

## Interacción para no olvidar entre meropenem y ácido valproico

### *Not to forget interaction between meropenem and valproic acid*

**Sr. Editor:** La utilización conjunta de meropenem y de ácido valproico (AV) no es infrecuente en las salas de internación de nuestros hospitales. En 1998, De Turck y col<sup>1</sup>, comunicaron por primera vez la interacción entre meropenem y AV. El primero de estos reduce los niveles del segundo, lo que desencadena crisis comiciales en algunos pacientes. Se han descrito hasta la actualidad 140 pacientes en la literatura<sup>1-5</sup>. A pesar de ello, aún no está advertida esta interacción en el prospecto de ambos productos.

Presentamos el caso de una mujer de 82 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, demencia vascular y síndrome depresivo, que 6 meses previos a la consulta había sido hospitalizada por deterioro del sensorio en contexto de hiponatremia sintomática, donde se le realizaron tomografía axial computada (TAC) de cerebro sin evidenciar lesiones agudas, examen toxicológico en orina negativo, y electroencefalograma (EEG) que evidenció status epiléptico no convulsivo (SENC), por lo que inició tratamiento con AV 1500 mg/día con evolución favorable. En un control neurológico un mes previo a la consulta se constataron niveles de AV y amonio normales, además de EEG sin hallazgos de significación. En marzo de 2013 ingresó desde su domicilio por una infección del tracto urinario (disuria, fiebre) con rescate en urocultivo de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), por lo que inició tratamiento con meropenem de acuerdo al *clearance* y no imipenem, dado el antecedente de SENC. Los hemocultivos fueron negativos. A las cuarenta y ocho horas estaba afebril, con parámetros vitales estables, pero evolucionó con estupor y Glasgow de 9/15. Se solicitó TAC de cerebro que no mostró cambios respecto a la previa y EEG que evidenció SENC. No había alteraciones en el hemograma, hepatograma, glucemia, coagulograma, creatinemia, uremia, ionograma, calcemia, fósforo, magnesio, creatinfosfoquinasa, y función tiroidea. Los parámetros alterados fueron albúmina 2,2 g/dl (normal de 3,5 a 5 g/dl), amonio sérico de 15 mcg/dl (valores normales de 15 a 51 mcg/dl) y dosaje de

ácido valproico, en dos oportunidades, de 22 mcg/ml, o sea por debajo de los niveles terapéuticos (valores normales de 50 a 100 mcg/ml). Ante la sospecha de interacción entre meropenem y AV se cambió el antibiótico por colistín, con mejoría del cuadro 72 h después. Se realizó EEG diario, mostrando recién al tercer día de la suspensión del meropenem una lentificación difusa. Los niveles de AV se normalizaron al quinto día de la suspensión del meropenem.

Meropenem es un antimicrobiano carbapenémico de amplio espectro, con escasa metabolización en el organismo, sin participación de enzimas hepáticas y con eliminación por orina. El AV inhibe los canales de sodio y calcio tipo T e incrementa los niveles de ácido gama aminobutírico, se metaboliza en el hígado, principalmente por glucuronidación sobre su grupo carboxilo. Este metabolito y otros derivados de la metabolización a través del citocromo P-450 son eliminados por la bilis, experimentando un proceso de recirculación entero-hepática, por lo que tiene la capacidad de afectar la farmacocinética de otras drogas, así como ver afectada la suya.

Los niveles de AV disminuyen en 70% de los pacientes entre el primer y el séptimo día desde la coadministración de ambas drogas, y su recuperación se observa entre el tercer día y dos semanas desde la suspensión del meropenem<sup>2-5</sup>. En algunos pacientes, como en la nuestra, esta interacción es seguida de un cambio del estado clínico por crisis comiciales y en otros no.

El mecanismo de esta interacción no está bien esclarecido, aunque se piensa que podría ocurrir a diferentes niveles<sup>4-6</sup>. En el intestino, la absorción del AV podría verse inhibida por la inhibición del transportador intestinal, pero también por defecto de la beta glucuronidasa normalmente proporcionada por bacterias entéricas eliminadas por el antibiótico, con la consiguiente disminución del AV procedente de la hidrólisis del conjugado valproico-glucurónico en la circulación enterohepática. A nivel hepático, se postulan tres mecanismos diferentes. En primer lugar, el carbapenem produciría la disminución del ácido uridin-difosfato-glucurónico (UDPGA), cofactor necesario para la glucuronidación del AV por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT). En segundo lugar, el carbapenem podría activar directamente la UGT. En tercer lugar, inhibiría también en el hígado la betaglucuronidasa. A nivel sanguíneo,

la inhibición de los transportadores Mrp4 por carbapenem causaría el desplazamiento del AV de los eritrocitos al plasma y por último a nivel renal, la excreción estaría acrecentada por aumento del valproico-glucurónido<sup>6</sup>.

Es importante que los clínicos conozcan esta interacción, ya que actualmente la mayoría de los autores no estiman que sea suficiente la monitorización de las concentraciones plasmáticas de AV, sino que se aconseja evitar el uso simultáneo de ambos fármacos<sup>2-4</sup>. Si es posible hay que recurrir a otros antibióticos para el tratamiento de las infecciones en pacientes con crisis epilépticas en tratamiento con AV o, si no, se aconseja programar adecuadamente el cambio a otro tratamiento anticonvulsivo<sup>5</sup>.

*Diego Berardi, Romina Clemente, Bárbara C. Finn, Julio E. Bruetman, Pablo Young*  
Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

## Referencias

1. 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.
2. Díaz-Pallarés MV, Silveira ED, Díaz AM, Menéndez-Conde CP, Oliveros NV, Vicedo TB. Análisis de la interacción entre ácido valproico y meropenem en pacientes hospitalizados. *Neurología* 2012; 27: 34-8.
3. 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.
4. 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.
5. Tobin JK, Golightly LK, Kick SD, Jones MA. Valproic acid-carbapenem interaction: report of six cases and a review of the literature (Review). *Drug Metabol Drug Interact* 2009; 24: 153-82.
6. González C, Villena R. Interacción entre meropenem y ácido valproico: A propósito de dos casos pediátricos. *Rev Chil Infectol* 2012; 29: 353-6.

Conflictos de intereses: Los autores declararon no tenerlos en este manuscrito.

Correspondencia a:

Pablo Young  
Hospital Británico. Perdriel 74 (1280) Buenos Aires, Argentina.  
Tel 5411 43096400 - Fax 5411 43043393  
pabloyoung2003@yahoo.com.ar