

Meropenem y ácido valproico: interacción farmacológica clínicamente relevante



Meropenem and valproic acid: A clinically relevant drug-drug interaction

Las interacciones farmacológicas ocurren cuando los efectos de un fármaco se modifican en presencia de otro fármaco, de un alimento o de una bebida¹. Las interacciones forman parte de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), evitables en el medio hospitalario. El objetivo de la participación de un equipo multidisciplinar en la terapia del paciente es reconocer y resolver los PRM, identificando interacciones entre medicamentos, y tomando decisiones clínicas para conseguir una terapia más efectiva y segura, siempre en beneficio del paciente². Presentamos un caso clínico sobre una interacción clínicamente relevante entre meropenem, un antibiótico β -lactámico de amplio espectro y valproato sódico, un antiepiléptico que potencia la inhibición postsináptica del ácido gamma aminobutírico (GABA).

Caso clínico

Mujer de 26 años diagnosticada de síndrome de West atípico congénito, con evolución posterior a síndrome de Lennox-Gastaut, en tratamiento anticonvulsivante ambulatorio con topiramato 100 mg/12 h y valproato sódico 500 mg/12 h. Ingresa para realización de una gastrostomía mediante radiología intervencionista. Unas horas después de la intervención presenta un deterioro del estado general, diagnosticándosele de una peritonitis aguda y precisando cirugía urgente. Ingresa en la unidad de recuperación en situación de shock séptico, se toman muestras para estudios microbiológicos y se inicia tratamiento empírico con meropenem 1 g/8 h intravenoso (IV) y fluconazol IV 200 mg/24 h IV.

Al cuarto día de tratamiento con meropenem aparecen frecuentes convulsiones tónico-clónicas que, a pesar de mantener el tratamiento anticonvulsivante con valproato sódico IV (600 mg/24 h), requieren la administración adicional de clonazepam. A los 6 días del tratamiento con meropenem se realizó una determinación de nivel plasmático de ácido valproico en sangre con resultado indetectable (< 1 mg/l). Se realizaron incrementos en la dosis de valproato sódico, llegando a administrar 3.400 mg en un día, sin alcanzar niveles terapéuticos (fig. 1), por lo que el

servicio de anestesiología realizó una consulta al servicio de farmacia. El farmacéutico especialista, integrante del grupo PROA, analizó el tratamiento completo e informó de la interacción de tipo farmacocinético entre meropenem y valproato. La administración concomitante de meropenem y valproato origina una disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico acompañadas de la pérdida del efecto anticonvulsivante³ y, por tanto, un mal control del paciente epiléptico. Se recomendó evitar la asociación entre valproato y meropenem.

Tras esta intervención, el médico prescriptor modificó el tratamiento antibiótico intravenoso a piperacilina/tazobactam 4 g/0,5 g/8 h, vancomicina 500 mg/12 h, ciprofloxacino 400 mg/12 h y fluconazol 200 mg/12 h. No se aisló ningún germen en las muestras enviadas al laboratorio de microbiología. La posología de valproato quedó establecida en 800 mg/12 h. La paciente no presentó nuevas convulsiones tónico-clónicas y los niveles de valproato aumentaron progresivamente, observándose niveles plasmáticos dentro del rango (57,3 mg/l) al cabo de una semana.

Existen numerosos estudios⁴⁻⁷ en los que se informa de la interacción entre el ácido valproico y los carbapenemes. También la ficha técnica⁸ de los carbapenemes informa de la disminución de un 60-100% en los niveles de valproico en tan solo 48 h, recomendando evitar la asociación de valproato y carbapenemes. Aunque se sugieren diversos mecanismos a través de los cuales se produce la interacción, (inhibición de la hidrólisis del conjugado ácido valproico-glucurónido [AV-G] por eliminación de la flora intestinal causada por el antibiótico, inhibición directa sobre este enzima o el incremento del aclaramiento renal del ácido valproico), se tratan de conclusiones extraídas de estudios sobre modelos animales, y los resultados no son del todo concluyentes^{9,5}. La prescripción electrónica asistida, implantada en la actualidad en nuestro centro en todas las áreas de hospitalización de pacientes no críticos, constituye una herramienta útil para evitar los PRM, pues permite la parametrización de alertas, como la interacción descrita en este caso, así como la integración de los distintos especialistas en la optimización de los tratamientos.

Así, concluimos que debido al rápido inicio y amplio descenso de los niveles de ácido valproico y al complejo manejo de la interacción, la coadministración de este o cualquiera de sus derivados con carbapenemes debe evitarse. Destacamos también la importancia de la participación de diferentes profesionales en los equipos PROA.

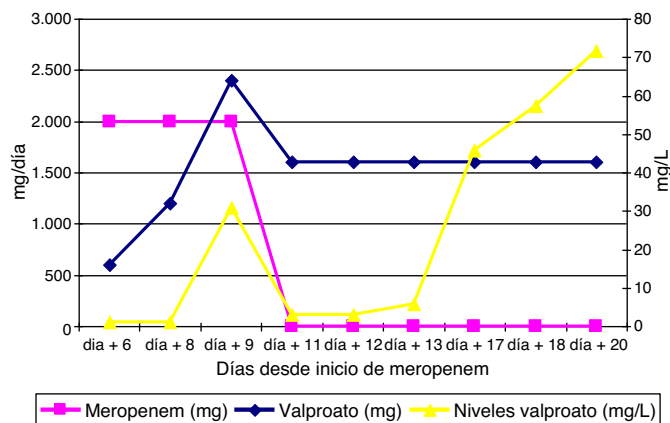


Figura 1. Evolución de las dosis (mg/día) de meropenem y valproato administradas, y de los niveles de ácido valproico (mg/l) detectados.

Bibliografía

- Baxter Stockley K. Interacciones farmacológicas. 2.^a ed. Barcelona: Pharma editores; 2007.
- Vélez Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Álvarez Díaz AM, Pérez Menéndez-Conde C, Vicente Oliveros N, Bermejo Vicedo T. Análisis de la interacción ácido valproico-meropenem en pacientes hospitalizados. *Neurología*. 2012;27:34-8.
- Micromedex® Solution. Interacciones de fármacos [consultado Sep 2015]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>
- Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: A retrospective study. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1130-6.
- Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev*. 2007;39:647-57.
- Haroutiunian S, Ratz Y, Rabinovich B, Adam M, Hoffman A. Valproic acid plasma concentration decreases in a dose-independent manner following administration of meropenem: A retrospective study. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:1363-9.
- Park MK, Lim KS, Kim TE, Han HK, Yi SJ, Shin KH, et al. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: Overview of 6 cases. *Ther Drug Monit*. 2012;34:599-603.
- Ficha técnica Meronem iv 1 g. Polvo para solución inyectable y para perfusión. [consultado Sep 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60640/FT.60640.pdf>.

9. Suzuki E, Nakai D, Ikenaga H, Fusegawa K, Goda R, Kobayashi N, et al. In vivo inhibition of acylpeptide hydrolase by carbapenem antibiotics causes the decrease of plasma concentration of valproic acid in dogs. *Xenobiotica*. 2015;15:1–6.

Elena Sánchez-Yáñez^{a,*}, Clara Estaún-Martínez^a
y Guillermo Ojeda Burgos^b

^a *Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Clínico
Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España*

^b *Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Hospital Clínico
Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esanchezyanez@gmail.com (E. Sánchez-Yáñez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.10.008>