

Encefalopatía inducida por ácido valproico

LUIS ALBERTO CAMPUTARO¹, DIEGO JAVIER BAUSO², ROSANA ALEJANDRA GREGORI SABELLI¹, LUIS MILTON ALEJANDRO VILLALOBOS CASTAÑEDA¹

¹Servicio de Terapia Intensiva adultos; ²Servicio de Neurología.
Hospital Italiano de Buenos Aires
Correspondencia: Luís A. Camputaro
luis.camputaro@hospitalitaliano.org.ar
TE/FAX; (5411) 4958-3458

Palabras clave

- Hiperamoniemia
- Encefalopatía
- Valproato

Key words

- elevated ammonia
- encephalopathy
- valproic acid

Resumen

El ácido valproico es una droga de creciente uso para el tratamiento de las convulsiones, desórdenes conductuales, enfermedades psiquiátricas y migrañas. Como efecto adverso poco frecuente puede desarrollar encefalopatía debido a hiperamoniemia. Esta reacción es frecuentemente observada en niños y en pacientes con factores de riesgo. Casos de encefalopatía hiperamoniémica sin disfunción hepática debido a ácido valproico se han descrito en adultos luego de tomas adecuadas o excesivas de la droga. Este trastorno es más común cuando se asocia a fenobarbital, fenitoína o carbamacepina, siendo infrecuente cuando el valproato es usado como monoterapia. Las complicaciones a nivel del SNC tiene la desventaja de no estar relacionadas con la dosis, lo que hace difícil su predicción. La naturaleza y severidad de dicha disfunción depende de la causa, el grado de hiperamoniemia, su forma de inicio y la edad del paciente. Los signos típicos son el comienzo agudo del deterioro de la conciencia con confusión y letargia.

Este es un trastorno reversible pero sin tratamiento puede ocasionar daño cerebral permanente y deterioro cognitivo severo. Por ello es necesario monitorear cercanamente el tratamiento con el anticonvulsivante y detectar individuos con alto riesgo de desarrollar coma por valproato. Hay medidas preventivas y en pacientes gravemente enfermos la terapéutica incluye depuración dialítica.

Summary

The valproic acid is a drug being increasingly used in the treatment of seizures, behavioral disorders, psychiatric diseases and migraine.

As an uncommon side effect it can develop elevated ammonia encephalopathy. This reaction is more frequently observed in children and in patients with risk factors. Even though, cases of Valproate-associated hyperammonemia encephalopathy without hepatic dysfunction have been described in adults after adequate or excessive doses of this drug. This disorder is more common when it is associated with Phenobarbital, Fenitoin or Carbamazepine and it is infrequent when valproic acid is used as a monotherapy. These CNS complications are not doses related, making its prediction more difficult. The nature and severity of the CNS dysfunction depends on the cause, the ammonia level, its onset and patient's age. The typical signs are the acute decrease of consciousness level with confusion and lethargy. This disorder is reversible but without treatment it can produce permanent cerebral injury and severe cognitive impairment. Hence it is necessary to monitor closely the treatment when this drug is used and we should detect patients that have a high risk to develop valproic acid mediated coma. There are preventive measures that can be instituted and in severely affected patients therapeutic includes hemodialysis.

Introducción

El ácido valproico es un ácido carboxílico derivativo con un amplio espectro de actividad antiepiléptica. Sus potenciales mecanismos de acción, incluyen el aumento de concentración del GABA cerebral y un bloqueo frecuencia-dependiente de los canales de sodio voltaje-dependientes. El valproato es utilizado para el tratamiento de diversas afecciones neurológicas, como la epilepsia y la migraña; y de trastornos psiquiátricos, como la enfermedad bipolar y la impulsividad. Las reacciones adversas del valproato en el SNC consisten en sedación, ataxia y temblor. El ácido valproico ejerce diversos efectos a nivel de la función hepática. Las enzimas hepáticas pueden elevarse hasta en el 40% de los pacientes tratados¹. Este aumento suele presentarse de manera asintomática durante los primeros meses de tratamiento. Una complicación infrecuente es la hepatitis fulminante, en muchos casos letal. El uso del ácido valproico también puede asociarse a pancreatitis e hiperamoniemia².

Merece especial atención la hiperamoniemia secundaria al fármaco particularmente cuando se vincula a encefalopatía. Este trastorno es más común cuando se lo utiliza asociado a otras drogas anti-convulsivantes como fenobarbital, fenitoína o carbamacepina, e infrecuente cuando el valproato es usado en monoterapia². Estas complicaciones a nivel del SNC tienen la desventaja de no estar relacionadas con la dosis, lo que hace difícil su predicción. Sin embargo es un trastorno transitorio y reversible. Se reporta el siguiente caso clínico persiguiendo los siguientes objetivos: 1. Discusión de los potenciales mecanismos por los cuales el valproato interfiere con el metabolismo del amonio. 2. Analizar las implicancias del amonio en SNC. 3. Evaluar medidas para diagnóstico precoz y detección de individuos de alto riesgo.

Reporte del caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 56 años que sufrió una hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática. La misma fue clipada en julio de 2004. Quedó medicada en forma profiláctica con difenilhidantoína (DFH) 300 mg/d. por VO. Como complicación presentó vasoespasmo en territorio de la arteria cerebral media, con hemiparesia facio-braquiocrural izquierda. Así mismo presentó un discreto deterioro en sus funciones cognitivas. Su estado clínico mejoró progresivamente a lo largo de los meses posteriores, logrando llevar una vida independiente. A los 6 meses de la cirugía, y no habiendo presentado convulsiones, la DFH fue discontinuada. Tres meses después presentó crisis parciales secundariamente gene-

ralizadas. Fue internada y recibió como tratamiento carga de DFH, quedando luego con dosis de mantenimiento. Los estudios por imágenes solo evidenciaron la secuela conocida córtico-subcortical frontotémporo-parietal derecha. En el EEG se comprobó actividad focal de onda lenta y de onda aguda sobre el hemisferio derecho a predominio de sus regiones frontotemporales. Meses después la DFH debió ser discontinuada por intolerancia (mareos, inestabilidad y sedación). Se inició ácido valproico, hasta una dosis diaria de 1200 mg, con buena respuesta clínica y sin efectos colaterales significativos, durante varios meses.

En noviembre de 2005 ingresa a nuestro hospital con un cuadro de convulsiones generalizadas subintrantes. En la guardia la paciente fue tratada con benzodiazepinas y una nueva carga de DFH. Debó ser sedada y recibir asistencia respiratoria mecánica en terapia de cuidados intensivos. Una nueva TC de encéfalo no evidenció cambios respecto a las previas. Suspendidas las drogas depresoras del sistema nervioso, la paciente no recuperó su estado de vigilia. El EEG evidenció una lentificación generalizada del trazado de base, asociada a esporádica actividad de onda aguda sobre el hemisferio derecho, sin descargas paroxísticas sostenidas (Figura 1). El ácido valproico sérico se encontraba dentro de rango terapéutico. Dado el antecedente de mala tolerancia previa, se suspendió la DFH, aunque sin lograr mejoría en el estado de conciencia de la paciente. La punción lumbar arrojó un líquido cefalorraquídeo dentro de parámetros normales. Una RMN con RMA de encéfalo no evidenció nuevas anomalías (Figura 2). Dentro de los parámetros de laboratorio se detectó amonio elevado en suero (114 ug/dl), con función hepática normal. El ácido valproico fue reemplazado por lamotrigina. A las 48 horas de suspendido el fármaco se objetivó mejoría del estatus neurológico pudiendo ser extubada sin complicaciones. El dosaje del amonio en dicho momento fue 60 ug/dl, parámetro dentro de valores normales.

Discusión

Se pueden examinar varios factores causantes o agravantes de la letargia de la paciente. El primero, la sedación farmacológica instituida al ingreso pero suspendida luego del siguiente día de internación, fue descartada debido a la falta de respuesta a los antidotos correspondientes. Nuevos eventos cerebrovasculares fueron descartados con RMN y angioresonancia de cerebro. El estado de mal eléctrico fue excluido con el seguimiento electroencefalográfico. No hubo alteraciones en el medio interno ni manifesta-



Fig. 1. EEG. Lentificación generalizada del trazado de base a predominio del hemisferio derecho, asociado a esporádica actividad de onda aguda, sin descargas epileptiformes sostenidas

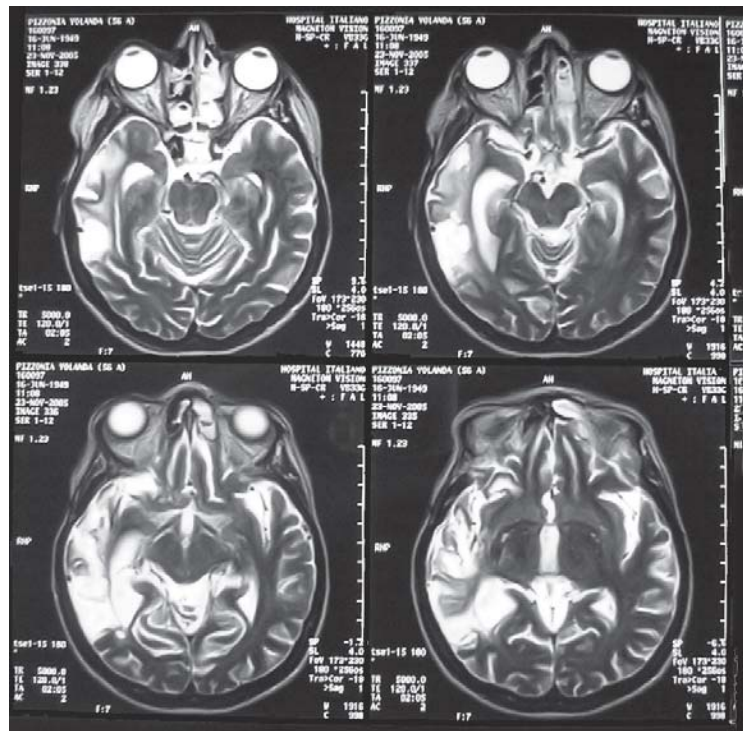


Fig. 2. RMN de encéfalo (secuencia T2) que evidencia la secuela córtico-subcortical en territorio de la arteria cerebral media derecha, sin que se aprecien nuevas lesiones en el parénquima cerebral.

ciones metabólicas significativas capaces de ocasionar la encefalopatía, a excepción del dosaje elevado de amonio en ausencia de alteración de enzimas hepáticas, secundario a la administración del ácido valproico y corroborado con la normalización de su valor una vez suspendida la droga.

A continuación se describen los posibles mecanismos causantes de la hiperamonemia.

Mecanismos de hiperamonemia inducida por Acido Valproico

Un mecanismo propuesto es la inhibición indirecta de la oxidación de ácidos grasos por un metabolito del ácido valproico lo que resulta en la inhibición de la acetilcoenzima A que disminuye la producción mitocondrial de N acetil - glutamato que se requiere como activador de la enzima carbamil fosfato sintetasa,

primera enzima del ciclo de la urea³. Por lo tanto aumenta la concentración del amonio. La deficiencia de carnitina es otra de las vías productoras de hiperamoniemia. Este aminoácido esencial tiene como principal función la de transportar los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria. Su deficiencia determina que no se utilice los ácidos grasos para producción de energía. Como las demandas de energía se mantienen constantes, hay un aumento compensatorio de la oxidación de aminoácidos, lo que deriva en mayor producción de nitrógeno.

La medición en plasma no refleja la verdadera concentración de carnitina ya que se acumula en tejidos principalmente en músculo esquelético y cardíaco³.

La deficiencia de carnitina inducida por el valproato se debe al decremento de la eficiencia reabsorptiva del aminoácido llevando al aumento de la pérdida por riñón en forma libre y como ésteres de acilcarnitina⁴.

Aproximadamente un 25% de la hiperamoniemia es debida a la estimulación de la actividad de la glutaminasa a nivel de la corteza renal⁵. Otro gran porcentaje puede producirse por la disminución de la formación de urea hepática mediante la inhibición de la enzima carbamil fosfato sintetasa I por el valproato.

Manifestaciones de la hiperamoniemia a nivel del SNC

Manifestaciones clínicas: Los signos típicos son el comienzo agudo del deterioro de la conciencia con confusión, y letargia. Signos o síntomas focales o bilaterales neurológicos e incremento de la frecuencia de convulsiones han sido descritos. Estos signos iniciales pueden progresar a ataxia, estupor o coma⁶. Los cambios en el comportamiento pueden ser confundidos con estados postictales, disturbios psiquiátricos o estatus epiléptico no convulsivo. La evolución clínica de este trastorno varía desde una recuperación completa hasta dejar severos déficits neurológicos residuales.

Los síntomas clínicos de la hiperamoniemia en general no guardan relación con los niveles plasmáticos de ácido valproico o los de amonio.

Hallazgos anatomopatológicos: La hiperamoniemia produce encefalopatía por inhibición de la recaptación del glutamato por los astrocitos. Dentro de los astrocitos el exceso de la glutamina incrementa la osmolaridad intracelular promoviendo el influxo de agua y edema con el potencial riesgo de hipertensión endocraneana^{7, 8}. Este hecho sumado a la “down regulation” de receptores para glutamato astrocitarios llevan a un déficit de la función neuronal. Por lo tanto la hiperamoniemia crónica resulta en atrofia cortical⁸.

Los hallazgos anatomopatológicos han sido demostrados como astrocitosis Alzheimer tipo II. Estos cam-

bios incluyen aumento del tamaño del núcleo y palidez del mismo, marginación de la cromatina y prominencia de nucleolos⁹. Ocurren con mayor frecuencia en la sustancia gris astrocitaria, particularmente en la corteza cerebral y en ganglios basales¹⁰. En casos severos se encontró edema cerebral asociado a incremento de la presión intracraneana y herniación uncal. Otras lesiones como atrofia cerebral, degeneración quística, agrandamiento ventricular y desmielinización tardía han sido descritas en casos de hiperamoniemia crónica¹¹.

Alteraciones en electroencefalográficas: Los cambios en el EEG consisten en enlentecimiento generalizado e incremento de descargas epileptógenas. También se han descrito ondas trifásicas y aumento de la amplitud de la actividad delta con predominio frontal seguido de normalización tras la discontinuación del fármaco⁷.

Manifestaciones en los estudios por imágenes: Los estudios por imágenes cerebrales pueden ser normales o en algunos casos mostrar cambios secundarios a edema cerebral. En las secuencias de T2 y FLAIR de la RMN este edema se puede presentar como una hiperintensidad difusa que involucra la sustancia gris y blanca cerebral¹². Estos cambios serían consecuencia del importante efecto osmótico que ejerce la acumulación de glutamina. Varían de acuerdo a la duración y nivel de hiperamoniemia, medicaciones y condiciones patológicas concomitantes.

Mediante secuencias de difusión se pudieron determinar dos tipos de edema involucrados en la encefalopatía inducida por valproato, la disminución de la captación en la corteza sugiere fuertemente la presencia de edema de origen citotóxico, mientras que el normal o el leve aumento en la captación en la sustancia blanca se relaciona con edema de tipo vaso-génico¹².

En la espectroscopía se puede detectar un decremento del mioinositol y del N-Acetilaspártato, lo que reflejaría un intento por disminuir la alteración osmótica inducida por el exceso de glutamina¹³.

El compromiso de la sustancia gris, de la sustancia blanca, o de ambas debido a la encefalopatía inducida por ácido valproico varía de acuerdo a diferentes factores como la duración y el nivel de hiperamoniemia, medicaciones asociadas y condiciones patológicas concomitantes.

El grado de deterioro en los casos crónicos, parece ser paralelo a la severidad de la atrofia cerebral. Por ello la RMN con secuencias de difusión y FLAIR es de trascendencia en el monitoreo evolutivo y en el pronóstico neurológico de este trastorno.

Medidas preventivas y detección de grupos de riesgo

La hiperamoniemia crónica y episódica puede ocasionar deterioro cognitivo y daño cerebral. Existen

determinados grupos de riesgo para los cuales no debe prescribirse ácido valproico o si se administra debe realizarse con suma precaución². Estos grupos son:

1. Paciente con historia de encefalopatía o coma no explicado, retardo mental, antecedentes de hiperamoniemia.
2. Sintomatología de defectos del ciclo de la urea.
3. Episodios de vómitos y letargia, irritabilidad extrema, ataxia.
4. Historia familiar de defectos enzimáticos del ciclo de la urea¹⁴.

Entre los factores de riesgo adicionales para desarrollar encefalopatía por ácido valproico se incluyen los siguientes:

1. Pacientes pediátricos (debido al bajo nivel de la enzima necesaria para la síntesis de L-Carnitina en niños).
2. Deficiencia primaria de Carnitina.
3. Vegetarianos.
4. Pacientes con nutrición parenteral.
5. Individuos con alta ingesta de dieta proteica.
6. Estados catabólicos como la infección, trauma, embarazo y enfermedad hepática concomitante.

Tratamiento

Luego del diagnóstico de hiperamoniemia la decisión de la terapéutica debe basarse en los niveles séricos del mismo, edad del paciente, curso clínico y cualquier información adicional que sugiere un desorden hereditario metabólico como causante¹⁴.

Las principales medidas terapéuticas incluyen:

1. Restricción de la ingesta proteica.
2. Administrar los sustratos que están en déficit en el ciclo de la urea como consecuencia de defecto enzimático.
3. Administrar compuestos que remuevan el amonio por vías alternativas.
4. Lactulosa^{9, 14}.

De todas maneras cuando existe una afección grave estas medidas no resultan adecuadas, por lo que debe implementarse tratamiento dialítico. La diálisis ha demostrado disminuir de forma rápida y eficaz los niveles de amonio.

Conclusión

Los pacientes que reciben ácido valproico pueden padecer síntomas leves o marcados de encefalopatía que pueden progresar al estupor o coma.

Debido a que la encefalopatía por ácido valproico puede ser de difícil diagnóstico su sospecha debe estar presente ya que puede desarrollarse en pacientes con adecuada tolerancia previa a la droga y con niveles terapéuticos séricos, pero en mayor frecuencia cuando se asocia a otros anticonvulsivantes. La medición del amonio sérico es de notable ayuda en el diagnóstico de la encefalopatía por ácido valproico.

Bibliografía

1. McNamara JO. Fármacos eficaces en el tratamiento de las epilepsias. Hardman J, Limbird L, Goodman Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: Mc Graw Hill; 2000. p. 529-57.
2. McCall M, Bourgeois JA. Valproic acid-induced hyperammonemia: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (5): 521-6.
3. Vossler DG, Wilensky AJ, Cawthon DF, Kraemer DL, Ojemann LM, Caylor LM, Morgan JD. Serum and CSF glutamine levels in valproate - related hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsia* 2002; 43: 154-9.
4. Schwarz S, Geogiadis D, Schwab S, Gehlen F, Mayatepek E, Zoubaa S. Fulminant progression of hyperammonaemic encephalopathy after treatment with valproate in a patient with ureterosigmoidostomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 90-1.
5. Kimmel Ryan J, Irwin Scott A, Meyer Jonathan M. Valproic acid - associated hyperammonemic encephalopathy a case report from the psychiatry setting. *International Clinical Psychopharmacology* 2005; 20: 57-8.
6. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate - induced hyperammonemic encephalopathy. *Metabolic Brain Dis* 2002; 17: 367-73.
7. Kifune A, Kubota F, Shibata N. Valproic acid induced hyperammonemic encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsia* 2000; 41: 909-12.
8. Blindauer K, Harrington G, Morris GL, Ho KC. Fulminant progression of demyelinating disease after valproate induced encephalopathy. *Neurology* 1998; 51: 292-5.
9. Mathias RS, Kostiner D, Packman S. Hyperammonemia in urea cycle disorders: role of the nephrologist. *Am J of Kidney Dis* 2001; 37: 1069-80.
10. Harding BN, Leonard JV, Erdohazi M. Ornithine carbamoyl transferase deficiency: A neuropathological study. *Eur J Pediatr* 1994; 141: 215-20.
11. Eze E, Workman M, Donley B. Hyperammonemic and coma developed by a woman treated with valproic acid for affective disorder. *Psychiatr Services* 1998; 49: 1358-9.
12. Hantson P, Grandin C, Duprez T, Nassogne MC, Guerit JM. Comparison of clinical, magnetic resonance, and evoked potentials data in a case of valproic acid related hyperammonemic coma. *Eur Radiol* 2005; 15: 59-64.
13. Shawcross DL, Balata S, Olde Damink SW M, Hayes PC, Wardlaw J, Marshall I, et al. Low myo-inositol and high glutamine levels in brain are associated with neuropsychological deterioration after induced hyperammonemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: 503-9.
14. Oeschner M, Steen C, Stürenburg HJ, Kohlschütter A. Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognised ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 680-2.