



Caso clínico

Interacción entre meropenem y ácido valproico: a propósito de un caso

Interaction Between Meropenem and Valproic Acid: Presentation of a Case

Maria Soledad Basso Abad^a, Nereída Martínez Pedrosa^b, Pilar Lucas Borja^c y Luis Gutiérrez-Rojas^{d,*}

^aUnidad de Salud Mental Comunitaria de Santa Fe, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^bHospital de Vinalopó, Elche, Alicante, España

^cUnidad de Salud Mental Comunitaria de Huercal-Overa, Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería, Almería, España

^dUnidad de Salud Mental Comunitaria de Loja, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 abril de 2013

Aceptado el 9 mayo de 2013

Introducción

Los pacientes psiquiátricos con frecuencia tienen una elevada comorbilidad y, consecuentemente, una elevada polifarmacia que, además, en ocasiones se intensifica por complicaciones agudas intercurrentes que puede afectar a la evolución clínica del paciente. A propósito de un caso, se relata cómo el uso de meropenem en un paciente con enfermedad psiquiátrica supuso una disminución de las concentraciones de ácido valproico y una reactivación de la clínica maniforme propia de su trastorno esquizoaffective tipo bipolar que padecía.

Caso clínico

Paciente varón de 53 años, con antecedentes personales de trastorno esquizoaffective tipo bipolar y diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento habitual con carbonato de litio (1.200 mg/día), quetiapina (400 mg/día), decanoato de flufenazina (200 mg/mes) y risperidona (6 mg/día) junto con antidiabéticos orales (metformina y diamicrón), acudió al servicio de urgencias por comportamiento extraño, mutismo, intensa disfagia, clonías faciales y episodios de desconexión del medio. Los días previos al ingreso, su psiquiatra habitual había aumentado la dosis de quetiapina (de 400 a 800 mg); la adherencia era parcial y se podía sospechar sobredosificaciones esporádicas.

Durante su estancia en urgencias, mantuvo constantes normales y se le realizó analítica básica, con hemograma y bioquímica dentro de la normalidad, salvo glucemia moderadamente elevada. Se exploró mediante tomografía computarizada (TC) craneal, sin hallazgos patológicos. Posteriormente lo evaluó Neurología, que consideró el

diagnóstico de crisis comitiales en probable relación con sobredosificación por quetiapina, por lo que ingresó en la unidad de hospitalización psiquiátrica.

Evolución psicopatológica durante el ingreso

Una vez evaluado el paciente en planta de psiquiatría, persistía la clínica previamente descrita, alternándose con inquietud psicomotriz y episodios catatoniformes, de rigidez, hipertensión, disartria y disfagia. Se le reajustó el tratamiento psiquiátrico, que produjo mejoría clínica. A los pocos días del ingreso, aparecieron síntomas pueriles, insomnio, irritabilidad, verborrea con discurso megalomaniaco y desinhibición psicomotriz, por lo que se inició tratamiento con haloperidol. En los días sucesivos el paciente alternaba un estado de sedación/impregnación con alteraciones de conducta abigarradas y desestructuradas (se encerraba, se mojaba la ropa, sustraía cosas, se desnudaba y orinaba en al habitación, metía la cabeza en la papelera), así como logorreya y desarrilamiento del pensamiento. Ante dicha evolución, se añadió ácido valproico 1.000 mg/día, sin obtener buena respuesta al tratamiento, y luego clozapina 400 mg/día, también sin respuesta eficaz. Puesto que las alteraciones de conducta no aseguraban toma adecuada de tratamiento, se decidió comenzar con terapia electroconvulsiva (TEC), el paciente recibió ocho sesiones de TEC, y tardó unas 2,5 semanas en recuperarse del cuadro y alcanzar la estabilidad psicopatológica.

Evolución orgánica

Durante el ingreso el paciente también sufrió deterioro orgánico, que complicaba aún más el manejo farmacológico. Ya sea debido a las propias alteraciones conductuales que presentaba debido a sus síntomas maniformes o por una infección leve que sufrió en lo que duró el ingreso, el caso es que el paciente sufrió un empeoramiento progresivo de su estado físico. Comenzó con un patrón de alimentación muy inadecuado (tomaba alimentos de forma voraz a deshoras o no comía), con lo que se alteraban las glucemias. En este contexto se produjeron un mayor deterioro físico y pérdida de peso. Por este motivo se realizaron continuamente analíticas de sangre, en las que se revisaban el hemograma, la glucemia, los electrolitos y los parámetros metabólicos, además de vitamina B₁₂, ácido fólico, hormonas tiroideas y marcadores tumorales, pero ninguno de los estudios descritos reveló

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gutierrezrojasl@hotmail.com (L. Gutiérrez-Rojas).

alteración alguna. También se realizaron ECG, radiografía torácica, ecografía abdominal y colonoscopia, todas ellas de resultados estrictamente normales, a excepción de la ecografía, que informó de una nefrolitiasis y aumento de la trama hiliar.

Tras llevar 2,5 meses ingresado y resolverse las complicaciones orgánicas (fundamentalmente una infección leve y la glucemia), desaparecieron los síntomas psiquiátricos y las alteraciones conductuales que presentaba el paciente, que quedó con una única medicación de ácido valproico 1.000 mg/día, con concentración de 49,20. Cuando estaba previsto darle el alta médica, el paciente comenzó con febrícula y tos, y la temperatura ascendió a 39,5 °C. Esto supuso la intervención del servicio de medicina interna, que le pautó meropenem intravenoso 1 g/8 h, con diagnóstico de infección respiratoria. Cabría suponer que, como se había previsto, una vez resuelto el cuadro infeccioso, psiquiatría diera de alta al paciente, que tomaba correctamente el tratamiento y cuyos únicos síntomas eran estrictamente respiratorios. Sin embargo, el paciente comenzó de nuevo con síntomas maniformes, ánimo disfórico, irritabilidad, ideación delirante de tipo megalomaniaco y alteraciones de conducta. Se le solicita determinación de la concentración de ácido valproico, que antes del tratamiento con meropenem estaban en rango terapéutico, y se obtuvo una cifra alarmantemente baja de 2; ante la posibilidad de error de medición, se repitió y arrojó una cifra de 6,53. Al buscar las posibles causas de este hecho, y una vez se aseguró la toma correcta de la medicación, se encontró en la literatura que existe una interacción medicamentosa, escasamente descrita en psiquiatría, entre el meropenem y el ácido valproico. Dicha interacción fue la causa de la nueva descompensación del paciente y la necesidad de que volviera a recibir TEC para su estabilidad psicopatológica.

Discusión

La interacción entre meropenem y ácido valproico hace que la concentración del segundo pueda reducirse hasta un 85%. El mecanismo de la interacción entre meropenem y ácido valproico no está totalmente claro. Diferentes estudios en animales señalan diversas causas:

1. En el intestino: la inhibición de la hidrólisis por medio de la eliminación de la flora intestinal causada por el antibiótico².
2. En hígado: una inhibición de la hidrólisis del glucurónido del ácido valproico por los carbapenemes, encargada del paso de glucurónido de valproato a valproato, lo que conduce a la reducción de las concentraciones séricas de valproato³.
3. En sangre: la inhibición de los transportadores Mrp4 por carbapenem causaría el desplazamiento del valproico de los eritrocitos al plasma⁴.
4. En los riñones: por el aumento del aclaramiento renal del valproico por aumento de su fracción de excreción⁵.

La reducción de la concentración de ácido valproico es bastante rápida, pues sucede en las primeras 24 h tras introducir el meropenem y suele mantenerse hasta 7 días después de la suspensión del antibiótico. Dicho efecto suele ser independiente de la dosis^{6,7}; Haroutunian et al., 2009). El tiempo que se tarda en alcanzar nuevamente una concentración de valproico adecuada tras la retirada del meropenem es muy variable, y puede llegar a casi 3 semanas⁸.

Dicha interacción debe tenerse muy en cuenta debido al riesgo de ineffectiva terapéutica que conlleva⁶⁻⁹; se trata de una interacción poco conocida que en ocasiones los servicios de farmacia hospitalarios no consideran, y es una interacción de gran importancia debido al incremento del uso del meropenem en infecciones nosocomiales graves¹⁰. Teniendo en cuenta que la reducción de las concentraciones puede ser muy rápida, creemos que no basta indicar determinaciones seriadas de ácido valproico cuando se asocia a meropenem: la medida óptima sería evitar el uso simultáneo de ambos fármacos¹¹.

En la búsqueda bibliográfica realizada, hemos hallado que se trata de una interacción bien conocida y estudiada en casos clínicos de otras especialidades^{1,8,11}, pero escasamente referida sobre pacientes psiquiátricos.

Bibliografía

1. Fudio S, Carcas A, Pinana E, Ortega R. Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31:393-6.
2. 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 Chemoter.* 1998;42:3163-40.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Haroutunian 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.
8. Sala-Pinol F, Padullés-Zamora N, Hidalgo-Albert E, Clemente-Bautista S, Cabañas-Poy MJ, Oliveras-Arenas M, et al. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *Am Pediatr.* 2006;64:93-5.
9. De Turck BJ, Diltoer MW, Cornelis PJ, Maes V, Spaepen 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.
10. Borobia AM, Fudio S, Carcas A. [Valproate meropenem coadministration, an example of information short comings in relevant drug interactions]. *Med Clin (Barc).* 2009; 132:802-4.
11. Eimil-Ortíz M, Aguirre-Mollehuanca D, Sierra-Limpo A, Fontán-Tirado C, Villar-Villar ME. Meropenem y ácido valproico: una asociación peligrosa. *Rev Neurol.* 2008;46:124-5.