

Artículo original

Ácido valproico y meropenem; una mala asociación. Descripción de dos casos y revisión de la literatura

Alberto Alemán* y Lucas Martín Romano

Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de marzo de 2012

Aceptado el 22 de abril de 2012

On-line el 15 de junio de 2012

Palabras clave:

Ácido valproico

Meropenem

Antibióticos carbapenemáticos

Interacción medicamentosa

RESUMEN

En pacientes con patología neurológica en Unidades de Cuidados Intensivos, no es infrecuente la complicación de estatus epilépticos e infecciones intrahospitalarias, que requieren utilización simultánea de fármacos que presentan interacciones entre sí y dificultan el manejo del paciente. Aunque la interacción entre el ácido valproico y el meropenem fue descrita previamente, por falta de información o limitación en las opciones terapéuticas estos suelen ser utilizados simultáneamente. Presentamos dos pacientes con estatus epiléptico no convulsivo debido a niveles subterapéuticos de ácido valproico secundarios a la asociación con meropenem, y realizamos una revisión de los mecanismos de interacción entre ambos fármacos.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Valproic acid and meropenem, a bad association. Description of two cases and review of the literature

ABSTRACT

In patients with neurological disorders in intensive care units, it is not uncommon the association of status epilepticus and nosocomial infections that require the simultaneous use of drugs that have interactions with each other and hinder patient management. Although the interaction

between valproic acid and meropenem has been described previously, these drugs are often used simultaneously because lack of information or limitation in therapeutic options.

We describe two patients with non-convulsive status epilepticus by subtherapeutic levels of valproic acid secondary to the association with meropenem; and we review the mechanisms of interaction between both drugs.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Valproate

Meropenem

Carbapenem antibiotics

Drug-drug interaction

* Autor para correspondencia.

Introducción

El ácido valproico (AVP) y los carbapenemes son fármacos utilizados frecuentemente para el tratamiento de las crisis epilépticas y para el tratamiento de las infecciones respiratorias en Unidades de Cuidados Intensivos. Es sabido que la administración conjunta produce un descenso de los niveles plasmáticos de AVP, y en la literatura médica hay publicados numerosos casos y estudios de interacción entre los carbapenemes (especialmente el meropenem y el imipenem) con el AVP¹⁻²⁷.

Los primeros casos fueron publicados por Nagai et al. en el año 1997¹, quienes informaron sobre el descenso de los niveles plasmáticos de AVP en tres pacientes durante el tratamiento con panipenem/betamipron.

La eliminación del meropenem se realiza prácticamente por completo sin metabolizar a través de la orina después de 12 horas de la administración endovenosa, tiene una vida media de una hora y el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas es del 2%. Por su parte, el AVP se metaboliza casi exclusivamente por medio del metabolismo hepático. Existen diferentes vías metabólicas, el 70% del metabolismo se realiza a través de la glucoronidación, y el resto a través de oxidación e hidroxilación. Tras la excreción en la bilis del AVP-glucurónico (45-55%) los metabolitos presentan una amplia recirculación enterohepática, la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90% y la vida media varía entre 5 y 20 horas. Los posibles mecanismos de interacción se estudiaron en modelos de ratas²⁴; entre las diferentes hipótesis propuestas se describen mecanismos de inhibición de la hidrólisis por medio de la eliminación de la flora intestinal causada por el antibiótico, una acción directa sobre la enzima encargada de la hidrólisis del AVP-glucurónico y el incremento del aclaramiento renal del AVP por aumento de su fracción de excreción.

El objetivo de la publicación de estos casos clínicos fue informar y realizar una revisión breve de los mecanismos y de otros casos publicados de interacción entre ambos fármacos, para evitar el uso empírico de esta asociación en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Caso 1

Presentamos el caso de una paciente de 56 años que ingresó en el Servicio de Neurología por un primer episodio de epilepsia tónico-clónica generalizada, secundaria a múltiples lesiones de etiología desconocida observadas en la resonancia magnética nuclear (RMN). La paciente ingresó después de 48 horas de hospitalización en otro centro, sedada, con asistencia respiratoria mecánica, medicada con fenitoína en dosis de 100 mg/6 horas y cobertura antibiótica empírica con imipenem, fluconazol y metronidazol, por sospecha de embolias sépticas.

A las 24 horas del ingreso en terapia intensiva persistía con deterioro del sensorio, por lo que se realizó un electroencefalograma (EEG), en el cual se observó actividad paroxística semi-periódica continua (fig. 1 A y B). Se interpretó el cuadro neurológico como estatus epiléptico no convulsivo y se decidió realizar tratamiento con midazolam seguido de dosis de

carga de AVP a 15 mg/kg y continuar con una dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/h. La fenitoína se mantuvo en la misma dosis.

La primera dosis de AVP se realizó a las 72 horas y fue de 95,20 ug/ml (valor de referencia: 50-100 ug/ml) y el tratamiento antibiótico empírico se rotó a ceftriaxona, gentamicina, vancomicina y metronidazol.

En la RMN de cerebro se observaron múltiples imágenes inespecíficas, redondeadas, hiperintensas en las secuencias de T2 y FLAIR a nivel de la sustancia blanca subcortical bilaterales y en los pedúnculos cerebrales derechos, sin edema perilesional y con un realce periférico leve a nivel bifrontal luego de la administración de gadolinio endovenoso. La anatomía patológica de la biopsia estereotáctica de tejido nervioso confirmó el diagnóstico de lesiones desmielinizantes, por lo que se interpretó el cuadro de la paciente como una encefalomielitis diseminada aguda y se realizaron pulsos endovenosos de metilprednisolona seguidos de 5 ciclos de plasmaférésis.

Después de 21 de tratamiento antibiótico la paciente presentó registros febriles persistentes, y en la radiografía de tórax se observó progresión de un infiltrado en la base pulmonar derecha, por lo que se cambió de esquema antibiótico a meropenem y vancomicina.

Presentó nuevamente deterioro del sensorio y en la monitorización electroencefalográfica se registró actividad delta rítmica lateralizada a hemisferio izquierdo (fig. 1 C), y en una nueva dosis de AVP se observó un descenso de los niveles plasmáticos del mismo (24,7 ug/ml), por lo que se realizó una nueva carga de forma endovenosa. En las dosis de AVP realizadas a las 24 y a las 48 horas siguientes se evidenció un descenso continuo de sus niveles plasmáticos a 15,4 y 9 ug/ml respectivamente (fig. 1), por lo que se suspendieron el AVP y la fenitoína, y se inició tratamiento con fenobarbital y levetiracetam. En un nuevo EEG se observó desaparición de la actividad delta rítmica lateralizada previamente descrita (fig. 1 C y D).

La paciente evolucionó clínicamente de manera desfavorable, con parámetros de sepsis, requerimiento de fármacos inotrópicos, vasopresores y hemodiálisis. Tras más de 2 meses de ingreso la paciente falleció debido a un fallo multiorgánico secundario a sepsis.

Caso 2

El segundo caso que presentamos es el de una paciente de 37 años, con antecedentes de hipotiroidismo congénito, a quien se le realizó una resección de un astrocitoma pilocítico localizado en el piso del cuarto ventrículo. Como complicaciones tempranas de la cirugía la paciente presentó un hematoma subdural frontal derecho, secundario a la colocación de un drenaje ventricular externo, y presentó una fistula dural en la región quirúrgica.

A los 9 días de la cirugía tuvo una crisis epiléptica tónico-clónica generalizada que cedió con la administración de una ampolla de diazepam vía endovenosa. Luego se realizó una dosis de carga de fenitoína endovenosa (20 mg/kg peso). En el EEG realizado posteriormente se evidenció la presencia de actividad periódica de punta onda generalizada, que cedió tras la administración de midazolam endovenoso. Debido a la persistencia de estatus epiléptico no convulsivo, se decidió iniciar

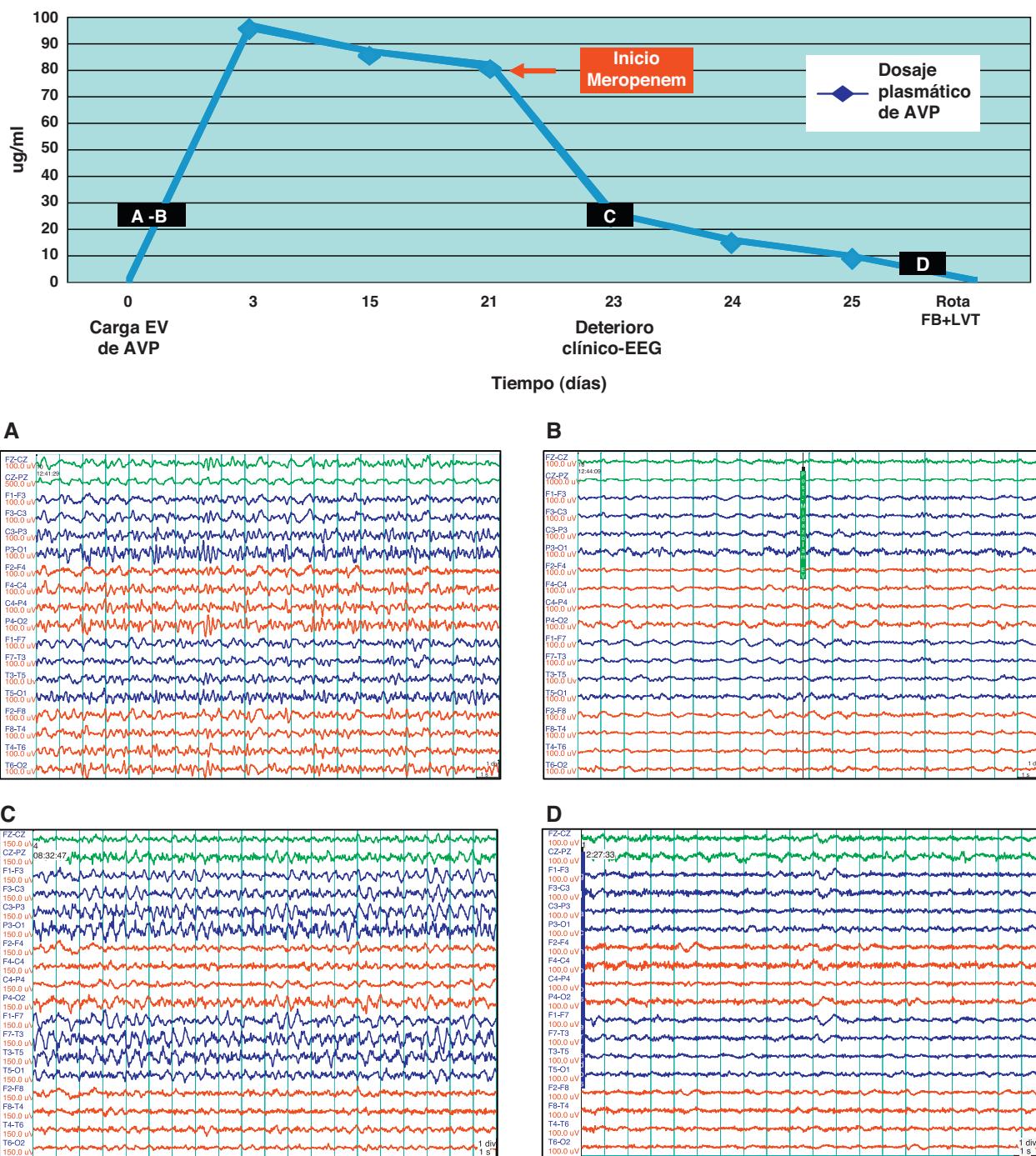


Figura 1 – interacción entre meropenen, dosis de ácido valproico y correlación clínica-EEG (caso clínico 1). A y B. EEG de ingreso con presencia de actividad paroxística semi-periódica en regiones derechas, y después de la administración de midazolam EV. Posteriormente se realizó carga y mantenimiento con AVP EV. C. EEG con actividad delta rítmica en hemisferio izquierdo, al día 23, con deterioro neurológico y niveles de 24,7 ug/ml de VPA. D. EEG sin actividad periódica ni rítmica, posterior al uso de fenobarbital y levetiracetam.

AVP: ácido valproico; EEG: electroencefalograma; FB: fenobarbital; LEV: levetiracetam.

tratamiento con AVP (dosis de carga 20 mg/kg) con mejoría del EEG; se continuó con dosis de 1.000 mg al día de AVP y 300 mg al día de fenitoína.

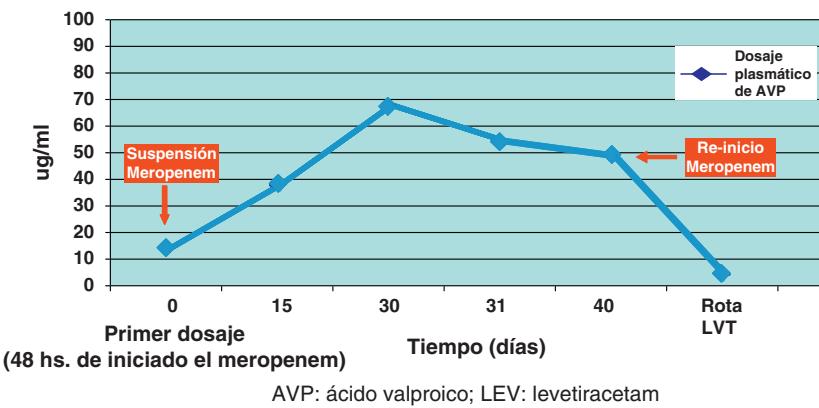
Al día siguiente la paciente presentó varios registros febriles, por lo que se realizó una punción lumbar. En el examen

directo del líquido cefalorraquídeo (LCR) se aislaron bacilos gram negativos y se inició de forma empírica cobertura antibiótica con ceftazidima y vancomicina. A las 24 horas se rotó a meropenem y vancomicina por indicación del Servicio de Infectología. Luego de 48 horas la paciente se encontraba

Tabla 1 – Revisión de casos presentados en la literatura

| Carbapenem | Número de casos | Edad en años mediana (LI-LS) | Sexo M/F | Descenso promedio de AVP | Publicación |
|--------------------|-----------------|------------------------------|----------|--------------------------|--------------------|
| Panipenem | 3 | 10 (8-10) | 1/2 | 94% | 1997 ¹ |
| Meropenem | 2 | 61 | 0/2 | 74% | 1998 ² |
| Panipenem | 3 | 4 (3-22) | 1/2 | 66% | 1998 ³ |
| Imipenem/panipenem | 3 | 28 (24-71) | 1/2 | 80% | 2003 ⁴ |
| Meropenem | 3 | 7 (1-14) | 2/1 | 74% | 2004 ⁵ |
| Meropenem | 2 | 53,5 | 2/0 | 59% | 2005 ⁶ |
| Meropenem | 1 | 21 | 0/1 | 87% | 2005 ⁷ |
| Meropenem | 1 | 9 | 0/1 | 84% | 2005 ⁸ |
| Ertapenem | 1 | 80 | 0/1 | 49% | 2006 ⁹ |
| Meropenem | 1 | 50 | 0/1 | 85% | 2006 ¹⁰ |
| Meropenem/imipenem | 7 | 57 (28-80) | 6/1 | 80% | 2007 ¹¹ |
| Meropenem | 2 | 57 | 1/1 | 65% | 2007 ¹² |
| Meropenem | 39 | 59 (5-84) | 25/14 | 66% | 2007 ¹³ |
| Meropenem | 1 | 25 | 0/1 | 100% | 2008 ¹⁴ |
| Meropenem | 72 | 47,5 | s/d | 74% | 2009 ¹⁵ |
| Meropenem | 1 | 85 | 1/0 | 77% | 2009 ¹⁶ |
| Meropenem | 36 | 59 | 29/7 | s/d | 2009 ¹⁷ |
| Meropenem | 26 | s/d | 14/12 | 77% | 2011 ¹⁸ |
| Meropenem | 2 | 46,5 (37-56) | 0/2 | 91,06% | Presente trabajo |
| Total | 206 | | 83/50 | 81% | |

AVP: ácido valproico; F: femenino; LI: límite inferior; LS: límite superior; M: masculino; s/d: sin datos.



AVP: ácido valproico; LEV: levetiracetam

Figura 2 – interacción entre meropenem y dosis de ácido valproico (caso clínico 2).

somnolienta e hiporreactiva, se realizó tomografía sin evidencia de hidrocefalia u otra alteración estructural; en la primera dosis de AVP se constató niveles plasmáticos subterapéuticos (14 ug/ml) (fig. 2). Debido al aislamiento en cultivo de LCR de *Enterobacter* sensible a cefalosporinas de tercera generación, se suspendió esquema de meropenem asociado a vancomicina y se continuó el tratamiento solo con ceftazidime.

La paciente se mantuvo clínicamente estable, al igual que los controles posteriores de AVP en plasma en los días 15, 30, 31 y 40 (37,8; 67,7; 54,4 y 49 ug/ml, respectivamente) (fig. 2).

Dos semanas después de finalizado el tratamiento de 28 días con ceftazidima, inicia tratamiento nuevamente con meropenem por infección respiratoria asociada a la asistencia ventilatoria; posteriormente deterioró el sensorio y en la dosis del día 51 presentó una caída del 91,63% con respecto al último valor (fig. 2), por lo que se inició tratamiento con levetiracetam con mejoría del estado neurológico.

Durante los días siguientes la paciente tuvo una evolución clínicamente desfavorable con parámetros de sepsis,

requerimiento de inotrópicos y falleció en la UCI dos meses después de la cirugía.

Comentarios

Desde el primer reporte de casos de interacción entre el AVP y los antibióticos carbapenemes en el año 1997¹, diferentes publicaciones describieron descensos de los niveles del AVP que varían desde un 49 hasta un 100%, observados en un total de 204 pacientes (tabla 1).

Los mecanismos de interacción entre el AVP y los carbapenemes se producirían a nivel intestinal, durante el metabolismo hepático, en la distribución en plasma y en la excreción renal (tabla 2).

A nivel intestinal los posibles mecanismos de interacción son la inhibición del transportador del AVP en la membrana basolateral de las células intestinales por los antibióticos carbapenemes^{20,21}; y la disminución de la β -glucuronidasa,

producida por las bacterias intestinales debido al efecto bactericida del antibiótico¹⁹. Esto produce una reducción de la circulación enterohepática probablemente asociada a una disminución de la hidrólisis del AVP-glucorónico y un descenso de la concentración plasmática del AVP.

Por otra parte, se observó que en ratas hepatectomizadas no se producía un descenso de los niveles plasmáticos del AVP. Los mecanismos propuestos fueron una disminución del UDP-ácido glucorónico (cofactor de la glucuronosiltransferasa [UGT], enzima que interviene en la glucuronidación del AVP)²², la activación directa de la UGT²⁴ y la inhibición de la β -glucuronidasa en el hígado, producida por los antibióticos carbapenemes, con disminución en los niveles del AVP generados a partir del AVP-glucurónico²³.

En cuanto a la distribución en plasma los carbapenemes inhiben el transportador MRP4 en la membrana de los eritrocitos, el cual interviene en el eflujo del AVP hacia el plasma²⁵. Y por último, el aumento de la excreción renal del AVP como AVP-glucurónico depende del aumento en los niveles del AVP-glucurónico producido por la UGT²⁷.

En conclusión, tanto el desarrollo de infecciones como la presencia de crisis y/o estatus epilépticos son dos condiciones frecuentes en pacientes con patología neurológica internados en Unidades de Cuidados Intensivos. Los mecanismos de interacción propuestos entre el AVP y los antibióticos carbapenemes son diferentes, pero es importante mencionar que el descenso de los niveles plasmáticos del AVP se produce rápidamente una vez iniciado el tratamiento con meropenem. En el primer caso, si bien observamos un notable descenso de los niveles plasmáticos del AVP al administrarse en conjunto con el meropenem, no observamos

el mismo efecto al administrar en conjunto con imipenem. En los dos casos el descenso de los niveles de AVP se produjo entre 2 y 15 días posteriores al inicio del antibiótico, y se asoció a la presencia de estatus epiléptico no convulsivo. Por lo tanto, se debe tener en cuenta que esta asociación puede dificultar el manejo de pacientes neurológicos críticos en las Unidades de Cuidados Intensivos; se sugiere estar alerta para modificar los esquemas terapéuticos en caso de ser necesario y evitar, en lo posible, la asociación entre ambos fármacos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.* 1997;39:295-6.
2. De Turck BJJG, 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.
3. Yamagata T, Momoi M, Murai K, Ikematsu K, Suwa K, Sakamoto K, et al. Penipenem-betamipron and decreases in serum valproic acid concentration. *Ther Drug Monit.* 1998;20:396-400.
4. Ilinares F, Bosacoma N, Hernandez C, Climent E, Selva J, Ordovas JB. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and carbapenem-like antibiotics. A discussion of three cases. *Farm Hosp.* 2003;27:258-63.
5. Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatric Neurol.* 2004;31:232-4.
6. Clause D, Declerq P, Vanbinst R, Soyer A, Hantson P. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *Intens Care Med.* 2005;31:1293-4.
7. Coves Orts FJ, Borras-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Murcia-Lopez A, Palacios-Ortega F. Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *Ann Pharmacother.* 2005;39:533-7.
8. Santucci M, Parmeggiani A, Riva R. Seizure worsening caused by decreased serum valproate during meropenem therapy. *J Child Neurol.* 2005;20:456-7.
9. Cabanes-Mariscal MA, Sanchez-Lopez P, Herranz-Alvarez P, Merino-Chamorro G. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and ertapenem. *Farm Hosp.* 2006;30:313-5.
10. Fudio S, Carcas A, Piñana E, Ortega R. Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31:393-6.
11. Lee SG, Kim JH, Joo JY, Kwon OH. Seven Cases of Decreased Serum Valproic Acid Concentration During Concomitant Use of Carbapenem Antibiotics. *Korean J Lab Med.* 2007;27:338-43.
12. Spriet I, Meersseman W, De Troy E, Wilmer A, Casteels M, Willems L. Meropenem-valproic acid interaction in patients with cefepime-associated status epilepticus. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64:54-8.
13. 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.
14. Eimil Ortiz M, Aguirre Mollehuana D, Sierra Limpo A, Fontán Torado C, Villar Villar ME. Meropenem y ácido valproico: una asociación peligrosa. *Rev Neurol.* 2008;46:124-5.

Tabla 2 - Mecanismos propuestos de interacción farmacológica

| Mecanismo implicado | Autor |
|---|-------------------------------------|
| Intestino | |
| Disminución de la β -glucuronidasa debido al efecto bactericida del antibiótico | Kojima et al., 1998 ¹⁹ |
| Inhibición del transportador del AVP en la membrana basolateral de las células intestinales | Torii et al., 2001 ^{20,21} |
| Hígado | |
| Disminución del UDPGA | Yamamura et al., 2000 ²² |
| Aumento de la síntesis e inhibición de la hidrólisis del AVP-glucurónico | Nakajima et al., 2004 ²³ |
| Activación directa de la UGT | Mori et al., 2007 ²⁴ |
| Sangre | |
| Acumulación del AVP en eritrocitos | Omada et al., 2005 ²⁵ |
| Inhibición del eflujo desde los eritrocitos a través del transportador MRP4 | Ogawa et al., 2006 ²⁶ |
| Riñón | |
| Aumento de la excreción del AVP-glucurónico. | Yokogawa et al., 2001 ²⁷ |

UDPG: UDP-ácido glucorónico; UGT = glucuronosiltransferasa. Adaptada y modificada de Mori et al²⁴.

15. Borobia A, Fudio S, Carcas Sansuán A. Interacción valproato-meropenem como ejemplo de las deficiencias en la información sobre interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. *Med Clin.* 2009;132:802-4.
16. Guj J, Huang Y. Effect of Concomitant Administration of Meropenem and Valproic Acid in an Elderly Chinese Patient. *Am Geriatr Pharmacother.* 2009;7:26-33.
17. Haroutiunian S, Ratz Y, Rabinovich B, Adam M, Hoffman A. Following Administration of Meropenem: A Retrospective Study. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:1363-9.
18. Vélez-Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Alvarez Díaz AM, Pérez Menéndez-Conde C, Vicente Oliveros N, Bermejo Vicedo T. Analysis of the valproic acid-meropenem interaction in hospitalised patients. *Neurologia.* 2012;27:34-8.
19. Kojima S, Nadai M, Kitaichi K, Wang LI, 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;42:3136-40.
20. Torii M, Takiguchi Y, Saito F, Izumi M, Yokota M. Inhibition by carbapenem antibiotic imipenem of intestinal absorption of valproic acid in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53:823-9.
21. Torii M, Takiguchi Y, Izumi M, Fukushima T, Yokota M. Carbapenem antibiotics inhibit valproic acid transport in Caco-2 cell monolayers. *Int J Pharm.* 2002;233:253-6.
22. Yamamura N, Imura-Miyoshi K, Panipenem Naganuma H. Acarbapenem antibiotic, increases the level of hepatic UDP-glucuronic acid in rats. *Drug Metab Dispos.* 2000;28:1484-6.
23. 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 Dispos.* 2004;32: 1383-91.
24. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev.* 2007;39:647-57.
25. Omoda K, Murakami T, Yumoto R, Nagai J, Maeda Y, Kiribayashi Y, et al. Increased erythrocyte distribution of valproic acid in pharmacokinetic interaction with carbapenem antibiotics in rat and human. *J Pharm Sci.* 2005;94:1685-93.
26. Ogawa K, Yumoto R, Hamada N, Nagai J, Takano M. Interaction of valproic acid and carbapenem antibiotics with multidrug resistance-associated proteins in rat erythrocyte membranes. *Epilepsy Res.* 2006;71:76-87.
27. Yokogawa K, Iwashita S, Kubota A, Sasaki Y, Ishizaki J, Kawahara M, et al. Effect of meropenem on disposition kinetics of valproate and its metabolites in rabbits. *Pharm Res.* 2001;18:1320-6.