

Meropenem como antídoto en la intoxicación grave por ácido valproico

Meropenem as an antidote in severe valproic acid poisoning

Diego Ángeles-Sistac¹, Edurne Fernández de Gamarra-Martínez², Nuria Rodríguez-Farré¹, María Estela Moreno-Martínez², Indalecio Morán-Chorro³

El ácido valproico (AVP) es un ácido carboxílico que inhibe los canales de sodio y aumenta el ácido β -aminobutírico. Se utiliza principalmente como antiepiléptico^{1,2}, y es causa de exposiciones tóxicas intencionales graves³. Se ha sugerido el uso de carbapenémicos como antídoto en la intoxicación por AVP⁴⁻¹³. La concentración terapéutica del AVP oscila entre 50 y 150 mg/L, con un volumen de distribución bajo (0,1-0,5 L/kg), se absorbe por vía enteral, alcanzando concentraciones máximas entre 1-4 horas, que en sobredosis sobrepasa las 24 horas. La unión a proteínas del AVP es concentración dependiente (~80% a < 150 mg/L) y disminuye al aumentar la concentración sérica, debido al incremento de la fracción libre (~35% a 300 mg/L y ~15% a > 1.000 mg/L). Se metaboliza principalmente por glucuronidación y β -oxidación, con menor participación del citocromo P450^{1,2}. Su semivida es de 9-19 horas y puede superar las 30 horas en intoxicaciones graves, que pueden causar encefalopatía hiperamonémica, coma, *shock* y muerte².

En la intoxicación por AVP, el tratamiento de soporte constituye la base del manejo clínico. El carbón activado está indicado en las primeras horas tras la ingesta y la L-carnitina se recomienda pese a la escasa evidencia. A concentraciones

séricas de VPA superiores a 300 mg/L, la terapia de depuración extrarrenal (TDER) es eficaz, por aumento de la fracción libre plasmática, y se recomienda en casos de hipotensión refractaria, acidosis grave, insuficiencia respiratoria, edema cerebral, disfunción hepática o concentraciones ≥ 900 mg/L, aunque no existen ensayos que avalen su uso^{1,2}. Los carbapenémicos, especialmente el meropenem (MEPM), se han propuesto como antídotos en la intoxicación grave por AVP por su capacidad para

reducir sus concentraciones séricas un 50-80%, aumentar su aclaramiento (191%) y acortar la semivida de 15 a 4 horas, pudiendo alcanzar niveles no tóxicos en 24 horas⁴⁻¹⁵. La interacción MEPM-AVP es multifactorial y compleja: aumenta la glucuronidación hepática, reduce la recirculación enterohepática y genera mayor excreción^{10,14}. Estos mecanismos sustentan el uso fuera de indicación (*off-label*) del MEPM como antídoto en intoxicaciones por AVP⁴⁻¹³. Sin embargo, su indicación en pa-

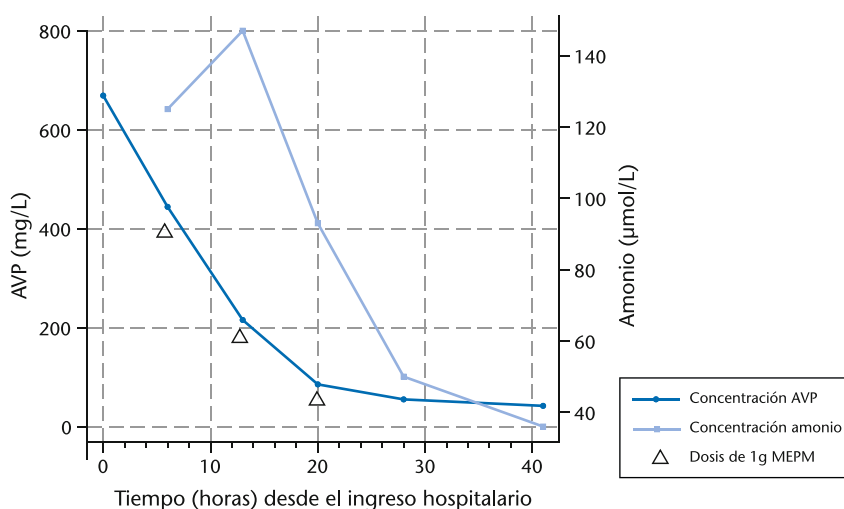


Figura 1. Concentraciones séricas de ácido valproico y amoníaco durante el ingreso hospitalario.

AVP: ácido valproico; MEPM: meropenem.

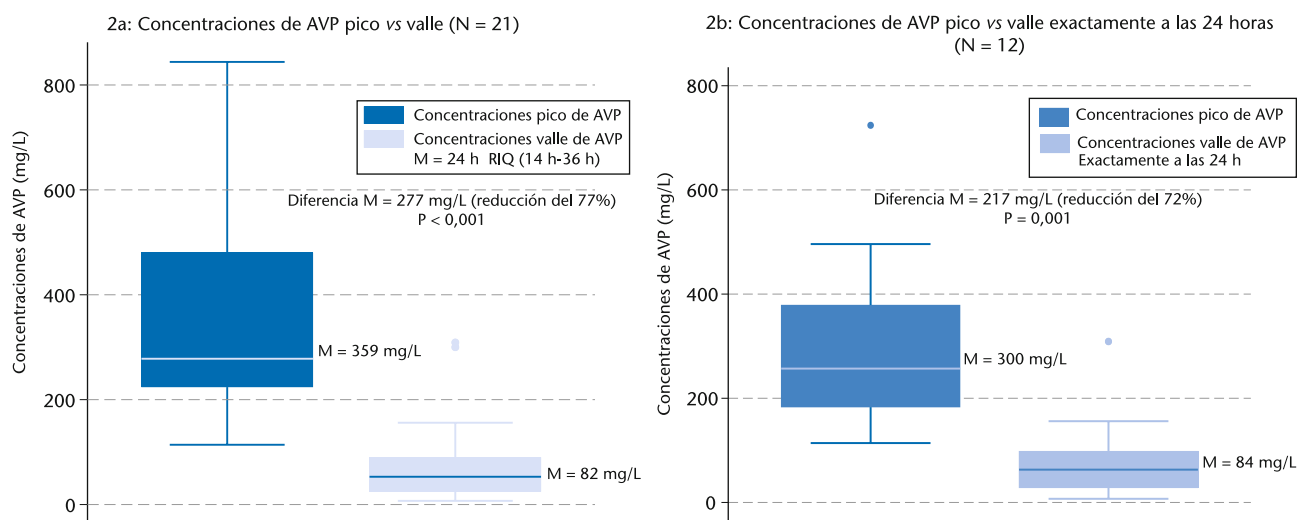


Figura 2. Concentraciones séricas de ácido valproico (AVP) pico y valle de la serie de casos.

cientes epilépticos puede comprometer su manejo, y en pacientes con hepatopatías y glucuronidación alterada puede no ser efectiva^{14,15}.

Mujer de 49 años con epilepsia y trastorno psiquiátrico que, tras una intoxicación intencional por AVP, quetiapina, clonazepam y diazepam, ingresó intubada en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en coma profundo, *shock*, oliguria y necesidad de noradrenalina (0,48 mcg/kg/min). Se desconocía el momento y las cantidades exactas ingeridas. La gasometría arterial mostró acidosis respiratoria con hiperlactatemia pH 7,25, pCO₂ 63 mmHg y lactato 2,1 mmol/L. Presentó insuficiencia renal aguda (creatinina 124 µmol/L), niveles elevados de AVP (668 mg/L) e hiperamonemia (125 µmol/L). En el ECG había prolongación del intervalo QTc (520 ms). Se inició tratamiento con carbón activado y L-carnitina, y la tomografía craneal descartó edema cerebral u otras lesiones agudas. Dada la gravedad del cuadro se administró MEPM *off-label* como antídoto (1 g cada 6 horas; total 3 g) y se inició levetiracetam profiláctico. Tras las medidas de soporte y dos dosis de MEPM, la paciente presentó rápida mejoría, con recuperación de la consciencia y de la función renal, con descenso del AVP a 85 mg/L en 20 horas (Figura 1), y no precisó TDER. Fue dada de alta de UCI a las 48 horas sin complicaciones.

Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura en MEDLINE y el Cochrane Central Register of Controlled Trials y Google Scholar, y se identificaron 10 publicaciones indexadas que incluyen 20 pacientes intoxicados por AVP tratados con carbapenémicos⁴⁻¹³. Los datos relevantes se muestran en la Tabla 1 (Material suplementario. <https://revistaemergencias.org/extra/5381.pdf>). Dada la heterogeneidad, se definieron las concentraciones iniciales de AVP y amonio como las primeras mediciones disponibles y los ni-

veles pico como los valores más altos. Las concentraciones valle se definieron como las mediciones posteriores al carbapenémico más cercanas a las 24 horas tras la evaluación inicial y se consideraron como no tóxicas las concentraciones de AVP < 150 mg/L. Las variables continuas se compararon mediante la prueba t-Student y las categóricas mediante ji-cuadrado. Las variables con pérdidas de más del 50% de datos se excluyeron. La robustez de la diferencia media pareada entre los niveles pico y valle de AVP se evaluó mediante la técnica de remuestreo (*bootstrapping*) (5.000 iteraciones). Los intervalos de confianza (IC) se calcularon mediante método normal, percentil, corregido por sesgo (BC) y corregido por sesgo acelerado (BCa). Cuando se dispuso de datos concentración-tiempo fiables, la semivida de eliminación del AVP se estimó mediante regresión lineal, asumiendo ausencia de dosis adicionales de AVP. Se utilizó el paquete estadístico Stata v18.0.

La revisión mostró que la mayoría de los pacientes eran mujeres (71%), 62% presentaba comorbilidad psiquiátrica, 76% polintoxicación y 67% estaban inconscientes. Se utilizó MEPM en 18 pacientes (86%). Se incluyó carbón activado y L-carnitina en 8 pacientes (38%). La concentración pico media de AVP fue de 359 (DE 202) mg/L y, tras el carbapenémico, la concentración valle media descendió a 53 (DE 88) mg/L. Las mediciones valle se obtuvieron con una mediana de 24 horas (14-36 horas). Se alcanzaron concentraciones valle no tóxicas en 18 pacientes (81%). Trece pacientes (62%) cumplían criterios clínicos para TDER, ninguno basado en concentración de AVP, y solo se realizó en un paciente, que fue el único fallecimiento².

El análisis pareado demostró una reducción del 77% en las concentraciones de AVP tras la administración de carbapenémicos (de 359 mg/L a 82 mg/L), correspondiendo a una diferencia media de 277 mg/L (Figura 2a). En el análisis restringido a las mediciones valle obtenidas estrictamente a las 24 horas (n = 12), esta reducción (72%) fue similar (Figura 2b). El análisis por *bootstrapping* confirmó la robustez del efecto a través de los distintos IC (normal: 200-355 mg/L; percentil: 204-360 mg/L; BC: 206-362 mg/L; BCa: 210-368 mg/L), con una diferencia media de 277 mg/L (reducción 77%; p < 0,001). Se estimó la semivida de eliminación de AVP en 16 pacientes; 11 (69%) presentaron una semivida menor a la esperable en un adulto no intoxicado (≤ 9 versus 9-19 horas), y 10 de ellos recibieron MEPM. Solo un caso mostró semivida por encima del rango no tóxico. Para el conjunto de casos, la semivida de eliminación del AVP presentó una mediana de 8 horas (rango 2-23 horas).

En este análisis contextualizamos la utilidad clínica del MEPM como antídoto en la intoxicación grave por AVP mediante la revisión de la toxicocinética, la interacción de carbapenémico-AVP y el análisis de los casos indexados hasta la fecha. En nuestra paciente, tras la asociación de MEPM a las terapias estándar de soporte se observó una reducción de las concentraciones de AVP en un 87%, con mejoría clínica, ausencia de eventos adversos y sin necesidad de TDER. En consonancia con la literatura existente, en nuestro análisis el uso coadyu-

Tabla 1. Serie de casos resumida

	N = 21 n (%)	Valores faltantes n (%)
Variables epidemiológicas		
Mujeres	15 (71)	–
Edad (años) [media (DE)]	43,5 (13)	–
Antecedentes patológicos		2 (10)
Epilepsia	3 (14)	
Trastorno psiquiátrico	13 (62)	
Ambos	2 (10)	
Hepatopatía	0 (0)	
Otros fármacos implicados		–
Intoxicaciones mixtas	16 (76)	
Benzodiacepinas	5 (24)	
Antipsicóticos	3 (14)	
Ambos (BZD y (AP)	4 (19)	
Otros	4 (19)	
Características del episodio		
Coma	13 (62)	1 (5)
Necesidad de intubación	11 (52)	1 (5)
Uso fármacos vasoactivos	7 (33)	4 (19)
Acidosis metabólica	5 (24)	16 (76)
Cantidad de AVP ingerida estimada (g) [media (DE)]	28 (18)	6 (29)
Concentraciones de AVP (mg/L)		
Concentración inicial de AVP	316 (204)	–
Concentración pico de AVP	359 (202)	–
Concentración valle de AVP*	82 (84)	–
Concentraciones no tóxicas de AVP en horas valle [n (%)]	18 (86)	–
Horas hasta la medición de las concentraciones valle de amonio [mediana (min-máx.)]	24 (14-36)	1 (5)*
Concentración de amonio (μmol/L) [mediana (RIC)]		
Concentración inicial de amonio	61 (27-115)	13 (62)
Concentración pico de amonio	115 (80-147)	16 (76)
Concentración valle de amonio	51 (37-77)	17 (81)
Horas hasta la medición de las concentraciones valle de amonio [mediana (min-máx.)]	24 (18-26)	18 (86)
Carbapenémicos		
Meropenem	18 (86)	–
Otro	3 (14)	–
Dosis recibida de MEPM (g) [mediana (RIC 25-75)]	3 (1-3)	–
Otros antidotos		
L-Carnitina	8 (38)	–
Carbón activado	8 (38)	–
Flumazenil	3 (14)	–
Naloxona	4 (19)	–
Datos evolutivos		
Días de VMI [mediana (RIC 25-75)]	2 (1-4)	5 (24)
Días de UCI [mediana (RIC 25-75)]	3 (2-5)	13 (62)
Días de hospitalización [mediana (RIC 25-75)]	4,5 (2-12,5)	17 (81)
Episodios de crisis epilépticas	0 (0)	–
Mortalidad	1 (5)	–
TDER		
TDER realizada	1 (5)	–
Recomendación general de TDER†	13 (62)	–
Recomendada	6 (29)	–
Sugerida	7 (33)	–

Los percentiles se redondearon al entero más cercano y las variables continuas a un decimal.

RIC: rango intercuartil; AVP: ácido valproico; BZD: benzodiacepinas; AP: antipsicóticos; TDER: terapias de depuración extrarrenal; MEPM: meropenem; VMI: ventilación mecánica invasiva; UCI: unidad de cuidados intensivos.

*Sanivarapu *et al.*¹¹ no reportan la hora exacta de la medición de concentraciones valle, la cual fue estimada gráficamente.

†Según las recomendaciones EXTRIP2, la TDER está recomendada si: (1) AVP sérico > 1.300 mg/L o (2) edema cerebral o shock atribuibles a toxicidad por AVP. La TDER está sugerida si: (1) AVP sérico > 900 mg/L, (2) coma o depresión respiratoria que requiera ventilación mecánica, (3) hiperamoniemia aguda, o (4) pH < 7,10.

vante de MEPM condujo una reducción del 72-77% de las concentraciones pico de AVP^{10,14}. En esta serie de casos, únicamente se realizó una TDER, a pesar de que 13 pacientes (62%) cumplían criterios clínicos para su indicación². El 86% de los pacientes alcanzó concentraciones valle no tóxicas tras el uso de carbapenémicos. Los desenlaces clínicos en esta serie de casos fueron favorables, sin haberse registrado eventos adversos ni crisis epilépticas, y con un único fallecimiento⁹. Todos los pacientes tratados con MEPM mostraron una semivida de eliminación del AVP igual o inferior a la esperada para adultos no intoxicados^{1,2,14}, lo que respalda la hipótesis de que la administración de MEPM podría evitar la necesidad de indicar TDER en pacientes muy seleccionados y bajo estrecha monitorización.

Nuestra investigación muestra un adecuado fundamento farmacocinético para el uso de MEPM como antidoto coadyuvante a las terapias de soporte en la intoxicación grave por AVP, un caso nuevo rigurosamente documentado que ejemplifica su uso seguro, y un análisis combinado que respalda su plausibilidad clínica. Debe destacarse que el tamaño muestral es limitado y que el análisis mediante *bootstrapping* constituye un apoyo probabilístico que no sustituye la necesidad de muestras más amplias. La heterogeneidad y ausencia parcial de los datos reportados, junto con la presencia de variables de confusión que dificultan aislar el efecto del MEPM, así como la ausencia de grupos control, propia de estudios observacionales, limitan la generalización de estos resultados.

En este contexto, es improbable la realización de ensayos prospectivos de tamaño suficiente. Por tanto, el presente análisis es el más completo hasta la fecha sobre el uso de MEPM como antidoto coadyuvante en el tratamiento de la intoxicación grave por AVP. Dada la evidencia toxicocinética existente y la consistencia de este análisis, sugerimos cautelosamente el uso de MEPM como antidoto *off-label* en la intoxicación grave por AVP, añadido a las medidas de soporte y descontaminación habituales. Igualmente, recomendamos encarecidamente la obtención de consentimiento informado, la monitorización estrecha de complicaciones, la preparación para escalar terapia y el registro exhaustivo y comunicación de los datos relevantes.

Bibliografía

- 1 Sztajnkrycer MD. Valproic Acid Toxicity: Overview and Management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40:789-801.
- 2 Ghannoum M, Laliberté M, Nolin TD, MacTier R, Lavergne V, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53:454-65.
- 3 Greene SC, Wyatt K, Cates AL, Weiss S. Anticonvulsant fatalities reported to the American Association of Poison Control Centers 2000 - 2019. *Seizure*. 2023;106:1-6.
- 4 Khobrani MA, Dudley SW, Huckleberry YC, Kopp BJ, Biggs AD, French RNE, et al. Intentional use of carbapenem antibiotics for valproic acid toxicity: A case report. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43:723-5.
- 5 Smolders EJ, Ter Heine R, Natsch S, Kramers K. Meropenem to Treat Valproic Acid Intoxication. *Ther Drug Monit*. 2022;44:359-62.
- 6 Dreucean D, Beres K, McNierney-Moore A, Gravino D. Use of meropenem to treat valproic acid overdose. *Am J Emerg Med*. 2019;37:2120.e5-2120.e7.
- 7 Thomas C, Priano J, Smith TL. Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose. *Am J Emerg Med*. 2020;38:690.e1-690.e2.
- 8 Muñoz-Pichuante D, Villa-Zapata L, Lolas R. Meropenem for management of valproic acid overdose: a case report. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;35:20190028.
- 9 Perkovic Vukcevic N, Mijatovic Jovin V, Vukovic Ercegovic G, Antunovic M, Kelecevic I, Živanovic D, et al. Carbapenems as Antidotes for the Management of Acute Valproic Acid Poisoning. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17:257.
- 10 Doad G, Mcmanus D, Topal J, Lopez F. Utilizing the carbapenem-valproic acid drug interaction in the management of valproic acid overdose. *Crit Care Med*. 2018;46:450.
- 11 Sanivarapu R, Sharma R, Akella J. Thinking out of the box: management of valproic acid toxicity with carbapenems. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e240140.
- 12 Cunningham D, Clark K, Lord K. Treatment of valproic acid overdose with meropenem in an epileptic patient. *Am J Emerg Med*. 2022;53:284.e1-284.e3.
- 13 Romero-Carratala M, Pérez De Amezaga Tomás L, Sala Carazo M, Rialp Cervera G. Meropenem for the management of valproic acid intoxication: a case report and a review of the literature. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2024;48:620-2.
- 14 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.
- 15 Spriet I, Willems L. No Interaction Between Valproate and Meropenem in a Cirrhotic Patient. *Ann Pharmacother*. 2011;45:1167-8.

Filiación de los autores: ¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²Servicio de Farmacología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ³Unidad de Semicríticos, Servicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Correo electrónico: imoran@santpau.cat

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas: Los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Editor responsable: Javier Jacob Rodríguez.

DOI: 10.55633/s3me/076.2026