

CASO CLÍNICO

Encefalopatía hiperamonémica asociada a ácido valproico. Reporte de caso y revisión de la literatura

Daniel Antonio Aguilar-Zapata,* Nancy Aguilar Olivos,* María del Carmen de la Torre Sánchez,* José Carlos Herrera-García,* Bernardo Cacho Díaz,** Octavio González-Chon***

Resumen

El ácido valproico (AVP) es un fármaco anticonvulsivante ampliamente conocido y utilizado en el tratamiento de la epilepsia, la encefalopatía hiperamonémica es un efecto adverso raro asociado provocando un cuadro de encefalopatía severa. Presentamos el caso de una mujer de 36 años de edad con antecedentes de epilepsia de difícil control tras cambio de tratamiento a AVP desarrollando encefalopatía, pruebas de funcionamiento hepático normal e hiperamonemia secundaria que respondió a la administración de L-ornitina/L-aspartato intravenoso y L-carnitina vía oral.

Palabras clave. Ácido valproico, epilepsia, encefalopatía.

Abstract

Valproic acid is a widely known anticonvulsive drug for its use in the epilepsy treatment. One of its rare adverse reactions is the hyperammonemic encephalopathy which is characterized by a severe encephalopathy. This is a case report of a 36 year old woman with history of difficult control epilepsy. After changing her usual treatment to valproic acid she developed encephalopathy, with normal liver function test, with secondary hyperammonemia with a good respond to iv L-ornithine/L-aspartate and oral L-carnitine treatment.

Key word. Valproic acid, epilepsy, encephalopathy.

INTRODUCCIÓN

El ácido valproico (AVP) es un fármaco anticonvulsivo conocido ampliamente desde 1978 en el campo de la neurología para el tratamiento de padecimientos como la epilepsia, trastornos de la personalidad, dolor tipo neuropático, algunas cefaleas vasculares y estadios avanzados de demencia.¹ AVP es bioquímicamente un ácido carboxílico de cadena ramificada y aunque usualmente es bien tolerado, asociado a sobredosis y uso indiscriminado crónico. Rara vez desarrollan encefalopatía hiperamonémica, predominante sin alteración en la pruebas de función hepática.

CASO CLÍNICO

Mujer de 36 años de edad, con antecedente de epilepsia de difícil control desde hace ocho años con múltiples tratamientos con control parcial así como Síndrome de Parry Romberg (atrofia hemifacial derecha y morfea en "coup de sabre") con tratamiento a base de deflazacort

30 mg/día; metrotexate, 5 mg/dos veces por semana; colchicina 1 mg tres veces por semana; clobazam 10 mg/día, fluoxetina 20 mg/día, difenilhidantoína y levetiracetam 2 g al día. Durante su tratamiento con difenilhidantoína se documentó exacerbación de efectos adversos como: temblor, distonía y lateropulsión, por lo que se sustituyó por ácido valproico (AVP) a dosis de 1,500 mg/día. Lo tomó por siete días y al parecer durante su administración inició con cuadro súbito de cefalea holocraneana, alteraciones de la marcha caracterizada por lateropulsión indistinta, fatiga, debilidad, bradilalia y vómito en proyección, 24 horas posteriores se agregó desorientación en tiempo y lugar, disartria, asterixis, rueda dentada, alteración del sensorio, letargo y estupor catalogando encefalopatía grado III. A su ingreso se documenta cifra sérica de amonio en 368 µg/dL (referencia 70-200 µg/dL), niveles séricos de ácido valproico en 89.8 µg/dL (rango de referencia 50-100 µg/dL), y pruebas de funcionamiento hepático dentro de rangos normales. Se suspendió anticonvulsivante, se administró hidratación intensa y L-ornitina/L-aspartato 20 g en infusión durante cuatro horas y lactulosa 13.3 g

* Departamento de Medicina Interna.

** Departamento de Neurología Clínica.

*** Dirección Académica.

vía oral. A las 24 horas se observó mejoría notable, progresión en el estado del sensorio, catalogando encefalopatía grado I, niveles séricos de amonio en 55 µg/dL, y pruebas de funcionamiento hepática normal. Durante su hospitalización se agregó L-carnitina vía oral a dosis de 1 g/dos veces al día, así como Lamotrigina 100 mg/Levetiracetam 2 g al día. Al electroencefalograma con disfunción e hipofunción cortical difusa de predominio derecho. Se egresó 72 horas después del evento con mejoría del cuadro, con pruebas de funcionamiento hepático normales y amonio sérico en 22 µg/dL (Figura 1).

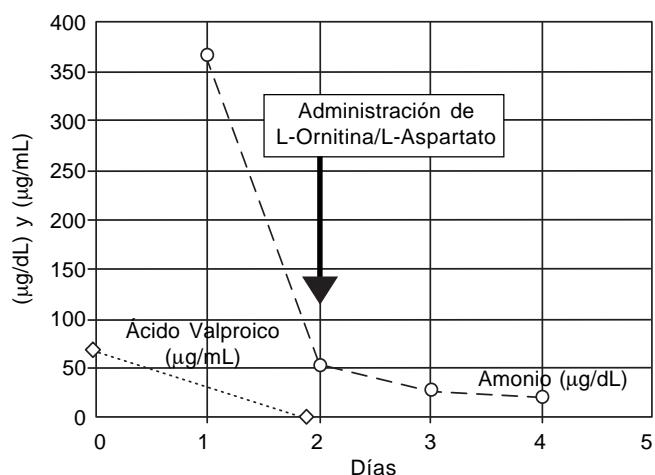


Figura 1. Evolución tras administración de L-Ornítina/L-Aspartato.

DISCUSIÓN

La encefalopatía hiperamonémica inducida por valproato (EHIV) es una entidad rara.¹ La hiperamonemia ocurre en 50% de los pacientes tratados con AVP y la mitad de estos casos se presentan asintomáticos, clínicamente presenta un cuadro similar a la encefalopatía de origen hepático en ausencia de insuficiencia hepato celular.²⁻⁴

La hiperamonemia en la intoxicación por ácido valproico se debe a una disfunción del ciclo de la urea por inhibición de la carbamil fosfato sintetasa tipo I.⁵ El metabolismo del amonio ocurre a través del ciclo de la urea. El amonio es un producto de la conversión de ácidos amino a α-cetoácidos. En el hígado, el amonio es convertido a urea, el cual es excretado a través de la orina. El AVP inhibe la actividad de la carbamoil fosfato sintetasa I, de ese modo dificulta la excreción de amonio y aumentan sus niveles plasmáticos.⁶

El AVP reduce los niveles de carnitina mediante dos métodos. Estructuralmente, el AVP es una cadena corta de ácidos grasos. La carnitina es una molécula encargada de transporte y oxidación de ácidos grasos en la mitocondria. Se cree que el AVP forma complejos con carnitina de tal forma que la excreción renal de carnitina está aumentada, ya que forman complejos AVP/carnitina y a AVP/coenzima A(CoA) produciendo dos efectos: El primero es la reducción en el metabolismo e utilización de los ácidos grasos como energía y el segundo efecto es causado por la unión AVP/CoA, para la formación de N-acetilglutama-

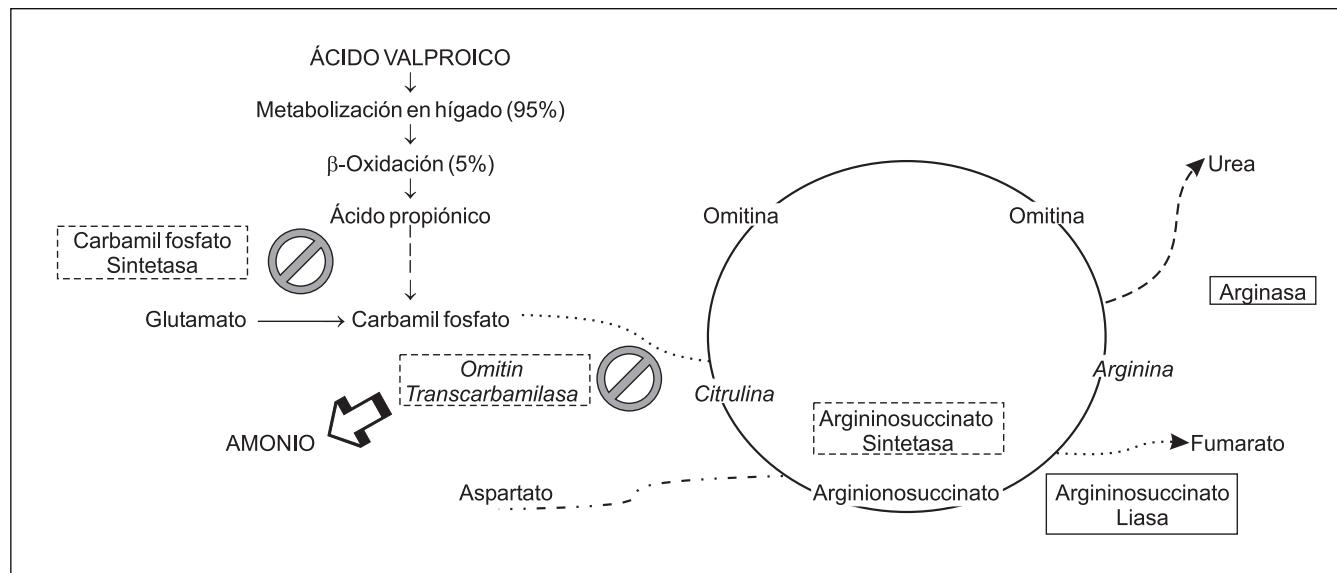


Figura 2. Acción AVP en ciclo de la urea.

to, potente activador de carbamoil fosfato sintetasa I y es una molécula crítica en la vía para la regulación del flujo de nitrógeno a través de su metabolismo⁷ (Figura 2).

El desarrollo de EHIV en pacientes tratados con AVP podría enmascarar una deficiencia de ornitina-carbamitransferasa (enzima reconocida en el ciclo de la urea), una deficiencia heterocigótica ligada al cromosoma X podría explicar otra causa de hiperamonemia, bajo los siguientes mecanismos propuestos:

- a) Incremento del transporte mitocondrial de glutamina.⁸
- b) Reducción del metabolismo del amonio por decremento de la disposición de carnitina, seguido por supresión de la β-oxidación de ácidos grasos, generalmente ocurre en pacientes que desconocen la deficiencia de esta enzima.⁹

La L-carnitina está bien descrita en el tratamiento de la EHIV, disminuyendo los niveles de amonio y mejorando la alteración del sensorio propio de la encefalopatía.¹⁰ Asimismo, L-ornitina L-aspartato sirve de activador de la carbamilfosfato sintetasa y ornitina-carbamitransferasa, aumentando la depuración de amonio de los hepatocitos vía estimulación/síntesis de glutamina.¹⁰

En el caso que presentamos, es difícil concluir verdaderamente si estamos ante un caso de déficit de carnitina o deficiencia de ornitina-carbamitransferasa, pues no contamos con la cuantificación sérica de carnitina en nuestro hospital; sin embargo, lo que podemos asegurar que mejoró clínicamente tras la administración de L-ornitin/L-aspartato y permitió su egreso sin alteraciones agregadas.¹⁰

La encefalopatía hiperamonémica es un trastorno raro asociado a la sobredosis y administración crónica del AVP, es necesario tomarlo en cuenta en los pacientes con antecedentes de epilepsia en tratamiento crónico. Es obligatorio pensar en ello como diagnóstico diferencial en especial en este grupo de pacientes tras su llegada a un servicio de Urgencias por cuadro de encefalopatía.^{10,11}

REFERENCIAS

1. Wadzinski J, Franks R, Roane D, Bayard M. Valproate-associated Hyperammonemic Encephalopathy. *J Am Board Fam Med* 2007; 20: 499-502.
2. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev* 2003; 9: 199-216.
3. Gidal BE, Inglese CM, Meyer JF, et al. Diet- and valproate-induced transient hyperammonemia: effect of L-carnitine. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 301.
4. Duarte J, Macias S, Coria F, Fernandez E, Claveria LE. Valproate-induced coma: case report and literature review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 582-83.
5. Blindauer KA, Harrington G, Morris GL, et al. Fulminant progression of demyelinating disease after valproate induced encephalopathy. *Neurology* 1998; 51: 292-5.
6. Oechsner M, Steen C, Sturenburg HJ, Kohlschutter A. Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognised ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 680-2.
7. Coude FX, Grimbier G, Parvy P, Rabier D, Petit F. Inhibition of ureagenesis by valproate in rat hepatocytes. Role of N-acetylglutamate and acetyl-CoA. *Biochem J* 1983; 216: 233-6.
8. Rumbach L, Cremel G, Marescaux C, et al. Valproate-induced hyperammonemia of renal origin: effects of valproate on glutamine transport in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 3963-7.
9. Williams CA, Tiefenbach St, McReynolds JW. Valproic acid-induced hyperammonemia in mentally retarded adults. *Neurology* 1984; 34: 550-3.
10. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982; 101(5): 782-5.
11. Gidal BE, Inglese CM, Meyer JF, et al. Diet- and valproate-induced transient hyperammonemia: effect of L-carnitine. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 301.

Correspondencia:

Daniel Antonio Aguilar-Zapata
Dirección Académica. Fundación Clínica Médica Sur,
Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra,
C.P. 14050, México, DF.
Correo electrónico: ogchon@yahoo.com.mx