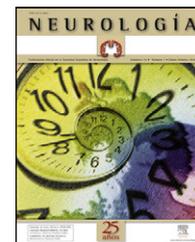




# NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

## Análisis de la interacción ácido valproico-meropenem en pacientes hospitalizados

M. Vélez Díaz-Pallarés\*, E. Delgado Silveira, A.M. Álvarez Díaz, C. Pérez Menéndez-Conde, N. Vicente Oliveros y T. Bermejo Vicedo

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 20 de enero de 2011; aceptado el 6 de marzo de 2011  
Accesible en línea el 13 de mayo de 2011

### PALABRAS CLAVE

Ácido valproico;  
Epilepsia;  
Interacción farmacocinética;  
Intervención farmacéutica;  
Meropenem;  
Niveles plasmáticos

### Resumen

**Introducción:** Existen referencias en la literatura acerca de la gravedad de la interacción entre el ácido valproico y el meropenem. Sin embargo, las recomendaciones en cuanto a su manejo son contradictorias, recomendándose en algunos estudios la monitorización más estrecha del antiepiléptico si se emplean juntos y en otros contraindicando su uso concomitante. El objetivo de este trabajo es analizar la interacción entre el ácido valproico y el meropenem y evaluar el impacto de la intervención farmacéutica sobre la utilización de estos fármacos en pacientes hospitalizados.

**Material y métodos:** Estudio de la prescripción concomitante de ácido valproico y meropenem en un hospital de tercer nivel de 1.080 camas dividido en dos periodos: uno retrospectivo y observacional, el otro prospectivo y con intervención farmacéutica. Se compararon los hábitos de prescripción entre ambos periodos.

**Resultados:** Un total de 26 pacientes recibieron ácido valproico y meropenem simultáneamente (13 en cada periodo), no alcanzando ninguno niveles terapéuticos del antiepiléptico durante el tratamiento. La intervención farmacéutica cambió los hábitos de prescripción, disminuyendo a la mitad los días de tratamiento concomitante, cambiando la antibioterapia y/o monitorizando más estrechamente el antiepiléptico.

**Conclusiones:** La interacción entre el ácido valproico y el meropenem es grave, especialmente por la rapidez con la que disminuyen los niveles del antiepiléptico. Se debe evitar el uso concomitante de ambos fármacos, sustituyendo la antibioterapia de manera empírica o según los patrones de resistencia del microorganismo para mantener el mismo tratamiento antimicrobiano.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mvelez.hrc@salud.madrid.org](mailto:mvelez.hrc@salud.madrid.org) (M. Vélez-Díaz-Pallarés).

**KEYWORDS**

Valproic acid;  
Epilepsy;  
Drug interactions;  
Pharmaceutical  
intervention;  
Meropenem;  
Plasma level

**Analysis of the valproic acid-meropenem interaction in hospitalised patients****Abstract**

**Introduction:** Published data demonstrate a serious interaction between valproic acid and meropenem. However, recommendations about the management of concomitant treatment are contradictory; some experts recommend closer monitoring of valproic acid serum concentrations and others recommend avoiding concurrent therapy. The purpose of this study is to critically analyse the interaction and to evaluate the impact of pharmaceutical intervention in the use of these drugs in hospitalised patients.

**Material and methods:** Study of the concomitant prescription of valproic acid and meropenem in a general hospital of 1,080 beds divided in to two periods; the first period was retrospective and observational and it was followed by a prospective period involving pharmaceutical intervention. The prescription habits between both periods were compared.

**Results:** A total of 26 patients received concurrent treatment with valproic acid and meropenem (13 per period) and none of them maintained therapeutic serum levels of the antiepileptic drug. Pharmaceutical intervention modified prescription habits, reducing by half the number of days of concomitant treatment, changing the antibiotherapy and/or monitoring serum concentrations more often.

**Conclusions:** The interaction between valproic acid and meropenem is serious, especially because of the dramatic decrease in the antiepileptic serum concentrations. The concomitant use of both drugs should be avoided, replacing the antibiotherapy empirically, or according to the resistance profiles of the microorganism and maintaining the same the anti-epileptic treatment.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La intervención farmacéutica (IF) en la monitorización farmacoterapéutica tiene como propósito identificar y resolver problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Las interacciones entre medicamentos constituyen uno de los PRM en el que los farmacéuticos pueden aconsejar en la toma de decisiones clínicas para garantizar la terapéutica más efectiva y segura. En el caso de los pacientes con epilepsia, las interacciones farmacológicas han demostrado ser un importante reto para el mantenimiento de las concentraciones terapéuticas de los fármacos anticonvulsivantes<sup>1</sup>.

El ácido valproico (VPA) es uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de la epilepsia y debe monitorizarse porque presenta un estrecho margen terapéutico en sangre (50-125 µg/ml)<sup>2</sup>. Por su parte, el meropenem es un antibiótico bactericida de amplio espectro de actividad que se emplea en gran variedad de infecciones en el medio hospitalario, como por ejemplo en pacientes con afecciones neurológicas de base, que presenten infecciones respiratorias que requieran antibióticos de amplio espectro. Se trata pues de dos medicamentos cuya coincidencia en la farmacoterapia del paciente no resulta excepcional y cuya interacción se recoge en fuentes bibliográficas específicas sobre este tema<sup>3</sup>.

Dicha interacción se caracteriza por un rápido descenso de los niveles del VPA en 1-7 días desde el inicio de la coadministración con meropenem y la lenta recuperación de ellos tras la suspensión del mismo (de 3 días a 2 semanas), habiéndose publicado series de casos y estudios retrospectivos que así lo confirman<sup>4-9</sup>. Estudios recientes apuntan hacia una combinación de los mecanismos de absorción, distribución y metabolismo del VPA que justificaría dicha interacción<sup>10</sup>.

Evitar la coadministración parece la más reciente de las recomendaciones<sup>11</sup> y así se ha incluido en la ficha técnica del meropenem<sup>12</sup>. Mancl y Gidal<sup>13</sup>, por su parte, en una reciente revisión, recomiendan que en caso de no existir una antibioterapia alternativa, se debería monitorizar con más frecuencia los niveles de VPA y considerar el uso de dosis mayores de VPA.

Tras una exhaustiva revisión bibliográfica no hemos encontrado ningún trabajo prospectivo con un número tan grande de pacientes, en el que se haya evaluado la interacción entre meropenem y VPA ni la IF realizada al respecto.

El objetivo de este trabajo es analizar la interacción entre el VPA y el meropenem y evaluar el impacto de la IF sobre la utilización de estos fármacos en pacientes hospitalizados.

**Pacientes y métodos**

El estudio se desarrolló en un hospital de tercer nivel de 1.080 camas en 2 periodos: uno retrospectivo y observacional sin IF (de enero a noviembre de 2007) y otro prospectivo con IF (de marzo de 2008 a enero de 2009).

Se revisaron diariamente las prescripciones de ambos fármacos, y en caso de tratamiento concomitante se realizó una IF (en el periodo prospectivo) consistente en contactar con el médico responsable del tratamiento mediante mensajes *on-line* y/o llamada telefónica. En la IF se propuso el cambio de la antibioterapia y, si no era posible, la monitorización de los niveles de VPA. Asimismo, se creó una alerta informática en el módulo de prescripción Prescriwin® del programa Hospiwin®, que consistió en la aparición de un aviso

automático al prescribirse para un mismo paciente ambos fármacos, informando de la interacción a tiempo real.

En ambos periodos se seleccionó a los pacientes ingresados con prescripción electrónica asistida, registrándose la edad, sexo, indicación, duración, dosis y fecha de prescripción de ambos fármacos y la presencia de convulsiones durante el ingreso, revisando para ello la historia clínica. Se recogieron los niveles de VPA antes, durante y después del tratamiento con meropenem. Se calculó la escala de probabilidad de la interacción (Drug Interaction Probability Scale, DIPS)<sup>14</sup> en cada uno de los individuos.

Se analizó el impacto que tuvo la IF, así como la alerta informática en la prescripción de ambos fármacos entre los 2 periodos de estudio, comparando el número de pacientes a los que se prescribieron ambos fármacos en cada periodo, el número de días de tratamiento concomitante y el número de peticiones de niveles plasmáticos de VPA, así como la aceptación de la IF por parte del médico.

Los datos se analizaron con el programa Evaluación de tratamientos, versión 1.0.1, desarrollado por la unidad de bioestadística clínica del hospital ([http://www.hrc.es/investigacion/bioest/otras\\_calculadoras.html](http://www.hrc.es/investigacion/bioest/otras_calculadoras.html)), que permitió la reducción relativa del riesgo y la reducción absoluta del riesgo. Se empleó un intervalo de confianza del 95%.

## Resultados

Las indicaciones principales de tratamiento para el VPA fueron distintos tipos de epilepsia y control de crisis comiciales, mientras que de meropenem fue el tratamiento empírico de neumonías aspirativas en pacientes graves. Las variables recogidas de la interacción de los 2 periodos de estudio se muestran en la tabla 1.

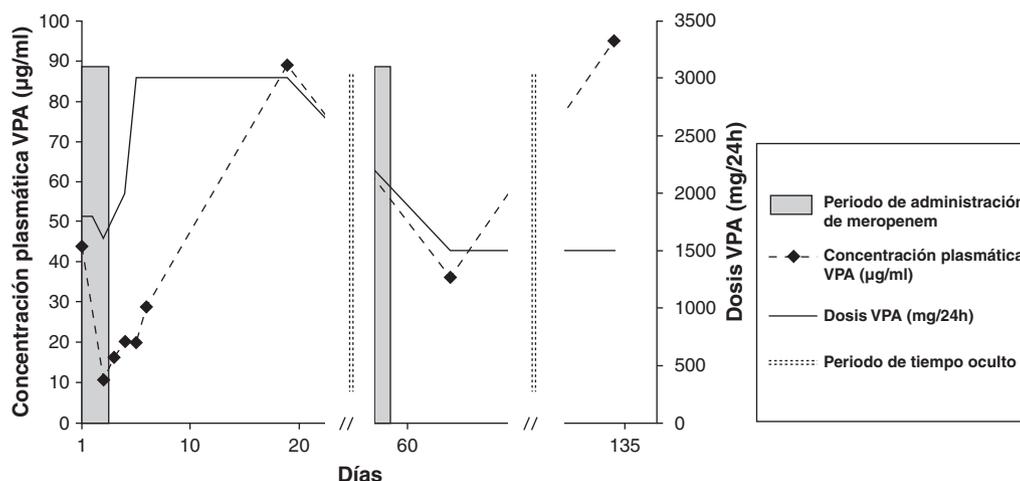
Durante el periodo prospectivo, los farmacéuticos hicieron un total de 13 IF y en todas se informó al médico responsable de la interacción. En 4 casos el médico decidió monitorizar más estrechamente los niveles de VPA, en 3 cambió el antibiótico por piperacilina-tazobactam, en 2 por levofloxacino y en 4 continuó con la prescripción de ambos fármacos.

**Tabla 1** Variables demográficas y farmacocinéticas de la interacción

| Variables   | Retrospectivo    | Prospectivo      |
|---|------------------|------------------|
| Número de pacientes   | 13               | 13               |
| Porcentaje de varones   | 54%              | 54%              |
| <b>DIPS<sup>14</sup></b>  |                  |                  |
| Muy probable  | 0                | 1                |
| Probable  | 6                | 9                |
| Posible   | 1                | 1                |
| No calculado  | 6                | 2                |
| Número meses del estudio  | 11               | 11               |
| Rango VPA durante tratamiento   | 2,14-22,76 µg/ml | 1,63-43,87 µg/ml |
| Caida en niveles de VPA   | 73,6%-96,3%      | 49,1%-88,4%      |
| Número de peticiones de niveles de VPA solicitados durante tratamiento concomitante | 10               | 12               |
| Número días para recuperar niveles de VPA tras suspender meropenem                  | 13               | 14               |

A consecuencia de la IF, se redujo a la mitad el número de días de tratamiento concomitante con meropenem (de 10 a 4,7 días) y se solicitaron 2,6 veces más niveles de VPA por día de tratamiento concomitante comparado con el periodo retrospectivo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (intervalo de confianza del 95%).

La figura 1 representa la farmacoterapia prescrita al paciente que en el que se obtuvo un DIPS score superior a 8 (muy probable). Durante su ingreso recibió meropenem en 2 ocasiones; en ambas disminuyeron los niveles de VPA a infraterapéuticos, a pesar de que durante esos días se prescribieron dosis mayores del antiepiléptico. En la primera ocasión, tras dos días de meropenem, se decidió el cambio de antibiótico por levofloxacino, y en la segunda por piperacilina-tazobactam, seguido en ambos casos por



**Figura 1** Representación de la relación temporal de la interacción entre VPA y meropenem en un paciente ingresado.

la IF. Una vez finalizado el efecto del meropenem en este paciente, la dosis de VPA pudo ser reducida a la dosis inicial recuperándose los niveles terapéuticos.

Tras la administración de una única dosis de meropenem, uno de los pacientes presentó convulsiones, que fueron relacionadas directamente con la interacción, ya que menos de 24 h después de la administración del antibiótico los niveles de VPA eran de 28,80 µg/ml (infraterapéuticos). Se realizó el cambio de antibiótico por piperacilina-tazobactam.

## Discusión

Desde un punto de vista farmacocinético, la interacción entre VPA y meropenem es muy compleja, ya que parecen intervenir numerosos mecanismos que disminuyen las concentraciones del antiepiléptico<sup>13</sup>. La disminución en la absorción del VPA<sup>15</sup>, la disminución de su reciclado enterohepático<sup>16</sup>, el cambio en su volumen de distribución disminuyendo la proporción de fármaco libre<sup>17</sup> y, por último, un aumento en su glucuronidación<sup>18</sup> pueden justificar disminuciones en las concentraciones plasmáticas del antiepiléptico tan bruscas.

Al igual que otros autores, en nuestro estudio encontramos que la interacción entre el meropenem y el VPA es potencialmente grave, especialmente por la rapidez con la que se disminuyen las concentraciones plasmáticas del antiepiléptico y las consecuencias que ello conlleva<sup>19,20</sup>. En nuestro estudio, uno de los pacientes presentó crisis epilépticas tras la administración de una sola dosis de meropenem. La monitorización del antiepiléptico mostró un descenso en los valores de VPA a niveles infraterapéuticos en menos de 24 h, por lo que la interacción parece tener un inicio muy rápido. De Turck et al<sup>21</sup> encuentran que a las 24 h de la administración del meropenem la vida media del VPA desciende de 15 a 4 h.

Haroutiunian et al<sup>11</sup> encuentran que durante el tratamiento concomitante con meropenem los niveles de VPA son de 9,9 µg/ml de media. En nuestro estudio ningún paciente mantuvo niveles terapéuticos de VPA y además el descenso en los niveles de VPA tras la administración de la primera dosis de meropenem osciló entre el 49,1 y el 96,3%. Distintos estudios muestran descensos similares (del 66 al 90%)<sup>6,11,21,22</sup>.

Aunque para algunos autores la recuperación de los niveles de VPA tras la suspensión del antibiótico se prolonga de 3 días a 2 semanas<sup>13</sup>, nosotros sólo hemos podido determinarlo para 2 pacientes, que recuperaron los niveles a los 13 y 14 días tras suspender el meropenem, ya que para los demás no se pidieron niveles hasta mucho tiempo después.

En el momento actual no existe consenso en cuanto a la actitud terapéutica que se debe seguir ante la interacción y, por tanto, la IF que se debe realizar. Diversos autores recomiendan una monitorización más estrecha del antiepiléptico si se van a administrar ambos fármacos en caso de no poderse sustituir ninguno de ellos<sup>6,9,13,23</sup>. Dicha recomendación figura igualmente en la ficha técnica del VPA<sup>2</sup>. Otros autores, sin embargo, se muestran más categóricos al respecto e indican que la buena práctica clínica debe ser la de no administrar conjuntamente ambos fármacos<sup>22,24</sup>. En algunos países, como Japón, las autoridades sanitarias han

prohibido la administración de ambos fármacos al mismo tiempo<sup>25</sup>. La ficha técnica del meropenem, por su parte, recoge que la coadministración de VPA y agentes carbapenémicos no es manejable y que, por tanto, debe evitarse<sup>12</sup>. En 2010 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios publicó una alerta sobre la prescripción de estos fármacos contraindicando su uso simultáneo<sup>26</sup>. En nuestro caso, tras la IF, parte de los médicos optaron por hacer una monitorización más exhaustiva, mientras que otros optaron por la suspensión del antibiótico.

Como limitación del estudio, debemos indicar que no se ha incluido a los pacientes ingresados en unidades que no tenían prescripción electrónica asistida (UVI de cirugía cardiovascular, unidad coronaria y unidad de cardiología infantil).

Ante los resultados obtenidos y la bibliografía consultada, y considerando que la efectividad del tratamiento anticomial es directamente proporcional a los niveles terapéuticos del fármaco y el amplio arsenal antibiótico del que disponemos, creemos que la primera elección debe ser la de no administrar ambos medicamentos concomitantemente. Descensos en los niveles de VPA de hasta un 90% en distintos pacientes de nuestro estudio, así como en otros estudios publicados, hacen muy difícil el manejo de VPA para conseguir niveles terapéuticos sin exceder dosis máximas. Concluimos, por tanto, que se debe evitar el uso concomitante de ambos fármacos, sustituyendo la antibioterapia de manera empírica o según los patrones de resistencia del microorganismo para mantener el mismo tratamiento antimicrobial.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Gidal BE, French JA, Grossman P, Le Teuff G. Assessment of potential drug interactions in patients with epilepsy: impact of age and sex. *Neurology*. 2009;72:419–25.
- Ficha técnica del ácido valproico [consultado 27/10/2010]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=54470&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
- Stockley BK. Interacciones farmacológicas. 2.ª ed. Barcelona: Pharma editores; 2007.
- Llinares F, Bosacoma N, Hernández C, Climent E, Selva J, Ordovás JP. Interacción farmacocinética entre ácido valproico y antibióticos carbapenémicos: descripción de tres casos. *Farm Hosp*. 2003;27:258–63.
- Eimil-Ortiz M, Aguirre-Mollehuanca D, Sierra-Limpo A, Fontán-Tirado C, Villar-Villar ME. Meropenem and valproic acid: a dangerous combination. *Rev Neurol*. 2008;46:124–5.
- 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.
- 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.

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. Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatr Neurol.* 2004;31:232–4.
10. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev.* 2007;39:647–57.
11. 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.
12. Ficha técnica del meropenem [consultado 27/10/2010]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60640&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
13. Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother.* 2009;43:2082–7.
14. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41:674–80.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol.* 2003;65:1441–9.
19. 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.
20. Coves-Orts FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Murcia-López A, Palacios Ortega F. Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *Ann Pharmacother.* 2005;39:533–7.
21. 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.
22. 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.
23. Sala F, Padullés N, Hidalgo E, Clemente S, Cabañas MJ, Oliveras M, et al. Interacción farmacocinética entre ácido valproico y meropenem. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:93–5.
24. San Antonio Arce A, Joyanes Abancens B. Meropenem y ácido valproico: una interacción a recordar. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:193–4.
25. Welfare Ministry of Japan. Adverse reaction publication 137. Tokyo: Welfare Ministry of Japan; 1996.
26. Alerta de la AGEMED [consultado 27/10/2010]. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/inforMensual-ene10.pdf>.