

Acknowledgments

The research team would like to thank María de los Angeles Magaz for translating the following manuscript into English, and Jorge Menedez for providing training and guidance in ultrasound measurements.

Declaration of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process:

Throughout the preparation of this work, the authors utilised ChatGPT 3.5 to enhance writing quality and conciseness. Subsequently, the authors thoroughly reviewed and edited the content as necessary, assuming full responsibility for the publication's content.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.medin.2024.05.017>.

References

- Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1207–15, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201605-0916OC>.
- Egbers PH, Sutt AL, Petersson JE, Bergström L, Sundman E. High-flow via a tracheostomy tube and speaking valve during weaning from mechanical ventilation and tracheostomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023;67(10):1403–13, <http://dx.doi.org/10.1111/aas.14305>.
- Corley A, Edwards M, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey C, Fraser JF. High-flow oxygen via tracheostomy improves oxygenation in patients weaning from mechanical ventilation: a randomised crossover study. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):465–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4634-7>.
- Vadi S, Phadtare S, Shetty K. High-flow oxygen therapy via tracheostomy to liberate COVID-19-induced ARDS from invasive ventilation: a case series. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(6):724–8, <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23858>.
- Serrano DAR, Terán PP, Blancas R, Arroyo M. Pleuropulmonary and diaphragmatic ultrasound in intensive care medicine. *Med Intensiva*. 2023;47(10):594–602, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2023.06.009>.
- Zapata L, Blancas R, Conejo-Márquez I, García-de-Acilu M. Role of ultrasound in acute respiratory failure and in the weaning of mechanical ventilation. *Med Intensiva*. 2023;47(9):529–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2023.03.018>.
- Lersritwimanmaen P, Rittayamai N, Tscheikuna J, Brochard L. High-flow oxygen therapy in tracheostomized subjects with prolonged mechanical ventilation: a randomized crossover physiologic study. *Respir Care*. 2021;66(5):806–13, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.08585>.
- Stripoli T, Spadaro S, Di Mussi R, Volta CA, Terrotoli P, De Carlo F, et al. High-flow oxygen therapy in tracheostomized patients at high risk of weaning failure. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):4, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-019-0482-2>.
- Natalini D, Grieco DL, Santantonio MT, Mincione L, Toni F, Anzellotti GM, et al. Physiological effects of high-flow oxygen in tracheostomized patients. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):114, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-019-0591-y>.
- Thomas M, Joshi R, Cave G. How much PEEP does high flow deliver via tracheostomy? A literature review and bench-top experiment. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:6036891, <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6036891>.

Ignacio Fernández Ceballos^{a,b,*}, Ivan Alfredo Huespe^a, María Sofía Venuti^a, Bruno Leonel Ferreyro^c, José María Dianti^{d,e}, Romina Famiglietti^a, Ana Montserrat Rivera^a, Indalecio Carboni Bisso^a, Marcos Jose Las Heras^a

^a *Critical Care Department, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina*

^b *Critical Care Department, Hospital Italiano de San Justo Agustín Roca, Buenos Aires, Argentina*

^c *Department of Medicine, Division of Respiratory, Sinai Health System and University Health Network, Toronto, Canada*

^d *Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada*

^e *Adult Intensive Care Unit, CEMIC, Buenos Aires, Argentina*

* Corresponding author.

E-mail address: ignacio.fernandez@hospitalitaliano.org.ar (I. Fernández Ceballos).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2024.05.017>

0210-5691/ © 2024 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Motivos de rechazo de ingreso en UCI en población oncológica y su asociación con la mortalidad a seis meses



Reasons for refusal of admission to the ICU in oncological population and their association with 6-month mortality

Sr. Editor,

La incorporación de la innovación, tecnológica y farmacológica al mundo de la medicina ha modificado de forma

sustancial el proceso diagnóstico y terapéutico de un gran número de enfermedades.

Con el desarrollo de nuevas moléculas, el pronóstico de muchas neoplasias ha cambiado drásticamente en los últimos años, objetivándose un aumento en la supervivencia. Esta situación supone una dificultad al momento de valorar el ingreso de los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), ya que se debe evitar englobar a todos los pacientes con cáncer dentro de un mismo grupo y favorecer la individualización del tratamiento¹.

Al margen de la razón que motiva el ingreso en la UCI, este subgrupo de pacientes puede beneficiarse de la creación de equipos multidisciplinares en su manejo, lo cual pasa por estrechar lazos entre distintas especialidades que

Tabla 1 Características generales y su asociación con el ingreso en UCI

| Variable | Categoría | Ingreso UCI | | | | | | |
|---|-------------------------|---------------|--------------|---------------|--------|---------|----------------------|--------|
| | | Total cohorte | No | Sí | p | a/n | OR ajustada (IC 95%) | p |
| Edad, media (DE) | | 66,30 (10,30) | 68,68 (9,72) | 65,72 (10,38) | 0,095 | | 0,97 (0,93-1,01) | 0,103 |
| Sexo, n (%) | Mujer | 76 (35,35) | 21 (50,00) | 55 (31,79) | 0,027 | 55/76 | 1 (ref) | |
| | Hombre | 139 (64,65) | 21 (50,00) | 118 (68,21) | | 118/139 | 2,62 (1,10-6,23) | 0,029 |
| HTA, n (%) | | 111 (51,63) | 22 (52,38) | 89 (51,45) | 0,913 | 89/111 | 1,66 (0,66-4,17) | 0,279 |
| Dislipemia, n (%) | | 61 (28,37) | 8 (19,05) | 53 (30,64) | 0,135 | 53/61 | 2,01 (0,72-5,61) | 0,185 |
| Diabetes mellitus, n (%) | | 34 (15,81) | 6 (14,29) | 28 (16,18) | 0,762 | 28/34 | 1,41 (0,44-4,48) | 0,561 |
| Tabaco, n (%) | | 47 (21,86) | 12 (28,57) | 35 (20,23) | 0,241 | 35/47 | 0,27 (0,09-0,80) | 0,018 |
| Alcohol, n (%) | | 33 (15,35) | 5 (11,90) | 28 (16,18) | 0,490 | 28/33 | 1,22 (0,35-4,17) | 0,756 |
| EPOC, n (%) | | 34 (15,81) | 5 (11,90) | 29 (16,76) | 0,439 | 29/34 | 1,25 (0,37-4,22) | 0,716 |
| Enfermedad cardiaca, n (%) | | 37 (17,21) | 12 (28,57) | 25 (14,45) | 0,030 | 25/37 | 0,62 (0,21-1,83) | 0,391 |
| Insuficiencia renal, n (%) | | 9 (4,19) | 5 (11,90) | 4 (2,31) | 0,005 | 4/9 | 0,21 (0,03-1,39) | 0,105 |
| Tipo de tumor, n (%) | SNC | 16 (7,44) | 2 (4,76) | 14 (8,09) | 0,519 | 14/16 | 1 (ref) | |
| | ORL | 23 (10,70) | 6 (14,29) | 17 (9,83) | | 17/23 | 0,36 (0,04-3,10) | 0,352 |
| | Respiratorio | 42 (19,53) | 12 (28,57) | 30 (17,34) | | 30/42 | 0,37 (0,05-2,76) | 0,334 |
| | Digestivo | 75 (34,88) | 14 (33,33) | 61 (35,26) | | 61/75 | 0,68 (0,10-4,72) | 0,698 |
| | Renal | 3 (1,40) | 0 (0,00) | 3 (1,73) | | 3/3 | 1,00 (1,00-1,00) | |
| | Genitourinario | 55 (25,58) | 8 (19,05) | 47 (27,17) | | 47/55 | 0,89 (0,12-6,66) | 0,912 |
| | Cutáneos | 1 (0,47) | 0 (0,00) | 1 (0,58) | | 1/1 | 1,00 (1,00-1,00) | |
| Estadio del tumor, n (%) | I | 129 (60,00) | 2 (4,76) | 127 (73,41) | <0,001 | 127/129 | 1 (ref) | |
| | II | 73 (33,95) | 31 (73,81) | 42 (24,28) | | 42/73 | 0,03 (0,01-0,16) | <0,001 |
| | III | 13 (6,05) | 9 (21,43) | 4 (2,31) | | 4/13 | 0,02 (0,00-0,13) | <0,001 |
| Extensión del tumor, n (%) | Metástasis | 115 (53,49) | 18 (42,86) | 97 (56,07) | 0,124 | 97/115 | 1 (ref) | |
| | Locorregional | 100 (46,51) | 24 (57,14) | 76 (43,93) | | 76/100 | 0,97 (0,42-2,24) | 0,942 |
| Tratamiento oncológico recibido, n (%) | Sin tratamiento | 47 (21,86) | 14 (33,33) | 33 (19,08) | 0,009 | 33/47 | 1 (ref) | |
| | Quirúrgico | 65 (30,23) | 5 (11,90) | 60 (34,68) | | 60/65 | 5,94 (1,59-22,15) | 0,008 |
| | RT | 8 (3,72) | 1 (2,38) | 7 (4,05) | | 7/8 | 3,37 (0,23-49,12) | 0,375 |
| | RT + QT | 16 (7,44) | 4 (9,52) | 12 (6,94) | | 12/16 | 1,54 (0,31-7,65) | 0,595 |
| | Neoadyuvancia | 7 (3,26) | 0 (0,00) | 7 (4,05) | | 7/7 | 1,00 (1,00-1,00) | |
| | Quirúrgico + adyuvancia | 46 (21,40) | 8 (19,05) | 38 (21,97) | | 38/46 | 2,14 (0,61-7,51) | 0,237 |
| | Paliativo | 1 (0,47) | 1 (2,38) | 0 (0,00) | | 0/1 | 1,00 (1,00-1,00) | |
| | QT | 21 (9,77) | 7 (16,67) | 14 (8,09) | | 14/21 | 1,01 (0,24-4,27) | 0,992 |
| | Inmunoterapia | 4 (1,86) | 2 (4,76) | 2 (1,16) | | 2/4 | 1,03 (0,08-12,88) | 0,98 |
| Estado de la enfermedad oncológica, n (%) | Inducción | 108 (50,23) | 9 (21,43) | 99 (57,23) | <0,001 | 99/108 | 1 (ref) | |
| | Progresión | 68 (31,63) | 31 (73,81) | 37 (21,39) | | 37/68 | 0,14 (0,05-0,39) | <0,001 |
| | Remisión | 30 (13,95) | 2 (4,76) | 28 (16,18) | | 28/30 | 2,06 (0,34-12,44) | 0,429 |
| | Curación | 8 (3,72) | 0 (0,00) | 8 (4,62) | | 8/8 | 1,00 (1,00-1,00) | |
| | Desconocido | 1 (0,47) | 0 (0,00) | 1 (0,58) | | 1/1 | 1,00 (1,00-1,00) | |

HTA: hipertensión arterial, SNC: sistema nervioso central, ORL: cabeza y cuello; Estadio I: cura potencial; Estadio II: no curable; Estadio III: manejo paliativo; ref: referencia; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

Tabla 2 Características relacionadas con el rechazo de ingreso en UCI asociadas con la mortalidad a seis meses

| Variable | Categoría | Muerte a los seis meses | | p | a/n | OR ajustada (IC 95%) | p |
|--|--------------|-------------------------|------------|-------|-------|----------------------|-------|
| | | No | Sí | | | | |
| <i>Motivo de no ingreso en UCI, n (%)</i> | | | | | | | |
| Edad | No | 6 (100,00) | 30 (83,33) | 0,280 | 30/36 | 1 (ref) | |
| | Sí | 0 (0,00) | 6 (16,67) | | | | |
| Enfermedad crónica severa | No | 4 (66,67) | 20 (55,56) | 0,611 | 20/24 | 1 (ref) | |
| | Sí | 2 (33,33) | 16 (44,44) | | | | |
| Limitación funcional previa | No | 4 (66,67) | 12 (33,33) | 0,120 | 12/16 | 1 (ref) | |
| | Sí | 2 (33,33) | 24 (66,67) | | | | |
| Pobre calidad de vida estimada | No | 1 (16,67) | 3 (8,33) | 0,520 | 3/4 | 1 (ref) | |
| | Sí | 5 (83,33) | 33 (91,67) | | | | |
| Futilidad del tratamiento | No | 3 (50,00) | 8 (22,22) | 0,152 | 8/11 | 1 (ref) | |
| | Sí | 3 (50,00) | 28 (77,78) | | | | |
| Testamento vital | No | 6 (100,00) | 35 (97,22) | 0,679 | 35/41 | 1 (ref) | |
| | Sí | 0 (0,00) | 1 (2,78) | | | | |
| Negativa del paciente | No | 6 (100,00) | 34 (94,44) | 0,554 | 34/40 | 1 (ref) | |
| | Sí | 0 (0,00) | 2 (5,56) | | | | |
| <i>Se informa al paciente, n (%)</i> | Sí | 5 (83,33) | 35 (97,22) | 0,139 | 35/40 | 1 (ref) | |
| <i>Se informa a la familia, n (%)</i> | Se desconoce | 1 (16,67) | 1 (2,78) | 0,137 | 1/2 | 0,25 (0,01-8,14) | 0,438 |
| | No | 1 (16,67) | 1 (2,78) | | | | |
| | Sí | 3 (50,00) | 30 (83,33) | | | | |
| <i>Se registra en la historia clínica, n (%)</i> | Se desconoce | 2 (33,33) | 5 (13,89) | 0,520 | 5/7 | 1,44 (0,01-141,18) | 0,876 |
| | No | 1 (16,67) | 3 (8,33) | | | | |
| | Sí | 5 (83,33) | 33 (91,67) | | | | |
| <i>Desacuerdo con la familia, n (%)</i> | No | 3 (50,00) | 31 (86,11) | 0,037 | 31/34 | 1 (ref) | |
| | Se desconoce | 3 (50,00) | 5 (13,89) | | | | |
| <i>Desacuerdo con el médico consultor, n (%)</i> | No | 3 (50,00) | 30 (83,33) | 0,057 | 30/33 | 1 (ref) | |
| | Sí | 3 (50,00) | 4 (11,11) | | | | |
| | Se desconoce | 0 (0,00) | 2 (5,56) | | | | |

Ref: referencia; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

están implicadas tanto en el proceso agudo en la UCI, como en su seguimiento posterior en plantas de hospitalización convencional. De hecho, una realidad creciente es el manejo en planta por varios profesionales, realizándose una vigilancia estrecha mediante sistemas de alerta².

Se ha realizado un estudio de cohortes prospectivo en una UCI de un hospital de tercer nivel, donde se reclutaron de forma consecutiva durante dos años a todos los pacientes adultos con tumor de órgano sólido que sufren un evento agudo (médico o quirúrgico) y que precisan ser valorados por el servicio de medicina intensiva para valorar ingreso en UCI. Se han reclutado de manera consecutiva en total 215 pacientes, sin pérdidas en los mismos, de los cuales 173 ingresaron en UCI y en 42 se denegó el ingreso como medida de limitación de soporte vital. Dentro del grupo de pacientes desestimados, se evaluaron los motivos de rechazo de ingreso en UCI alegados por el médico intensivista y su asociación con la mortalidad a seis meses. Dichos motivos de rechazo fueron extraídos del estudio ADENI-UCI³ dado que no hay estudios específicos en este tipo de población. El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de Investigación (CEI) de Cantabria. Dado que no se requería intervención, no fue necesaria la obtención del consentimiento informado.

Las características generales de la muestra y su asociación con el ingreso en UCI se detallan en la [tabla 1](#).

Del total de pacientes que conforman nuestra muestra, 173 fueron admitidos en la UCI, con una media de edad de 65,72 años (DE 10,38) ($p=0,095$). Se observó una correlación significativa entre el ingreso en la UCI y el sexo de los pacientes. Encontramos una probabilidad de ingreso mayor en hombres que mujeres ($OR=2,62$ [IC 95% = 1,10-6,23]) y una probabilidad menor de ingreso si el paciente era fumador ($OR 0,27$ [IC 95% = 0,09-0,80]).

Dentro de las comorbilidades estudiadas, la enfermedad cardíaca y la insuficiencia renal presentaron un comportamiento dispar entre los enfermos que ingresaron en UCI y quienes no lo hicieron. Un 28,57% ($n=12$) de los pacientes con enfermedad cardíaca no ingresaron a la UCI, mientras que solo un 14,45% ($n=25$) de los pacientes sí ingresaron. También el porcentaje de pacientes exfumadores no fue el mismo, el 11,90% ($n=5$) no ingresó en UCI, mientras que el 27,17% ($n=47$) sí lo hizo.

En lo referente al tipo de tumor principal, se advierte una distribución heterogénea. En el total de la cohorte, los tumores digestivos prevalecen en un 34,88% ($n=75$), seguidos de los tumores genitourinarios con un 25,58% ($n=55$).

En cuanto al estadio del tumor, encontramos que aquellos pacientes en el estadio II y estadio III reduce el riesgo de ingreso en la UCI en un 97-98% comparado con el grupo los pacientes que están en estadio I ($OR=0,03$ [IC 95% = 0,01-0,16] para el estadio II y $OR 0,02$ [IC 95% = 0,00-0,13] para el estadio III). Los pacientes en estadio de progresión ingresaron un 86% menos en UCI que los que se encontraban en estadio de inducción.

Todos los pacientes en neoadyuvancia ingresaron en UCI y ningún paciente en tratamiento paliativo lo hizo. Los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico previo multiplicaron por casi seis el riesgo de ingreso en UCI con respecto a aquellos que no presentaban ningún tratamiento oncológico ($OR=5,94$ [IC 95% = 1,59-22,15]).

La asociación entre las características relacionadas con el rechazo de ingreso en UCI asociadas con la mortalidad a seis meses se muestra en la [tabla 2](#).

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a seis meses y los distintos motivos de rechazo de ingreso en UCI.

En relación con la información proporcionada al paciente, no se observaron diferencias significativas; sin embargo, sí se objetivó que en el 86,11% ($n=31$) de los pacientes donde no se encontró desacuerdo con la familia fallecieron ($p=0,037$). Del mismo modo, en el 83,33% ($n=30$) de los pacientes donde no se encontró desacuerdo con el médico consultor fallecieron, aunque con una significación limítrofe ($p=0,057$).

Al analizar el grupo de pacientes desestimados de ingreso en UCI, observamos que en aquellos en quienes se encontró desacuerdo con el médico consultor presentaron menor probabilidad de fallecer ($OR=0,04$ [IC 95% = 0,00-0,72]).

Los médicos intensivistas son los especialistas mejor formados para abordar el soporte vital del paciente; sin embargo, el oncólogo o hematólogo habitual del paciente es quien mejor conoce la neoplasia subyacente y las opciones terapéuticas disponibles. Consideramos que la creación de equipos multidisciplinares^{4,5} en la toma de este tipo de decisiones es un punto esencial, los cuales deben aportar un conocimiento integral del paciente, realicen un balance entre beneficios y aspectos negativos derivados del ingreso en UCI, establezcan una comunicación efectiva con el paciente y la familia y aseguren una continuidad en el cuidado.

Se concluye que son necesarios futuros estudios que analicen los motivos de rechazo en UCI en esta población y analizar el grado de concordancia del médico consultor con el médico consultado.

Financiación

No se ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

- Carmona-Bayonas A, Gordo F, Beato C, Castaño Pérez J, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Intensive care in cancer patients in the age of immunotherapy and molecular therapies: Commitment of the SEOM-SEMICYUC. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018;42:363–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.008>.
- Gordo F, Molina R. Evolution to the early detection of severity. Where are we going? *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018;42:47–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.06.008>.
- Escudero-Acha P, Leizaola O, Lázaro N, Cordero M, Cossío AM, Ballesteros D, et al. ADENI-UCI Study: Analysis of non-income decisions in ICU as a measure of limitation of life support treatments. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;46:192–200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.11.003>.
- García-de-Lorenzo A, Jiménez V, Feliu J, Asensio MJ, Civantos B, Añón JM. Multidisciplinary rounds in oncology and hematology: Are they superior to rapid

response teams? *Med Intensiva* (Engl Ed). 2021;45:127–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.01.011>.

5. Civantos B, Añón JM, Yus S, Asensio MJ, García-de-Lorenzo A. Outcomes of hospitalized hematologic oncology patients receiving rapid response system activation for acute deterioration: another time, another way. *Crit Care*. 2019;23:419, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2714-0>.

Elena Cuenca Fito^{a,*}, Alejandro González Castro^b
e Inés Gómez Acebo^c

^a *Servicio Medicina Intensiva, Hospital de Ourense, Ourense, España*

^b *Servicio Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España*

^c *Departamento Ciencias médicas y quirúrgicas de la Universidad de Cantabria, Santander, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecuencafito@gmail.com
(E. Cuenca Fito).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2024.05.005>

0210-5691/ © 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Meropenem for the management of valproic acid intoxication: a case report and a review of the literature



Uso de meropenem para el manejo de la intoxicación por valproico: descripción de un caso y revisión de la literatura

Valproic acid is a broad-spectrum antiepileptic drug used in the treatment of epilepsy and commonly used in other conditions such as bipolar disorder, schizophrenia and migraine.

Valproic acid intoxication is associated with remarkable morbidity and potential life-threatening complications. Current management options for valproate toxicity are limited and often associated with challenges such as delayed elimination and increased half-life.

We describe the case of a patient in which we used meropenem as an adjunct therapy in the management of valproic acid toxicity.

In April 2023, a 59-year-old woman, with a medical history of Schizoaffective disorder and a previous suicide attempt through intentional overdose in 2004, was found by her family at home with low level of consciousness following a drug overdose. The time of ingestion was unknown.

She presented to the emergency department with a persistently low Glasgow Coma Scale of 4/15, miotic pupils, tachycardia and difficulty of breathing. The patient was administered 50 mg of activated charcoal via nasogastric tube, 0.4 mg of naloxone, and 1 mg of flumazenil. However, there was a minimal response to the latter, characterized by a flexor response of the limbs and the emission of guttural sounds upon painful stimulation. A flumazenil 0.4 mg/h continuous infusion was initiated but the Glasgow Coma Scale did not improve, leading to her prompt intubation for airway protection. She was then transferred to the Intensive Care Unit while remaining hemodynamically stable and sedated.

The initial laboratory tests showed an increased anion gap metabolic acidosis, with lactic acid concentration of 3.4 mmol/L, pH 7.33, ammonia concentration of 315.55 µg mol/L, valproic acid concentration of 503.06 µg/mL (normal range 50–100 µg/mL) and an olanzapine concentration of 175 ng/mL (normal range 20–80 ng/mL). Benzodiazepines were also detected in the

urine. The patient was administered levocarnitine to prevent and reverse valproate-related metabolic disorders. A 12-lead electrocardiogram revealed an initial QTc of 464 msec, a chest X-ray indicated no signs of aspiration pneumonia. However, it was decided to begin empiric antibiotic therapy with amoxicillin/clavulanic acid.

The patient's valproic acid concentrations subsequently decreased to 296.85 µg/mL and 282.06 µg/mL at 2 and 10 h after admission, respectively. We calculated the individual pharmacokinetics parameters using the Bayesian forecasting model that contains a population model (14–70 years) of valproic acid (Abbottbase pharmacokinetic system PKS®, Abbott Laboratories, PKS, Chicago, IL, USA). The maximum serum concentrations of valproic acid allowed in this model were 250.00 µg/mL. Accepting this adjustment, the predicted valproate serum concentrations in our patient at 36 h of admission were still above the normal range (118.15 µg/mL).

After that, it was decided to prescribe a single dose of 1 g of meropenem. Following meropenem administration, 15 h later (36 h after admission), serum valproic acid concentrations declined to 13.9 µg/mL, below subtherapeutic concentrations. Her ammonia concentration reached normal range and the patient showed increased alertness and started responding to commands. The patient was transferred out of the Intensive Care Unit on the 3rd day of hospitalization and ultimately discharged to inpatient psychiatry.

Valproic acid exhibits a complex nonlinear pharmacokinetic profile and is highly bound to albumin. The unbound fraction of valproic acid in the serum varies between 6% and 10%. However, this percentage is influenced by factors such as serum albumin concentration, serum VPA concentration, age, and the presence of end-organ failure. Therefore, relying solely on the total serum concentration of valproic acid can sometimes be misleading.¹

The pharmacological mechanisms underlying the interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics, such as meropenem, are complex and not well defined. Evidence suggests that carbapenems may influence valproic acid absorption, distribution, and metabolism, leading to a rapid and pronounced reduction in serum valproate concentrations, and increasing the risk of seizures in epileptic patients.² Because of this interaction, it is generally recommended to avoid the use of these two medications