

Cartas al Director

Descripción de un caso de interacción farmacocinética entre ácido valproico e imipenem

Sr. Director:

Está descrita la interacción farmacocinética entre el ácido valproico (AVP) y los antibióticos carbapenémicos en pacientes epilépticos¹⁻³. El resultado de dicha interacción consiste en la aparición o el no control de episodios convulsivos a consecuencia de una significativa reducción de las concentraciones plasmáticas de AVP. De los 22 casos clínicos publicados que asocian AVP con carbapenémicos, sólo uno recibió tratamiento concomitante con imipenem (IMI) y la concentración de AVP disminuyó un 45% como consecuencia de la interacción con el antibiótico sin que paradójicamente repitiera ninguna convulsión⁴.

Descripción del caso

Se describe un caso de co-administración de imipenem y AVP donde no se alcanzaron niveles dentro del margen terapéutico (50-150 µg/mL) de AVP mientras no se retiró imipenem. En la madrugada del 15 de marzo de 2005 consultó el servicio de urgencias una mujer de 46 años de edad por dos crisis comiciales tónico-clónicas generalizadas consecutivas. Se trataba de una paciente diagnosticada el año 1992 de cirrosis hepática enólica que hasta hacía 21 meses había mantenido una ingesta superior a los 80 gramos diarios de alcohol. No aportaba otros antecedentes tóxicos ni patológicos relevantes pero, en enero de 2005, por fiebre, cefalea y desorientación se le diagnosticó un absceso cerebral parietal izquierdo que requirió craneotomía para su evacuación. En febrero, consultó por fiebre y cefalea y la TAC craneal sugirió la persistencia del absceso pero se descartó la reintervención; se identificó el foco séptico en dos piezas dentales con osteólisis mandibular y recibió el alta a primeros de marzo con una pauta de vancomicina, metronidazol y difenilhidantoína. Ambulatoriamente, por un rash cutáneo, el día 9 de marzo se cambió difenilhidantoína por dosis decrecientes de gabapentina y el día 11 de marzo por persistencia del rash se retiró vancomicina y se introduce imipenem. El equipo asistencial objetiva la segunda crisis comicial en la madrugada del 15 de marzo y se indica tratamiento de primera línea con AVP 1.200 mg i.v. cada 24 horas en perfusión continua. A primera hora de la tarde del mismo día presenta una tercera crisis comicial que motiva la solicitud de niveles de ácido valproico; con un resultado de 15,3 µg/ml se aumenta la dosis a 2.000 mg i.v. al día. El día 16 de marzo el nivel de AVP fue de 25,3 µg/ml, presenta una cuarta crisis comicial y se aumenta la perfusión diaria de AVP. El cuarto día, con un nivel 48,3 µg/ml de AVP (límite inferior del margen terapéu-

tico) se pauta un régimen de 4.800 mg i.v. al día. El 19 de marzo, con un nivel de 48,8 µg/ml de AVP, el servicio de farmacia indica que se debe suspender el tratamiento con imipenem; se reintroduce vancomicina y se pauta una terapia secuencial oral diaria de 2.000 mg de AVP hasta el día 8 de abril de 2005 (Fig. 1).

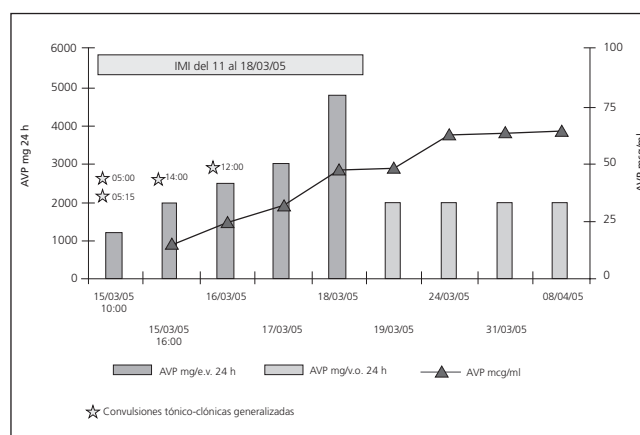


Fig. 1.-

Discusión

La monitorización intensiva de las concentraciones plasmáticas de AVP no resultó eficaz en el control de los síntomas en la paciente y reveló mediante el programa PKS[®], un ajuste no satisfactorio de las concentraciones observadas (C_{obs}) en relación a las que predice el modelo bayesiano (C_{pred}) con respecto a la historia de dosificación y características de la paciente. La regresión lineal obtiene una pendiente de 0,48 ($r = 0,99$) y se deduce que IMI redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de AVP ($n = 4$) a la mitad. Estos resultados concuerdan con el estudio de Llinares y cols⁴.

Se desconocen los mecanismos exactos que producen esta disminución aunque algunos estudios sugieren el incremento del aclaramiento total de AVP⁵. Por la dificultad en caracterizar este mecanismo se ha utilizado el índice nivel-dosis (N/D) que refleja un valor de proporcionalidad inversa al aclaramiento. Su diferencia de medias, en presencia de IMI ($N/D = 0,0129 L^{-1}$; IC 0,95%: 0,0103-0,0155) o no ($N/D = 0,0321 L^{-1}$; IC 0,95%: 0,0311-0,0330), pone de manifiesto el efecto de un factor de efectos fijos sobre el aclaramiento como probable causa ($p < 0,05$). Igual que Llinares⁴, encontramos una relación de causa y efecto directa entre la co-

administración y la interacción de IMI y AVP: al suspender IMI se alcanzaron niveles de AVP dentro del margen terapéutico, incluso con menores dosis por vía oral. En nuestro caso, el aclaramiento de AVP en presencia de IMI es 2,5 veces mayor.

Nuestros resultados contrastan con la recomendación de Sala⁶, ya que, aumentando las dosis de AVP incluso hasta el máximo, sus concentraciones no alcanzan el intervalo terapéutico debido a la interacción. La coadministración de IMI y AVP hace que el AVP resulte totalmente inefectivo en el control de las crisis. En consecuencia, se debe recomendar la no administración concomitante de los dos fármacos por la trascendencia clínica que la interacción farmacocinética conlleva.

M. Perea Falomir, P. Roura Poch¹
S. Higuero Demasón¹, V. J. García Gil²

*Servicios de Farmacia,
1Epidemiología Clínica e Investigación y 2Neurología.
Hospital General de Vic. Barcelona*

Bibliografía

1. De Turck BJG, Diltoer MW, Cornelis PJWW, Maes V, Spapen HDM, 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. Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 232-4.
3. Coves FJ, Borrás J, Navarro A, Murcia A, Palacios F. Acute seizure due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 533-7.
4. 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.
5. 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.
6. 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.