

A propósito de un caso

Encefalopatía hiperamoniémica secundaria a ácido valproico, reporte de dos casos.

El que sabe lo que busca, entiende lo que encuentra

Hyperammonemic encephalopathy due to valproic acid, report of two cases. The one who knows what they seek, understands what they find

Florencia Beatriz Marin^a, Agustina Guarnaccia^b

Resumen

La encefalopatía hiperamoniémica secundaria a ácido valproico (AV) suele presentarse en pacientes sin patología hepática previa, siendo un cuadro poco frecuente pero potencialmente fatal. Debido a que el AV es un fármaco ampliamente utilizado en pacientes pediátricos, es fundamental el conocimiento de esta entidad. Una vez arribado al diagnóstico, esta patología cuenta con un tratamiento específico, el cual instaurado de manera precoz resuelve el cuadro clínico minimizando la posibilidad de secuelas. Se describen dos pacientes de sexo femenino, de 12 y 15 años, en tratamiento prolongado con ácido valproico por epilepsia, que presentaron encefalopatía hiperamoniémica.

Palabras clave: ácido valproico, hiperamoniemia, encefalopatía

Summary

Hyperammonemic encephalopathy secondary to valproic acid (VA) typically occurs in patients without prior liver pathology, being a rare but potentially fatal condition. Given that VA is widely used in pediatric patients, knowledge of this entity is crucial. Once diagnosed, this condition has a specific treatment, which when initiated early resolves the clinical picture without leaving sequelae. We describe two female patients, aged 12 and 15 years, on prolonged treatment with valproic acid for epilepsy, who presented with hyperammonemic encephalopathy.

Key words: valproic acid, hyperammonemia, encephalopathy

Introducción

El nitrógeno es un componente fundamental para la estructura y el funcionamiento de los organismos vivos, su ingreso al cuerpo humano ocurre primordialmente mediante la ingesta de proteínas en la dieta. Aunque despliega un papel crucial en diversas funciones fisiológicas, un exceso de nitrógeno conduce a su metabolización en forma de amonio. Este proceso demanda una rápida eliminación para evitar complicaciones, la cual se lleva a cabo a través del ciclo de la urea, constituyendo esta vía el principal mecanismo metabólico para la regulación del nitrógeno. De este modo, el excedente acumulado en forma de amoniaco puede ser excretado como residuo por los riñones, tras ser convertido en el hígado en urea, una molécula hidrosoluble y no tóxica.

El ciclo de la urea se produce exclusivamente en el hígado (figura 1) y requiere de la

a. Médica Pediatra. Residente de primer año de Toxicología, HNRG.

b. Médica Pediatra. Carrera de médico especialista en Toxicología, UBA

Correspondencia: florenmarin93@gmail.com, guarnacciaagustina@gmail.com

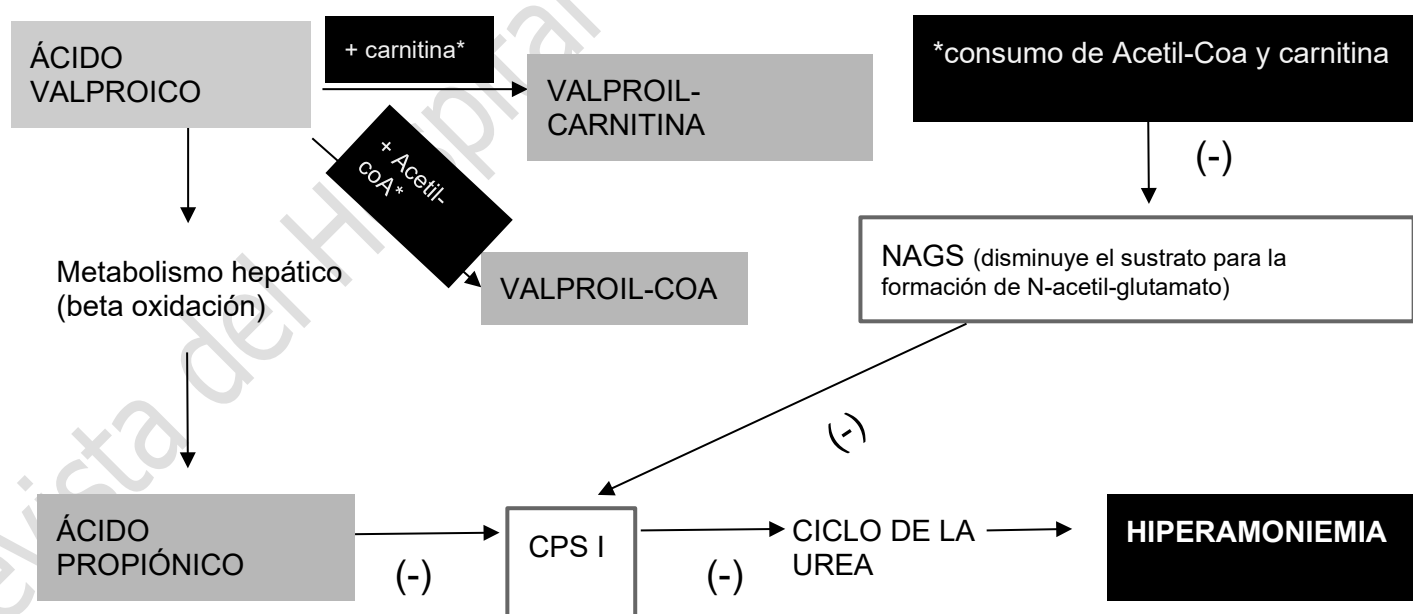
Conflicto de interés: ninguno que declarar

acción de cinco enzimas clave: la carbamoil fosfato sintetasa I (CPS I), ornitina transcarbamoilasa (OTC), argininosuccinato sintetasa (ASS I), argininosuccinato liasa (ASL) y arginasa I (ARG I).¹ Una enzima adicional, la N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), es crítica ya que proporciona a la CPS I su activador alostérico esencial, el N-acetilglutamato (NAG).²

La metabolización del ácido valproico (AV) es principalmente a nivel hepático por glucuronidación, β -oxidación y ω -oxidación,³ los niños menores de 2 años y pacientes con enfermedades mitocondriales, tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad fatal⁴ por lo que en el caso de utilizarse en esta población es de buena práctica realizar monitoreo estricto de la función hepática previa y durante el tratamiento.

El mecanismo por el cual se produce la hiperamonemia en ausencia de disfunción hepática con el uso del AV no está aclarado totalmente, pero se cree que podrían intervenir dos vías de metabolización en donde la levocarnitina tiene un papel fundamental. La primera podría tratarse del aumento de amonio producido por el riñón: el AV estimula la glutaminasa renal que hidroliza la glutamina en glutamato y amonio, aumentando los niveles plasmáticos del mismo. En cuanto a la segunda y principal vía de metabolización se han postulado tres hipótesis que explicarían la hiperamonemia por la utilización de AV (figura 1):⁵

Figura 1. Mecanismo de hiperamonemia por AV



Fuente: Elaboración propia. CPS I (carbamoil fosfato sintetasa I), NAGS (N-acetil-glutamato sintetasa).

a. Médica Pediatra. Residente de primer año de Toxicología, HNRG.

b. Médica Pediatra. Carrera de médico especialista en Toxicología, UBA

Correspondencia: florenmarin93@gmail.com, guarnacciaagustina@gmail.com

Conflicto de interés: ninguno que declarar

- El AV y sus metabolitos pueden inducir una disminución de carnitina y en última instancia, reducir la biodisponibilidad de acetil-CoA. Siendo este último, sustrato esencial para la producción de energía y para la actividad de la NAGS.
- Efecto indirecto sobre CPS I, concretamente por una interferencia del fármaco con la síntesis de N-acetilglutamato (NAG), el activador esencial de esta enzima.
- Inhibición directa de la enzima carbamoil fosfato sintasa I (CPS I) del ciclo de la urea mitocondrial por acción directa del fármaco o sus metabolitos.

En cuanto a la fisiopatogenia, la hiperamoniemia produce encefalopatía por inhibición de la recaptación del glutamato por parte de los astrocitos. Dentro de los mismos, el exceso de la glutamina incrementa la osmolaridad intracelular promoviendo el influjo o flujo de agua y edema con el potencial riesgo de hipertensión endocraneana.⁶

En general se define hiperamoniemia según los siguientes valores (teniendo en cuenta variabilidad según el método utilizado por el laboratorio):

- Niveles en plasma > 170 µg/dl durante el periodo neonatal.
- Niveles en plasma > 85 µg/dl a partir del mes de vida y hasta la vida adulta.²

La clínica variará según el grado de hiperamoniemia y el grupo etario (Tabla 1):

Tabla 1. Grados de hiperamonemia según valores de laboratorio y su correlación clínica.

Estadio	Niveles de amonio (µg/dl)	Síntomas clínicos esperables
I Leve	85-250	Irritabilidad, rechazo al alimento, vómitos, cefalea leve, discreta ataxia.
II Moderado	250-600	Glasgow 7-11 Vómitos, hiperventilación, hipotonía, cefalea, letargia, pupilas medias hiporreactivas, convulsiones
III Grave	600-1200	Glasgow 4-7 Hipotonía, midriasis, movimientos de decorticación
IV Muy grave	>1200	Glasgow 3 Apnea, midriasis sin respuesta a la luz, flexión de decorticación, extensión de descerebración

Fuente: Modificado de Eiroa H, et al.²

a. Médica Pediatra. Residente de primer año de Toxicología, HNRG.

b. Médica Pediatra. Carrera de médico especialista en Toxicología, UBA

Correspondencia: florenmarin93@gmail.com, guarnacciaagustina@gmail.com

Conflicto de interés: ninguno que declarar

El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco y la reposición de levocarnitina. En pacientes sintomáticos, debido a su baja biodisponibilidad, se prefiere la administración por vía endovenosa con una dosis carga de 100 mg/kg (máximo 6 gr) seguida de 15 mg/kg en 10-30 minutos cada 4 h hasta la mejoría clínica. En pacientes asintomáticos, podría administrarse por vía oral.³

Descripción de los casos clínicos

Caso 1:

Paciente de 15 años con diagnóstico de déficit intelectual, crisis psicógenas y epilepsia, tratada desde los 5 años con ácido valproico a razón de 30 mg/kg/día, consultó por vómitos de 48 h de evolución y aumento de los episodios de ausencia. Permaneció afebril en todo momento. Según referencia materna, tres meses antes de la consulta, advirtió un deterioro en el estado basal de la paciente, marcado por un aumento en los episodios de ausencia. En consecuencia, se aumentó la dosis de AV. Tras este ajuste, la paciente presentó cefalea, irritabilidad y agresividad, lo que llevó a agregar risperidona 2 mg/día al régimen de tratamiento. Fue evaluada previamente en otra institución, por vómitos y crisis de ausencia, en donde se realizó tomografía de sistema nervioso central (TC SNC) sin hallazgos de relevancia. Allí indicaron fenitoína y metoclopramida y con mejoría parcial de los síntomas, otorgaron el alta.

Por persistir con la signo-sintomatología, consultó en nuestra institución 48 horas después. Se realizó laboratorio con hemograma, glucemia, función renal, hepatograma, ionograma y estado ácido base dentro de límites normales, ácido valproico en sangre dentro del rango terapéutico: 79 mg/L (valor de referencia: 50-100 mg/L) y amonio de 367 ug/dl (valor de referencia: 18-87 ug/dl). Se diagnosticó encefalopatía con hiperamonemia y se decide su internación. Se colocó plan de hidratación parenteral e inició tratamiento con benzoato de sodio con descenso del amonio (69 ug/dl) a las 24 h. Evolucionó con escasa mejoría, continuando con náuseas y leve tendencia al sueño. Luego de 48 h de tratamiento, por persistencia de los síntomas se repitió laboratorio constatando amonio nuevamente elevado (123 ug/dl) por lo que se suspendió ácido valproico y se consultó con la Unidad de Toxicología. Por sospecha de hiperamonemia secundaria a AV, se indicó levo-carnitina endovenosa. Luego de 48 horas de tratamiento, la paciente mostró mejoría clínica, resolución de los síntomas y una tendencia descendente en los niveles de amonio. Debido a esta reacción

a. Médica Pediatra. Residente de primer año de Toxicología, HNRG.

b. Médica Pediatra. Carrera de médico especialista en Toxicología, UBA

adversa grave, se indicó tratamiento anticonvulsivante con lamotrigina.

Caso 2:

Paciente de 12 años con crisis de ausencia tratada desde los 2 años de vida con clobazam y ácido valproico, consultó por alteración de la marcha, cuadro confusional, bradipsiquia y vómitos. Permaneció afebril en toda la evolución. Como antecedente cercano, se destacó que, en la semana previa, su neurólogo de cabecera realizó un ajuste de dosis según el peso actualizado al momento de la consulta (aumento de un 25% de la dosis de ácido valproico = 20 mg/kg/día). A su ingreso por guardia, se encontraba en buen estado general, hemodinámicamente compensada, desorientada, con discurso incoherente, atáxica y nauseosa con pupilas isocóricas y reactivas. No se observaron signos de extrapiramidalismo. Por sospecha de hiperamonemia secundaria a AV, se suspendió dicha medicación, inició plan de hidratación y se realizó laboratorio que resultó dentro de límites normales, a excepción de amonio con valor de 238 ug/dl. Por dificultades técnicas no se realizó dosaje de AV en ese momento. Se instauró el tratamiento específico con levocarnitina endovenosa: dosis carga 50 mg/kg, seguida de 15mg/kg cada 4 h hasta la mejoría clínica y de laboratorio, con descenso de los valores de amonio al rango normal en 48 h (72 mcg/dl). Continuó el tratamiento con clobazam únicamente y de forma ambulatoria se realizó electroencefalograma con trazado de sueño organizado, sin focos ni paroxismos.

Discusión

El AV es un anticonvulsivante ampliamente utilizado en pacientes pediátricos para crisis tanto simples como complejas; también para episodios de ausencia y en la actualidad hay un aumento exponencial en su uso fuera de indicación de ficha técnica ("off-label") para patologías de salud mental. Además en adultos se ha empleado como tratamiento profiláctico para migraña y episodios de manía en pacientes con trastorno bipolar.³

La encefalopatía hiperamoniémica secundaria al uso de AV es una urgencia médica y una entidad poco frecuente. Debido a este último punto, la baja sospecha genera retrasos en el diagnóstico y en la adecuada terapéutica. Suele presentarse en ausencia de alteraciones hepáticas previas, no induce aumento de transaminasas, es independiente de la dosis y de los valores en plasma de la droga.³ Las manifestaciones clínicas de la hiperamoniemia producen signos y síntomas heterogéneos. En todas las edades, es común la pérdida del apetito y los

a. Médica Pediatra. Residente de primer año de Toxicología, HNRG.

b. Médica Pediatra. Carrera de médico especialista en Toxicología, UBA

vómitos, pero en adolescentes y adultos predominan la encefalopatía, las alucinaciones, los síntomas psiquiátricos o signos como temblor y convulsiones.^{5,7} Los cambios en el comportamiento pueden ser confundidos con estados postictales, disturbios psiquiátricos o estatus epiléptico no convulsivo. Además se ha descrito el incremento de la frecuencia de convulsiones. Consideramos que, en el primer caso, los síntomas secundarios a la encefalopatía fueron interpretados como de índole psiquiátrica y tal vez no hubiera sido necesario la adición de risperidona al tratamiento. La evolución de la afectación del sistema nervioso central (SNC) depende de diversos factores, como la causa subyacente, el nivel de hiperamonemia y la edad del paciente y puede abarcar desde una recuperación total hasta la presencia de importantes déficits neurológicos residuales y deterioro cognitivo.⁶

Una de las causas más frecuentes de hiperamonemia, es el error en la toma de la muestra, ya que aumenta después de su recolección por la liberación de amonio de los eritrocitos y la desaminación de los aminoácidos plasmáticos. Una extracción dificultosa o la demora en el procesamiento de la muestra suele producir resultados falsamente elevados.⁸ Recordemos la importancia de obtener y conservar en la urgencia, muestras críticas para realizar diagnósticos diferenciales ante un paciente con deterioro agudo del sensorio. Existen diversos factores de riesgo asociados con la hiperamonemia secundaria a la administración de AV. Entre ellos, el más documentado es el uso simultáneo de múltiples fármacos anticonvulsivantes, como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina o topiramato.⁴ Otros factores incluyen dietas hiperproteicas o estados hipercatabólicos, los cuales también pueden aumentar la producción de amonio.⁹ Además, se han identificado trastornos metabólicos como el déficit de carnitina y deficiencias enzimáticas congénitas del ciclo de la urea como posibles contribuyentes. En relación con estos últimos, aunque aproximadamente el 50% de los casos se manifiestan durante el periodo neonatal, los restantes pueden presentarse en la infancia o, incluso, existen informes de casos de inicio tardío en la adultez.^{10,11} Por lo tanto, es crucial considerar estos factores en un paciente con hiperamonemia que esté recibiendo tratamiento con AV.

No hay datos nacionales sobre la incidencia de esta patología y a nivel internacional las publicaciones son escasas. Según la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (Viggiaccess) hay 1733 reportes de hiperamonemia y 1033 de encefalopatía relacionadas a AV.¹²

a. Médica Pediatra. Residente de primer año de Toxicología, HNRG.

b. Médica Pediatra. Carrera de médico especialista en Toxicología, UBA

Correspondencia: florenmarin93@gmail.com, guarnacciaagustina@gmail.com

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Se han documentado casos de hiperamonemia inducida por AV en la literatura médica. Un estudio realizado en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos ha observado una evolución clínica favorable en un lapso de 48 a 72 horas tras la interrupción exclusiva del fármaco, sin requerir la administración adicional de levocarnitina.¹³ La evidencia en pacientes pediátricos es aún limitada. En un estudio que incluyó pacientes de 3 a 21 años con discapacidad, se encontró una relación inversa significativa entre las concentraciones de carnitina plasmática y los niveles de amonio en sangre.¹⁴ Además, en un reporte de caso, una niña de 11 años con convulsiones complejas, que recibía tratamiento con clonazepam y etosuximida, se observó que después de algunas semanas de añadir ácido valproico al tratamiento, desarrolló una marcada hiperamonemia. Este efecto no se asoció con cambios en las transaminasas o la bilirrubina y se resolvió al suspender el fármaco.¹⁵

Considerando que esta entidad puede ser identificada rápidamente mediante un examen de laboratorio disponible en la mayoría de los hospitales, es crucial mantener una sospecha temprana para evitar tratamientos y procedimientos innecesarios, como estudios de imágenes. Una vez estabilizado el paciente e instaurado el tratamiento inicial, es aconsejable realizar evaluación por especialistas en errores congénitos del metabolismo, ya que algunos de ellos predisponen a la encefalopatía por AV y requieren un tratamiento determinado. Asimismo es aconsejable el seguimiento con laboratorio específico para su estudio y control de niveles de L- carnitina en sangre. Es notable que ambas pacientes consultaron al servicio con una diferencia de una semana, lo que permitió un diagnóstico más rápido y oportuno en el caso de la segunda paciente, gracias a la sospecha clínica precoz.

La encefalopatía hiperamoniémica secundaria al ácido valproico es un efecto adverso grave e independiente de la dosis. Ya que se trata de un fármaco ampliamente utilizado en la población pediátrica, es importante reconocerlo e indicar un tratamiento oportuno.

Bibliografía

1. Aires C, van Cruchten L, Ijst L, et al. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA. *J Hepatol.* 2011; 55(2):426-34.
2. Eiroa H, Durand C, Szlago M, et al. Manejo inicial de la hiperamonemia aguda en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202614
3. Hoffman R, Gosselin S, Nelson L, et al. Antiepileptics. En: Goldfrank's clinical manual of Toxicologic Emergencies 2nd edition. New York: 2024. Cap 21: 191-193.
4. Prospecto ácido valproico, FDA. [Consulta: 5 de diciembre de 2023]. Disponible en:

a. Médica Pediatra. Residente de primer año de Toxicología, HNRG.

b. Médica Pediatra. Carrera de médico especialista en Toxicología, UBA

Correspondencia: florenmarin93@gmail.com, guarnacciaagustina@gmail.com

Conflicto de interés: ninguno que declarar

- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/018081s065_018082s048lbl.pdf.
5. Fernández Colomer B, Rekarte García S, García López J, et al. Encefalopatía hiperamoniémica inducida por ácido valproico en un neonato. Tratamiento con ácido carglúmico. *Pediatr (Barc)* 2014; 81(4): 251-255.
 6. Camputaro LA, Bauso DJ, Gregori Sabelli RA, et al. Encefalopatía inducida por ácido valproico. *Med Intensiva* 2008; 25(1): 20-24.
 7. Shakerdi L, Ryan A. Drug-induced hyperammonemia. *J Clin Pathol* 2023; 76 (8):501-509.
 8. Maranda B, Cousineau J, Allard P, et al. False positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population. *Clin Biochem.* 2007; 40(8):531-5.
 9. Martín-del Rincón JP, Llompert-Pou J, Ferreruela M, et al. L-Carnitina en la hiperamoniemia inducida por ácido valproico. *Med Intensiva.* 2014; 38 (2): 124-125.
 10. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, et al. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 2019; 64(9):833-847.
 11. Redant S, Empain A, Mugisha A, et al. Management of late onset urea cycle disorders-a remaining challenge for the intensivist? *Ann Intensive Care.* 2021; 11(1):2.
 12. OMS/VigiAccess. Valproic acid [Consulta: 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>.
 13. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012; 34(3):290-8.
 14. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr.* 1982; 101(5):782-5.
 15. Rawat S, Borkowski WJ Jr, Swick HM. Valproic acid and secondary hyperammonemia. *Neurology.* 1981; 31(9):1173-4.

Texto recibido: 25 de mayo de 2024

Aprobado: 23 de setiembre de 2024

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Forma de citar: Marin FB, Guarnaccia A. Encefalopatía hiperamoniémica secundaria a ácido valproico, reporte de dos casos. El que sabe lo que busca, entiende lo que encuentra.

Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2024;66 (294):239-246

a. Médica Pediatra. Residente de primer año de Toxicología, HNRG.

b. Médica Pediatra. Carrera de médico especialista en Toxicología, UBA

Correspondencia: florenmarin93@gmail.com, guarnacciaagustina@gmail.com

Conflicto de interés: ninguno que declarar