

produciendo destrucción de la pared del vaso, ocasionando trombosis, estenosis y oclusión¹⁻⁴.

Clínicamente, se suele manifestar con hemiplejía debido a la lesión de los ganglios basales, que se produce por la afectación de las arterias lenticuloestriadas, ramas del segmento proximal de la ACM. La parálisis facial y las alteraciones del movimiento pueden ser otros síntomas de presentación menos frecuentes^{1,2,5}.

La afectación suele ser unilateral, con mayor afección del hemisferio derecho, aunque puede ser bilateral y puede haber deterioro de otros territorios vasculares, como el de la arteria cerebral anterior, la arteria cerebral posterior y el segmento distal de la arteria carótida interna⁴.

La invasión del VVZ puede causar estenosis estable o progresiva en las arterias cerebrales con cambios isquémicos crónicos en el parénquima cerebral y desarrollo de circulación colateral, aunque la mayoría de los pacientes evolucionan favorablemente¹.

Dada la escasa frecuencia de casos y la falta de ensayos clínicos realizados en niños, no hay protocolos terapéuticos establecidos. Como en la patogenia intervienen mecanismos infecciosos, inflamatorios y trombóticos, las líneas de tratamiento incluyen fármacos antivirales (como el aciclovir), antiinflamatorios y antitrombóticos. El fármaco que más se emplea es el ácido acetilsalicílico, y la evolución es favorable en la mayoría de los casos, aunque se recomienda individualizar el tratamiento en cada caso^{1,6}.

En resumen, se debe tener en cuenta el ictus secundario a la infección por VVZ en niños sanos que hayan presentado varicela en los 12 meses previos y que en las pruebas de neuroimagen tengan infarto en los ganglios basales y estenosis del segmento proximal de la ACM. En todos los casos deben excluirse otros factores de riesgo, como las alteraciones protrombóticas y enfermedad cardíaca.

doi:10.1016/j.anpedi.2008.08.018

Bibliografía

1. Miravet E, Danchaivijitr N, Basu H, Saunders DE, Ganesan V. Clinical and radiological features of childhood cerebral infarction following varicella zoster virus infection. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:417-22.
2. Moriuchi H, Rodríguez W. Role of varicella-zoster virus in stroke syndromes. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:648-53.
3. Baskin HJ, Hedlund G. Neuroimaging of herpesvirus infections in children. *Pediatr Radiol.* 2007;37:949-63.
4. Ueno M, Oka A, Koeda T, Okamoto R, Takeshita K. Unilateral occlusion of the middle cerebral artery after varicella-zoster virus infection. *Brain Dev.* 2002;24:106-8.
5. Häusler MG, Ramaekers V, Reul J, Meilicke R, Heimann G. Early and late onset manifestations of cerebral vasculitis related to varicella zoster. *Neuropediatrics.* 1998;29:202-7.
6. Losurdo G, Giacchino R, Castagnola E, Gattorno M, Coatabel S, Rossi A, et al. Cerebrovascular disease and varicella in children. *Brain Dev.* 2006;28:366-70.

E. Reguero Llorente^{a,*}, J.L. López Martínez^a,
D. Conejo Moreno^b y L.M. Castaño Martín^a

^aServicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Burgos. Burgos. España

^bServicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Burgos. Burgos. España

*Autor de correspondencia.

Correo electrónico: etrechuelo@yahoo.es

(E. Reguero Llorente)

Meropenem y ácido valproico: una interacción a recordar

Meropenem and valproic acid. An interaction to remember

Sr. Editor:

La utilización conjunta de meropenem —u otros antibióticos de la familia de los carbapenemes— y de ácido valproico no es una situación infrecuente en las unidades de cuidados intensivos donde a menudo pacientes con afección neurológica de base presentan infecciones respiratorias o sepsis que no responden a otros antibióticos. Aunque la interacción entre meropenem y ácido valproico se ha comunicado en numerosas ocasiones en los últimos años¹⁻¹³, consideramos que aún no está suficientemente explicada en el prospecto o la ficha técnica de ambos productos¹⁴⁻¹⁶ —únicamente en la ficha técnica del valproico se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas en caso de utilización conjunta— y aún no es suficientemente conocida por los médicos pediatras, lo que puede ocasionar importantes

descompensaciones de la enfermedad epiléptica de los pacientes, incluso en forma de status con riesgo vital, por lo que estimamos necesario recordarla.

Comunicamos el caso de una lactante de 2 meses de vida ingresada en la unidad de cuidados intensivos pediátricos afecta de encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal severa con tetraparesia espástica, retraso del desarrollo severo y epilepsia de inicio precoz en la época neonatal con espasmos y crisis parciales y trazado electroencefalográfico de tipo *burst-suppression* que había costado mucho llegar a controlar parcialmente. Para ello había precisado tratamiento con fenobarbital, diazepam y ácido valproico con dificultad para mantener valores estables de este último dadas las interacciones con otros fármacos. Finalmente, se logró un control casi completo de sus crisis con una mejoría notable de su trazado electroencefalográfico con monoterapia con valproico a 50 mg/kg/día vía oral, con lo que se consiguió unas concentraciones plasmáticas de 47 µg/ml. Con motivo de una infección respiratoria nosocomial fue necesario recurrir al tratamiento antibiótico con meropenem; 48 horas después de iniciado dicho tratamiento se observó la reaparición de las crisis y una caída del valproico plasmático a valores de 0,7 µg/ml. Dada la imposibilidad de cambiar

el tratamiento antibiótico, se sustituyó el tratamiento antiepiléptico con valproico por fenobarbital, con lo que se consiguió en unos días el control parcial de las crisis.

La utilización conjunta de meropenem y valproico puede causar una rápida caída, en las primeras 24-48 h, del valproico plasmático a cifras muy bajas o indetectables seguida, en caso de retirada del meropenem, de recuperación de los valores plasmáticos terapéuticos de valproico en un tiempo variable que puede extenderse hasta 3 semanas^{3,4}. El mecanismo de esta interacción no es bien conocido, aunque diferentes trabajos con animales apuntan a que podría ocurrir a diferentes niveles¹⁷⁻¹⁹. En el intestino, la absorción del valproico podría verse inhibida por la inhibición del transportador intestinal, pero también por defecto de la betaglucuronidasa normalmente proporcionada por bacterias entéricas eliminadas por el antibiótico, con la consiguiente disminución del valproico procedente de la hidrólisis del conjugado valproico-glucurónico en la circulación enterohepática. A nivel hepático, se postula tres diferentes mecanismos. En primer lugar, el carbapenem produciría la disminución del ácido uridindifosfato-glucurodinámico (UDPGA), cofactor necesario para la glucuronidación del valproico 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 valproico de los eritrocitos al plasma. A nivel renal, por último, la excreción estaría acrecentada por aumento del valproico-glucurónico.

Es importante que los médicos pediatras, y especialmente aquellos a cargo de una unidad de cuidados intensivos, conozcan esta interacción, ya que actualmente la mayoría de los autores no estiman suficiente la monitorización de las concentraciones plasmáticas de valproico, sino que aconsejan evitar el uso simultáneo de ambos fármacos y recomiendan si es posible, recurrir a otros antibióticos para el tratamiento de las infecciones en pacientes con crisis epilépticas en tratamiento con valproico con buen control o, si esto no es posible, programar adecuadamente el cambio a otro tratamiento anticonvulsivo.

Bibliografía

1. Eimil-Ortiz M, Aguirre-Mollehuanca D, Sierra-Limpo A, Fontán-Tirado C, Villar-Villar ME. Meropenem and valproic acid: a dangerous combination. *Rev Neurol*. 2008;46:124-5.
2. Lee SG, Kim JH, Joo JY, Kwon OH. Seven cases of decreased serum valproic acid concentration during concomitant use of carbapenem antibiotics. *Korean J Lab Med*. 2007;27:338-43.
3. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1130-6.
4. Spriet I, Meersseman W, De Troy E, Wilmer A, Casteels M, Willems L. Meropenem-valproic acid interaction in patients with cefepime-associated status epilepticus. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:54-8.
5. Fudio S, Carcas A, Piñana E, Ortega R. Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:393-6.
6. Sala Piñol F, Padullés Zamora N, Hidalgo Albert E, Clemente Bautista S, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, et al. [Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem]. *Ann Pediatr (Barc)*. 2006;64:93-5.
7. Clause D, Declaire PY, Vanbinst R, Soyer A, Hantson P. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *Intensive Care Med*. 2005;31:1293-4.
8. Santucci M, Parmeggianni A, Riva R. Seizure worsening caused by decreased serum valproate during meropenem therapy. *J Child Neurol*. 2005;20:456-7.
9. Coves-Orts FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Murcia-López A, Palacios Ortega F. Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *Ann Pharmacother*. 2005;39:533-7.
10. Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatr Neurol*. 2004;31:232-4.
11. Pérez Plasencia A, Soy D, Nicolás JM. [Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem]. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:38-9.
12. De Turck BJ, Diltoer MW, Cornelis PJ, Maes V, Spapen HD, Camu F, et al. Lowering of plasma valproic acid concentrations during therapy with meropenem and amikacin. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42:563-4.
13. Nagai K, Shimizu T, Togo A, Takeya M, Yokomizo Y, Sakata Y, et al. Decrease in serum levels of valproic acid during treatment with a new carbapenem, panipipem/betamipron. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39:295-6.
14. Ficha técnica de meropenem [citado 1 Jul 2008]. Disponible en: http://www.astrazeneca.es/_mshost318671/content/legacy-site-content/resources/sites/128/imagebank/typearticleparam511820/meronem.pdf.
15. Ficha técnica del ácido valproico [citado 1 Jul 2008]. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60350&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
16. Prospecto del ácido valproico [citado 1 Jul 2008]. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60350&formato=pdf&formulario=PROSPECTOS>.
17. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev*. 2007;39:647-57.
18. Nakajima Y, Mizobuchi M, Nakamura M, Takagi H, Inagaki H, Kominami G, et al. Mechanism of the drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics in monkeys and rats. *Drug Metab Dispos*. 2004;32:1383-91.
19. 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.

V. San Antonio Arce^{a,*} y B. Joyanes Abancens^b

^aUnidad de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España

^bUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msanantonio.hcsc@salud.madrid.org
(V. San Antonio Arce)