



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Interacción entre ácido valproico con meropenem o ertapenem en pacientes con epilepsia: relevancia clínica y resultados de la intervención farmacéutica

Interaction between valproic acid and meropenem or ertapenem in patients with epilepsy: clinical relevance and results from pharmaceutical intervention

José Antonio Hernández-Ramos, José Manuel Caro-Teller, Miguel Ángel Bruni-Montero, Dolores Canales-Siguero, José Miguel Ferrari-Piquero

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Autor para correspondencia

José Antonio Hernández Ramos
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avenida de Córdoba, s/n
28041 Madrid, España.

Correo electrónico:
jhernandezr@salud.madrid.org

Recibido el 14 de abril de 2021;
aceptado el 19 de July de 2021.
Early Access date (09/27/2021).
DOI: 10.7399/fh.11708

Cómo citar este trabajo

Hernández-Ramos JA, Caro-Teller JM, Bruni-Montero MA, Canales-Siguero D, Ferrari-Piquero JM. Interacción entre ácido valproico con meropenem o ertapenem en pacientes con epilepsia: relevancia clínica y resultados de la intervención farmacéutica. *Farm Hosp.* 2021;45(6):335-9.

Resumen

Objetivo: La interacción entre ácido valproico y carbapenems está descrita en la literatura y conlleva una disminución de los niveles plasmáticos de ácido valproico. Los objetivos son evaluar su relevancia en la práctica clínica, conocer las variables que se asocian a un incremento de crisis epilépticas y analizar el impacto de la intervención farmacéutica para evitar las consecuencias de dicha interacción.

Método: En este estudio observacional retrospectivo se estudiaron pacientes con epilepsia hospitalizados entre 2016 y 2020. Se registró el tratamiento farmacológico prescrito en el ingreso y se revisó la presencia de otras interacciones que redujeran la concentración plasmática de ácido valproico. La frecuencia de crisis epilépticas durante el año previo al ingreso se comparó con la correspondiente al periodo de interacción. Se realizó una intervención en todos los episodios con la interacción detectada informando al prescriptor sobre la interacción y proponiendo sustitución de la antibioterapia, así como monitorización farmacocinética de ácido valproico.

Resultados: Se incluyeron 37 episodios. El 58,1% eran varones y la mediana de edad fue de 70 años. El 56,8% de los pacientes recibió meropenem y el 43,2% restante, ertapenem. Para la duración del tratamiento concomitante entre ácido valproico y el carbapenem prescrito

Abstract

Objective: The literature has described the interaction between valproic acid and carbapenems. This interaction leads to decreases in plasma concentrations of valproic acid. The main objectives of this study were to assess its relevance in clinical practice, to identify variables associated with increased seizure episode rates, and to analyse the impact of pharmaceutical intervention on avoiding the effects of this interaction.

Method: An observational retrospective study of inpatients with epilepsy admitted between 2016 and 2020. Their pharmacological treatment throughout admission was recorded, and the presence of other interactions leading to decreased plasma concentrations of valproic acid was reviewed. The seizure rate during the year prior to admission was compared to that during the interaction period. For every episode in which the interaction was detected, an intervention was conducted by providing the prescriber with information on the interaction and suggesting a change of antibiotherapy as well as the pharmacokinetic monitoring of valproic acid.

Results: 37 episodes were included. 58.1% of the patients were male and median age was 70 years. In total, 56.8% of the patients received meropenem and 43.2% received ertapenem. The median duration of concomitant treatment with valproic acid and carbapenem was 4 days. The

PALABRAS CLAVE

Ácido valproico; Carbapenems; Epilepsia;
Interacción farmacológica; Intervención farmacéutica.

KEYWORDS

Valproic acid; Carbapenems; Epilepsy; Drug interaction;
Pharmaceutical intervention.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

se obtuvo una mediana de 4 días. Se halló una razón de tasas de incidencia de 2,60 (intervalo de confianza del 95%: 1,61-4,21), por lo que esta interacción se asocia a una mayor frecuencia de crisis epilépticas. Se asoció una mayor frecuencia de crisis estadísticamente significativa en los pacientes tratados con más de un fármaco antiepiléptico. Los farmacéuticos hospitalarios detectaron 24 episodios (64,9%). Se aceptaron 17 intervenciones farmacéuticas (70,8%) y se suprimieron 13 combinaciones. Se realizó monitorización farmacocinética en 13 episodios (35,1%) y en todos se hallaron niveles infraterapéuticos.

Conclusiones: La interacción entre ácido valproico y meropenem o ertapenem es clínicamente relevante y se recomienda evitarla siempre que existan alternativas viables. La intervención farmacéutica puede contribuir a prevenir las crisis epilépticas favorecidas por esta combinación.

Introducción

El ácido valproico (AVP) es un fármaco antiepiléptico (FAE) de primera generación cuyo efecto se relaciona directamente con sus niveles plasmáticos, estando definido su rango terapéutico entre 50 y 100 µg/ml. En su distribución sufre unión a proteínas plasmáticas de forma saturable incluso en rango terapéutico, lo que explica la falta de correlación entre dosis y concentración sérica^{1,2}. Principalmente, la biotransformación de este fármaco se produce en el hígado, con la formación de un conjugado con glucurónido que se excreta en la orina. Esta ruta metabólica es reversible por la acilpéptido hidrolasa (APEH), que induce la reacción de desconjugación. Los antibióticos carbapenémicos inhiben la APEH, favoreciendo la glucuronidación de AVP y su aclaramiento renal, por lo que el tratamiento concomitante con un carbapenem produce una rápida disminución de los niveles plasmáticos de AVP y compromete su efectividad antiepiléptica. De hecho, se ha observado una reducción en su concentración plasmática superior al 80%^{2,7}. Esta interacción está clasificada por UpToDate con riesgo D, es decir, de forma general se recomienda considerar la modificación de la terapia⁸.

Pese al conocimiento teórico de esta interacción, hay pocos estudios publicados que analicen su relevancia en la práctica clínica habitual^{9,10}. Además, existen factores inherentes al tratamiento antiepiléptico que no han sido considerados en estos trabajos y que desde un punto de vista práctico podrían influir en el control de las crisis: el número de FAE prescritos para cada paciente, la potencial alteración de la función hepática o la forma de administración del AVP.

El farmacéutico hospitalario desarrolla un rol profesional de gran relevancia en la revisión de tratamientos de los pacientes ingresados, por su competencia en el manejo adecuado de la farmacoterapia. Dentro de esta atención farmacéutica al paciente hospitalizado, se incluye la revisión de interacciones como una de las actuaciones para garantizar la seguridad farmacoterapéutica del paciente¹.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la relevancia de la interacción en la práctica clínica cuantificando la diferencia de frecuencia de crisis iniciales sufridas por pacientes epilépticos controlados con AVP cuando son expuestos a alguno de los carbapenems comercializados en España. Los objetivos secundarios incluyen conocer las variables que están asociadas a una mayor incidencia de crisis epilépticas y analizar el impacto de la intervención farmacéutica en la prevención de dicha interacción.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en un hospital de grupo 5 según la clasificación norma GRD 2008 del Ministerio de Sanidad Español¹². Fue aprobado por el comité de ética de investigación con medicamentos del hospital donde se llevó a cabo.

Se evaluaron todos los pacientes ingresados entre enero de 2016 y julio de 2020 que habían sido tratados simultáneamente con AVP y un carbapenem comercializado en España: imipenem/cilastatina, meropenem o ertapenem. Los criterios de inclusión fueron: edad igual o mayor de 18 años, paciente diagnosticado de epilepsia con tratamiento crónico con AVP (al menos desde los tres meses previos al ingreso) y ausencia de infección o neoplasia que afectara al sistema nervioso central.

Se registró el tratamiento farmacoterapéutico concomitante correspondiente a cada paciente durante su periodo de interacción AVP-carbapenem y se evidenció la presencia o ausencia de otras interacciones que disminu-

incidence rate ratio was 2.60 (95% confidence interval: 1.61-4.21). Thus, this interaction was associated with a higher seizure rate. A statistically significant association was found between higher seizure rates and patients treated with more than one anti-epileptic drug. Hospital pharmacists detected 24 episodes (64.9%). In total, 17 interventions (70.8%) were accepted and 13 combinations were discontinued. Pharmacokinetic monitoring was conducted in 13 episodes (35.1%) and infratherapeutic levels were found in all of them.

Conclusions: The interaction between valproic acid and meropenem or ertapenem is clinically relevant. It is recommended that this combination should be avoided provided that a viable alternative is available. Pharmaceutical intervention may contribute to preventing seizures associated with this combination.

yeran la concentración de AVP mediante un análisis con Lexi-Interact[®], con especial atención en la detección de interacciones ampliamente descritas en la literatura^{2,8}.

Para diferenciar las crisis epilépticas entre una fase exenta de interacción y una fase de interacción se definieron dos periodos: un año previo al ingreso y el propio periodo de ingreso con prescripción de AVP y un carbapenem de forma concurrente.

Se utilizaron los programas de historia clínica electrónica de atención hospitalaria y atención primaria para conocer el tratamiento farmacológico prescrito y la frecuencia de crisis epilépticas durante el episodio de ingreso a estudio, así como en el año previo.

La intervención farmacéutica en el caso de detección del tratamiento concomitante fue realizada por escrito sobre la prescripción electrónica y mediante llamada telefónica al médico prescriptor comunicando la evidencia disponible acerca de la interacción, promoviendo la monitorización farmacocinética de AVP y proponiendo la rotación del antibiótico a una alternativa más segura siempre que se consideraba viable^{10,13}. En nuestro centro, la monitorización farmacocinética de AVP expresa sus niveles como concentración total en plasma.

El registro y análisis de los datos se realizó en un cuaderno de recogida de datos pseudoanonimizado. Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para variables cualitativas.

Para estudiar el objetivo principal, se calculó la tasa de incidencia (TI) de crisis epilépticas durante el año previo a la interacción, así como durante el tratamiento concomitante con un carbapenem. A partir de ellas se obtuvo la razón de tasas de incidencia (RTI) para la muestra total con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y se compararon mediante la diferencia absoluta de riesgo¹⁴. Además, se calculó el número necesario para dañar¹⁵.

La asociación entre diferentes variables farmacoterapéuticas y la frecuencia de crisis epilépticas fue estudiada igualmente mediante el cálculo de tasas y razones de tasas de incidencia, y su respectivo IC 95%. Para ello, los pacientes fueron agrupados en función del carbapenem prescrito y del número de fármacos que componían su terapia antimicrobiana. Se calculó la RTI correspondiente a cada subgrupo, y se compararon entre sí las RTI de los subgrupos asociados a la misma variable, considerando que eran diferentes de forma estadísticamente significativa aquellos casos en que sus intervalos de confianza no se solapaban.

La aceptación y el impacto de la intervención farmacéutica se evaluaron registrando las actuaciones que llevaron a cabo los prescriptores tras recibir información y recomendaciones por parte del farmacéutico. Se distribuyeron los episodios en función de si se inició monitorización farmacocinética de AVP o no. Dentro de cada grupo, se cuantificaron los episodios en que se interrumpió el carbapenem o el AVP, así como aquellos en que se mantuvieron ambas prescripciones sin cambios.

Resultados

Se incluyeron 37 episodios en 31 pacientes, cuyos datos principales se muestran en la tabla 1. Ninguno de nuestros pacientes fue tratado con imipenem/cilastatina.

En la búsqueda de otras interacciones diferentes a AVP-carbapenem, para un episodio se hallaron dos interacciones que potencialmente dismi-

Tabla 1. Datos principales de los pacientes que componen el total de episodios y sus respectivas prescripciones farmacológicas durante el ingreso hospitalario. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto (proporción en tanto por cien) y las cuantitativas como mediana (rango intercuartílico)

Sexo		
Varón		18 (58,1%)
Mujer		13 (41,9%)
Edad, años		70 (50,5-79,0)
Función hepática		
Una o ninguna enzima hepática > 3 veces LSN		35 (94,6%)
Dos o más enzimas hepáticas > 3 veces LSN		2 (5,4%)
Carbapenem prescrito		
Meropenem		21 (56,8%)
Ertapenem		16 (43,2%)
Dosis de carbapenem		
Ajustada a la función renal		36 (97,3%)
Superior a lo recomendado por la función renal		1 (2,7%)
Duración de la combinación AVP-carbapenem, días		4 (1-6)
Modalidad de tratamiento con AVP		
Monoterapia antiepiléptica		15 (40,5%)
Politerapia antiepiléptica		22 (59,5%)
Vía de administración de AVP		
Oral		33 (89,2%)
Comprimidos de liberación inmediata o solución oral		31 (83,8%)
Comprimidos de liberación retardada		2 (5,4%)
Intravenosa		4 (10,8%)

AVP: ácido valproico; LSN: límite superior de la normalidad.

nuirían la concentración plasmática del antimicrobiano: se trata de las interacciones entre AVP-darunavir y AVP-ritonavir. Ambas estarían implicadas en una potencial reducción de los niveles del antiepiléptico y están clasificadas por UpToDate con riesgo C, por lo que se recomienda monitorización. Sin embargo, el paciente no experimentó un incremento de frecuencia de crisis epilépticas durante dicho periodo.

En 13 episodios (35,1%) se realizó monitorización farmacocinética de AVP durante la combinación, y en todos ellos se hallaron niveles infraterapéuticos con un valor medio de concentración total de fármaco en plasma de $15,5 \pm 12,1 \mu\text{g/ml}$.

Para el periodo de interacción AVP-carbapenem se obtuvo una TI de crisis epilépticas de 8,56% (8,56 crisis por 100 pacientes-día), mientras que en el año previo, sin interacción, fue del 3,28%. Por tanto, la RTI fue 2,60 (IC 95%: 1,61-4,21), la diferencia absoluta del riesgo del 5,28% y el número necesario para dañar resultó en 19 combinaciones.

En el análisis de subgrupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que recibieron meropenem en lugar de ertapenem. En cambio, sí se encontró un incremento estadísticamente significativo en la RTI para aquellos pacientes tratados con politerapia antiepiléptica frente a aquellos que eran tratados con AVP como monoterapia antiepiléptica (Tabla 2).

Desde el área de Atención Farmacéutica al paciente hospitalizado se detectaron 24 episodios (64,9%) y se intervino en todos ellos. Dichas inter-

venciones farmacéuticas impulsaron decisiones clínicas que motivaron, en total, 13 interrupciones de la combinación (Figura 1).

Figura 1. Actuación del médico prescriptor tras la intervención farmacéutica (n = 24). AVP: ácido valproico.

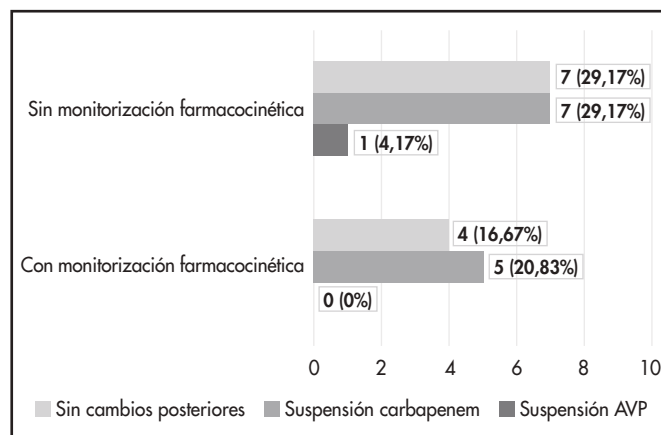


Tabla 2. Tasas de incidencia y razones de tasas de incidencia para los grupos objeto de estudio, calculadas como número de crisis epilépticas por 100 pacientes-día

Grupo de estudio	TI durante el periodo sin interacción	TI durante el periodo de interacción	RTI (IC 95%)
Muestra total (n = 37)	3,28	8,56	2,60 (1,61-4,21)
Carbapenem concomitante			
Meropenem (n = 21)	2,10	5,51	2,62 (1,27-5,44)
Ertapenem (n = 16)	4,86	15,00	3,10 (1,65-5,81)
Número de FAE prescritos			
Pacientes con MAE (n = 15)	0,02	0,00	0,00
Pacientes con PAE (n = 22)	5,52	17,02	3,09 (1,92-4,95)

FAE: fármacos antiepilépticos; IC: intervalo de confianza; MAE: monoterapia antiepiléptica; PAE: politerapia antiepiléptica; RTI: razones de tasas de incidencia; TI: tasas de incidencia.

Discusión

En el presente estudio hemos hallado unos resultados farmacocinéticos que están en consonancia con lo previamente descrito en la literatura y encontramos que la interacción entre AVP y meropenem o ertapenem es clínicamente relevante y potencialmente grave. Esto no solo se debe a que nuestros pacientes expuestos a meropenem o ertapenem presentan unas concentraciones plasmáticas de AVP subterapéuticas, sino a que, en comparación con el período en que habían recibido AVP sin asociarse a la terapia con un carbapenem, hay un aumento significativo de la frecuencia de crisis epilépticas. Además, se ha demostrado que las estrategias basadas en incrementar la dosis de AVP son ineficaces en el restablecimiento de sus niveles séricos^{7,10,16}.

La interacción tiene tal trascendencia que de hecho actualmente se está valorando la aplicabilidad clínica del uso de carbapenems en intoxicaciones por AVP^{17,18}. Sin embargo, se precisa más información sobre su eficacia y seguridad en ese ámbito.

En nuestro estudio hemos hallado una notable diferencia de frecuencia de crisis epilépticas entre los grupos de monoterapia y politerapia antimicrobiana. Este hallazgo probablemente podría deberse a que los pacientes que precisan más de un FAE presentan un historial de peor control de las crisis y su patología es más resistente al tratamiento farmacológico¹⁹. Este factor también constituye una limitación, puesto que no se ha estimado qué parte del aumento de crisis epilépticas podría estar relacionada con él. En todo caso, y puesto que la politerapia antiepiléptica se asocia a mayor frecuencia de crisis epilépticas, se recomienda un control de la interacción más estrecho en los pacientes de este grupo.

Debido al destacado predominio de las formas orales de liberación inmediata en la distribución muestral, no se realizó análisis de subgrupo para la variable que consideraba las diferentes formas de administración de AVP. Sería interesante incluir esta variable en futuros estudios, sobre todo para conocer el impacto de la interacción en pacientes que reciban AVP en perfusión continua.

En lo que respecta a la ausencia de diferencias significativas observadas en función del carbapenem administrado, cabe la posibilidad de que se deba a la limitada población de estudio, al ser un trabajo unicéntrico. Otros autores sí las encontraron, destacando una menor reducción de los niveles de AVP en los pacientes que recibieron imipenem frente a los que recibieron meropenem o ertapenem⁷.

Otras limitaciones del estudio nacen de su naturaleza retrospectiva, como la potencial omisión de crisis epilépticas previas al ingreso que pudieran no estar registradas en la historia clínica.

Bibliografía

- Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* 2018;40(5):526-48. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000546
- Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo MV, Farre MR, García B, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp.* 2011;35(6):326-39. DOI: 10.1016/j.farma.2010.10.005
- Urzola JCC, Ortiz AM, Nilo MD, Jáuregui AMM, Sepúlveda LQ, Salazar-Granara A, et al. Determinación del nivel de dosis del ácido valproico e influencia de los fármacos inductores y no inductores enzimáticos en pacientes voluntarios de la ciudad de Mérida, Venezuela. *Horiz Med.* 2017;17(3):29-34. DOI: 10.24265/horizmed
- González C, Villena R. Interacción entre meropenem y ácido valproico: A propósito de dos casos pediátricos. *Rev Chil Infectol.* 2012;29(3):353-5. DOI: 10.4067/S0716-10182012000300018
- Horn JR, Hansten PD. Valproic Acid and Carbapenem Antibiotics Interaction. *Pharm Times.* 2018;84(10) [revista en Internet] [consultado 14/04/2021]. Disponible en: <https://www.pharmacytimes.com/view/valproic-acid-and-carbapenem-antibiotics-interaction>
- Šima M, Hartinger J, Rulišek J, Šachl R, Slanař O. Meropenem-induced Valproic Acid Elimination: A Case Report of Clinically Relevant Drug Interaction. *Prague Med Rep.* 2017;118(2-3):105-9. DOI: 10.14712/23362936.2017.11
- Huang CR, Lin CH, Hsiao SC, Chen NC, Tsai WC, Chen SD, et al. Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(3):130-6. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.12.001
- UpToDate, Inc. Lexicomp® Drug Interactions [Base de datos en Internet]. Hudson: Wolters Kluwer Health, Inc.; [consultado 14/04/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/drug-interactions/>
- Linares Tello F, Bosacoma Ros N, Hernández Prats C, Climent Grana E, Selva Otaolaurruchi J, Ordoñas Baines JP. Interacción farmacocinética entre ácido valproico y antibióticos carbapenémicos: descripción de tres casos. *Farm Hosp.* 2003;27(4):258-63.
- Vélez Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Álvarez Díaz AM, Pérez Menéndez-Conde C, Vicente Oliveros N, Bermejo Vicedo T. Análisis de la interacción ácido valproico-meropenem en pacientes hospitalizados. *Neurología.* 2012;27(1):34-8. DOI: 10.1016/j.nrleng.2011.03.006
- Ansari J. Drug Interaction and Pharmacist. *J Young Pharm.* 2010;2(3):326-31. DOI: 10.4103/0975-1483.66807
- Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión. Clasificación de hospitales públicos españoles mediante el uso del análisis de conglomerados [monografía en Internet]. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; 2007 [consultado 14/04/2021]. Disponible en: <https://www.msccs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/CLASIFICACIONHOSPITALESCLUSTER.pdf>
- Al-Quteimat O, Laila A. Valproate interaction with carbapenems: review and recommendations. *Hosp Pharm.* 2020;55(3):181-7. DOI: 10.1177/0018578719831974
- Fuentes Ferrer ME, Del Prado González N. Medidas de frecuencia y de asociación en epidemiología clínica. *An Pediatr Contin.* 2013;11(6):346-9.
- Andrade C. The numbers needed to treat and harm (NNH, NNH) statistics: what they tell us and what they do not. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(3):e330-3. DOI: 10.4088/JCP.15f09870

La relevancia clínica de la interacción demostrada en el presente trabajo, junto con su magnitud farmacocinética, permite establecer la recomendación de evitar el uso de meropenem o ertapenem en pacientes epilépticos tratados con AVP a menos que no exista una alternativa viable. Además, a la luz de la evidencia disponible sobre la interacción con imipenem, resulta pertinente extender la recomendación al grupo de los carbapenems comercializados en España^{7,9,16}. Algunos autores proponen levofloxacino o piperacilina/tazobactam como alternativa al uso de carbapenems¹⁰, aunque la antibioterapia siempre se debe individualizar. En el caso de que se considere necesario tratar al paciente con un carbapenem, se ha sugerido la sustitución de AVP por otro antimicrobiano^{9,16}.

Además, se consolida el considerar prioritaria la intervención farmacéutica en pacientes en los que se detecte el uso concurrente de estos fármacos, puesto que contribuye a la discontinuación de la combinación AVP-meropenem o AVP-ertapenem en una proporción considerable de casos.

Para maximizar el alcance de la intervención se recomienda la implementación de sistemas de alerta temprana que asistan a la validación farmacéutica para evitar la inacción en los casos no advertidos. No obstante, la actitud óptima ante esta interacción no consistiría tanto en intervenir cuando es detectada durante la validación farmacéutica, sino en evitar la prescripción concomitante de los fármacos potencialmente interactuantes^{20,21}. Para ello es importante potenciar la integración del farmacéutico en los equipos asistenciales.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

El presente trabajo señala la ausencia de diferencias entre meropenem y ertapenem en su interacción con ácido valproico y destaca la trascendencia de la politerapia antiepiléptica como factor que predispone a mayor frecuencia de crisis epilépticas.

El tratamiento concomitante de estos carbapenems y ácido valproico da lugar a una interacción grave que se debe abordar de forma prioritaria, promoviendo su prevención.

16. 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(11):1363-9. DOI: 10.1177/0091270009334377
17. Thomas C, Priano J, Smith TL. Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):690.e1-e2. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.09.011
18. Mohamed N. Antidote for valproic acid toxicity: a new indication for meropenem antibiotic. A randomized placebo-controlled trial [página web] [consultado 14/04/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04671589>
19. López González FJ, Villanueva Haba V, Falip Centelles M, Toledo Argany M, Campos Blanco D, Serratosa Fernández J, *et al.* Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019 [monografía en Internet]. Madrid: Ediciones de la Sociedad Española de Neurología; 2019 [consultado 14/04/2021]. Disponible en: <http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>
20. Shafiekhani M, Moosavi N, Firouzabadi D, Namazi S. Impact of clinical pharmacist's interventions on potential drug-drug interactions in the cardiac care units of two university hospitals in Shiraz, south of Iran. *J Res Pharm Pract.* 2019;8(3):143-8. DOI: 10.4103/jrpp.JRPP_18_88
21. López-Martín C, Garrido Siles M, Alcaide-García J, Faus Felipe V. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(6):1251-9. DOI: 10.1007/s11096-014-0029-4