de VPA de 33, 31 y 28 µg/ml a los 8, 9, y 10 días, respectivamente. El día 12 se suspende la bomba de VPA. Al día siguiente presenta deterioro general con hipotensión, disfunción multiorgánica y shock séptico. Las concentraciones de VPA fueron de 23 µg/ml. El día 14 fallece por paro cardíaco.

## Caso 2

Un niño de 4 años y de 20 kg fue diagnosticado de síndrome de Dandy-Walker con foco electroencefalograma (EEG) temporal izquierdo a los 3 meses de vida. Se inicia tratamiento con VPA desde la segunda crisis epiléptica a los 6 meses de vida. Presenta múltiples ingresos por crisis focales que afectan al hemisferio izquierdo y crisis tónico-clónicas generalizadas. La dosis al ingreso de VPA es 30 mg/kg/día p.o.

Ingresa en la UCIP por estado convulsivo coincidiendo con un pico febril en el contexto de un cuadro catarral de 7 días de evolución. Se administra midazolam intranasal y clonazepam y diazepam i.v. Al no ceder las crisis se procede a intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Las concentraciones de VPA al ingreso fueron de 81 µg/ml. Tras aislamiento de *Haemophilus* betalactamasa negativo y *Streptococcus pneumoniae* del aspirado traqueal, se inicia tratamiento con cefotaxima. El paciente presenta bradicardia y exantema, por lo que se cambia a meropenem 120 mg/kg/día. Un día después (día 1) debido a la presencia de crisis focales y tónico-clónicas, se inicia VPA 45 mg/kg/día i.v. tras dosis de carga y múltiples bolus de midazolam. El día 3 se aumenta VPA a 54 mg/kg/día y el

día 4 a 80 mg/kg/día. Por buena evolución del paciente, el día 5 se traslada a planta con el siguiente tratamiento: meropenem 120 mg/kg/día, VPA 70 mg/kg/día i.v. y 30 mg/kg/día p.o. El día 6 se administra VPA 60 mg/kg/día i.v. y 40 mg/kg/día p.o. y el día 7, VPA 70 mg/kg/h i.v. y 40 mg/kg/día p.o. El día 8 las concentraciones de VPA fueron de 17 µg/ml. Ante la negatividad de los hemocultivos se suspende meropenem y se inicia amoxicilina-ácido clavulánico p.o. El día 9 la concentración de VPA es de 16 µg/ml, se suspende VPA i.v. y se mantiene VPA 50 mg/kg/día p.o. Por la presencia de irritabilidad con tendencia a autolesionarse y paresia de las extremidades inferior y superior izquierdas se recomienda clobazam y oxcarbazepina p.o. y se suspende paulatinamente VPA. A los 2 días es dado de alta.

## DISCUSIÓN

Se han descrito 15 casos de interacción farmacocinética entre carbapenemes y VPA, seis con panipenem<sup>6,7</sup>, ocho con meropenem<sup>8-11</sup> y uno con imipenem<sup>9</sup>, de los cuales siete ocurrieron en niños.

En todos ellos se produce una reducción de las concentraciones plasmáticas a niveles subterapéuticos entre el primer y noveno día tras el inicio del tratamiento antibiótico, pero sólo 5 pacientes presentaron crisis epilépticas<sup>6,7</sup>. Hobara et al<sup>12</sup> postulan que los carbapenemes aumentan la fracción no unida de VPA en ratas, lo que podría explicar que no aparezcan crisis convulsivas<sup>11</sup>. Los niveles se empiezan a recuperar a las 24 h de suspender el antibiótico y se normalizan a los 3-17 días.

En los 2 casos descritos, no podemos indicar el tiempo necesario para la recuperación de los valores de VPA tras la suspensión del meropenem debido a la muerte del primer caso y a la suspensión del tratamiento en el segundo. En cuanto a la aparición de crisis epilépticas, los 2 niños continuaron presentando convulsiones durante el tratamiento con meropenem y VPA.

Algunos autores recomiendan cambiar VPA por otro antiépiléptico en el caso de que sea necesario administrar un carbapenem<sup>8-10</sup>. Otros no creen necesaria la sustitución ya que los pacientes estudiados no presentaron convulsiones y el tiempo en alcanzar de nuevo el estado estacionario es similar a la duración del tratamiento antibiótico<sup>11</sup>.

El mecanismo por el que se produce la interacción farmacocinética entre VPA y los carbapenemes todavía no está claro. Se han publicado diversos estudios basados en modelos animales sin que se hayan obtenido resultados concluyentes.

Kojima et al<sup>13</sup> observaron que tras la administración de pamipenem en ratas se producía una disminución en el número de bacterias capaces de hidrolizar el conjugado VPA-glucurónico (VPA-G). Sin embargo, en humanos la recirculación enterohepática no es tan extensa y los resultados no son extrapolables.

Yamamura et al<sup>14</sup> describen el aumento de la glucuronidación de VPA y la disminución de la semivida del VPA tras la administración de panipenem. Postulan que el panipenem es el responsable de un aumento de ácido UDP-glucurónico hepático<sup>15</sup>. Esta disminución también fue observada por De Turck et al<sup>8</sup> en uno de los casos presentados, en el cual la semivida del VPA pasó de 15 a 4 h.

Yokogawa et al<sup>16</sup> estudian las causas del aumento del aclaramiento de VPA por meropenem en conejos y proponen dos mecanismos: el aumento del aclaramiento renal del VPA-G por el aumento de la fracción de excreción renal de VPA<sup>6</sup> (también descrito por De Turck et al<sup>8</sup>) y la inhibición de la hidrólisis de VPA-G.

Nakajima et al<sup>17</sup> demuestran en un ensayo con monos y ratas que uno de los mecanismos de la interacción es la inhibición por carbapenemes de la enzima encargada de la hidrólisis de VPA-G, con lo que se interfiere el ciclo enterohepático y disminuye la concentración plasmática de VPA.

Dada la interacción que se produce entre VPA y carbapenemes, se aconseja determinar de forma rutinaria las concentraciones plasmáticas de VPA. En caso de producirse una disminución hasta valores subterapéuticos, aun en ausencia de crisis epilépticas, deberíamos considerar siempre un aumento de la dosis de VPA y sólo en el caso de que no se tolere valorar la sustitución del VPA por otro antiepiléptico o de carbapenem por un antibiótico de otro grupo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Meronem®. Laboratorio AstraZeneca. 2002.
2. Martindale Guía Completa de consulta farmacoterapéutica. 1.ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2003.
3. Battino D, Eggleston SM, Herland<sup>pcos</sup>, Trudeau T, Goldwire M, Wanke LA and Drugdex® Editorial Staff. Valproic Acid (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System. Englewood, Colorado: Micromedex Inc.; 2005. Vol 124.
4. Stockley IH. Interacciones farmacológicas. 1.ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2004.
5. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. Lexi-Comps's Drug Interactions Handbook. 2.ª ed. Ohio: Lexi-Comp; 2004. p. 58, 91, 133, 258, 265, 335, 417-9.
6. Nagai K, Shimizu T, Togo A, Takeya M, Yokomizo Y, Sakata Y, et al. Decrease in serum levels of valproic acid during treatment with a new carbapenem, panipenem/betamipron. *J Antimicrob Chemother.* 1995;39:295-6.
7. Yamagata T, Momoi MY, Murai K, Ikematsu K, Suwa K, Sakamoto K, et al. Panipenem-betamipron and decreases in serum valproic acid concentration. *Ther Drug Moni.* 1998;20:396-400.
8. De Turck BJ, Diltoer MW, Cornelis PJ, Maes V, Spapen HD, Camu F, et al. Lowering of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:563-4.
9. Linares F, Bosacoma N, Hernández C, Climent E, Selva J, Ordoñas JP. Interacción farmacocinética entre ácido valproico y antibióticos carbapenémicos: descripción de tres casos. *Farm Hosp.* 2003;27:258-63.
10. Pérez A, Soy D, Nicolas JM. Interacción farmacocinética entre el ácido valproico y el meropenem. *Med Clin (Barc).* 2004;123:38-9.
11. Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatr Neurol.* 2004;31:232-4.
12. Hobara N, Kameya H, Hokama N, Oshiro S. Altered pharmacokinetics of sodium valproate by simultaneous administration with imipenem/cilastatin sodium. *Jpn Hosp Pharm.* 1998;24:464-72.
13. Kojima S, Nadai M, Kitaichi K, Wang L, Nabeshima T, Hasegawa T. Possible mechanism by which the carbapenem antibiotic panipenem decreases the concentration of valproic acid in plasma in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:3163-40.
14. Yamamura N, Imura K, Naganuma H, Nishimura K. Panipenem, a carbapenem antibiotic, enhances the glucuronidation of intravenously administered valproic acid in rats. *Drug Metab Disp.* 1999;27:724-30.
15. Yamamura N, Imura-Myoshi K, Naganuma H. Panipenem, a carbapenem antibiotic, increases the level of hepatic UDP-Glucuronic acid in rats. *Drug Metab Disp.* 2000;28:1484-6.
16. Yokogawa K, Twashita S, Kubota A, Sasaki Y, Ishizaki J, Kawahara M, et al. Effect of meropenem on disposition of valproate and its metabolites in rabbits. *Pharm Res.* 2001;18:1320-6.
17. Nakajima Y, Mizobuchi M, Nakamura M, Takagi H, Inagaki H, Kominami G, et al. Mechanism of the drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics in monkeys and rats. *Drug Metab Disp.* 2004.