

Hiperamoniemia en niños epilépticos tratados con ácido valproico

DR. ABRAHAM DAYÁN NAHMAD,* DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA,* DRA. ALICIA GONZÁLEZ ZAMORA*

RESUMEN

Antecedentes: La epilepsia es un problema de salud pública que afecta frecuentemente a la población infantil. El ácido valproico es útil en el control de la epilepsia parcial y generalizada. Posee efectos tóxicos diversos como gastritis, plaquetopenia, hepatopatía e hiperamoniemia. **Material y métodos:** Entre enero de 1994 y diciembre de 1996 el Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría realizó un estudio retrolectivo, longitudinal, descriptivo y observacional en niños epilépticos tratados con ácido valproico, que presentaron hiperamoniemia en ausencia de disfunción hepática, enfermedad metabólica o ambas. **Resultados:** Fueron 16 pacientes, ocho femeninos, con una edad media de cinco años. Once tenían desarrollo psicomotor normal, siete tenían epilepsia sintomática; en diez coexistían epilepsia parcial y generalizada. Dos pacientes sólo recibieron ácido valproico; cuatro, dos medicamentos y diez diversos fármacos. Las manifestaciones de hiperamoniemia fueron: deterioro del estado de alerta en 15, anorexia y vómito en 14 y náusea en 13. Las cifras de amonio oscilaron entre 101 y 538 ug/mL. Tratamiento: suspensión del ácido valproico en 13 pacientes, reducción de la dosis en tres. Diez pacientes recibieron lactulosa, neomicina y benzoato de sodio; tres requirieron exsanguinotransfusión. Las cifras de amonio se normalizaron en siete y diez días; en 14 pacientes se controló la hiperamoniemia; dos no tuvieron seguimiento. **Conclusiones:** La hiperamoniemia es un efecto colateral grave del uso del ácido valproico. Los factores causales fueron: uso crónico a dosis terapéuticas máximas de ácido valproico, polifarmacia, asociación con fenobarbital, edad menor a 3 años 6 meses y concentraciones séricas supratrapéuticas del valpronato.

Palabras clave: Ácido valproico, epilepsia, hiperamoniemia, gastritis, plaquetopenia, hepatopatía.

ABSTRACT

Background: Epilepsy is a public health problem, which affects mainly children. Valproic acid is an antiepileptic drug useful for partial and for generalized seizures. It has collateral toxic effects, the most frequent are gastritis, thrombocytopenia, hepatopathy and hyperammonemia. **Material and methods:** This study was done at the Department of Neurology in the Instituto Nacional de Pediatría, between January 1994 and December 1996. The main clinical findings of hyperammonemia in epileptic children managed with valproic acid are analyzed. **Results:** Sixteen patients were studied, eight were female, with a median for age of five years. Eleven had a normal psychomotor development. Seven had symptomatic epilepsy and ten developed both partial and generalized seizures. Two were treated only with valproic acid, four were given two medications and ten received three or more drugs. The main clinical findings of hyperammonemia were: altered mental status, anorexia and vomiting, nausea, skin eruption and ataxia. Blood concentration of ammonia ranged between 101 and 538 ug/mL. Treatment included valproic acid withdrawal in 13 and reduction of valproic acid total dose in three; ten patients received lactulose, neomycine and sodium benzoate and three required blood exchange. Ammonia blood concentration returned to normal in seven to ten days. In fourteen patients hyperammonemia was brought under control; three of them had a recurrency because of reuse of valproic acid and two patients were lost to follow-up. **Conclusions:** Hyperammonemia is a severe secondary effect of valproic acid. Factors related to hyperammonemia in this series were: chronic use with high therapeutic doses; polypharmacy specially with phenobarbital; age under three years and supratherapeutic blood concentration of valproic acid.

Key words: Valproic acid, epilepsy, hyperammonemia, gastritis, thrombocytopenia, hepatopathy.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un problema de salud pública, particularmente en niños. Se ha calculado que la padecen 72 a 86 en 100,000 menores de nueve años y 46 a 83 en 100,000 menores de 14 años;¹ el control adecuado de la epilepsia depende de la edad de inicio, el tipo de crisis,

* Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Abraham Dayán Nahmad. Aristóteles Núm. 68, Col. Polanco, CP 11560, México, DF. drdayan@tutopia.com
Recibido: marzo, 2000. Aceptado: octubre, 2000

la etiología, así como de la adecuada selección del fármaco antiepiléptico.¹

El ácido valproico (AVP) se utiliza desde 1978 en América; es el antiepiléptico con espectro de cobertura más amplio, indicado en epilepsia generalizada mioclónica, atónica, espasmo infantil, ausencias, crisis tónico-clónica, así como en epilepsia parcial y crisis febriles.¹⁻³

El AVP (ácido n-dipropilacético) es un ácido carboxílico simple de cadena ramificada que bloquea los canales de calcio e inhibe la transaminasa del ácido aminobutírico. Se absorbe de manera rápida y casi total por vía oral y rectal. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en una a cuatro horas; se une a proteínas plasmáticas en 80 a 90%; su concentración en el líquido cefalorraquídeo es de 10%. Es un inhibidor de las enzimas hepáticas, se metaboliza utilizando la β -oxidación en el hígado; el 70% se excreta por orina y el resto por heces. La vida media del AVP es de 16 horas.³ La dosis terapéutica es de 15 a 70 mg/kg/día.

El AVP posee diversos efectos tóxicos relacionados con la concentración del fármaco y con la respuesta del individuo que lo consume. Los principales son: anorexia o hiperfagia, náusea, vómito, diarrea y ocasionalmente pancreatitis. Produce también anemia, leucopenia, plaquetopenia y aplasia eritrocitaria; se ha asociado con edema generalizado, alopecia y eventualmente eritema máculo-papular. Puede producir hipertransaminasemia asintomática y transitoria durante los primeros meses de su administración y ocasiona encefalopatía hepática fulminante y fatal.⁴⁻⁶

La hiperamoniemia producida por el ácido valproico no se debe a hepatopatía. Aunque la fisiopatología no está definida, el mecanismo es la depleción de carnitina que causa disfunción mitocondrial adquirida e hiperamoniemia especialmente por su uso crónico, por dosis mayores de las terapéuticas; concentraciones séricas de AVP > 100 ug/mL; niños menores de cuatro años y tratamiento con múltiples medicamentos. El ayuno prolongado y la desnutrición aumentan los niveles de los ácidos grasos endógenos que compiten con el AVP en la β -oxidación e inhiben las enzimas, lo que ocasiona disfunción hepática.⁷⁻¹² Las manifestaciones clínicas de la hiperamoniemia se deben a las concentraciones séricas de amonio; predominan los síntomas gastrointestinales, como hiporexia, náusea y vómito y los neurológicos, como ataxia, temblor, letargo y coma.¹³

El estado de alerta se recupera al normalizarse la cifra de amonio.¹⁴

MATERIAL Y MÉTODOS

De enero de 1994 a diciembre de 1996 se revisaron los expedientes de niños epilépticos que desarrollaron hiperamoniemia secundaria a la administración de AVP. Se tabularon edad, sexo, etiología de la epilepsia, tipo de epilepsia, desarrollo psicomotor, tratamiento antiepiléptico, concentración sérica de amonio, tratamiento para la corrección de la hiperamoniemia y evolución.

En todos los pacientes epilépticos con sospecha clínica de hiperamoniemia se determinaron las concentraciones séricas de amonio; a los pacientes en reposo durante 10 minutos y sin presión sobre el brazo se les extrajeron 3 mL de sangre venosa en un tubo con heparina de litio. La muestra se transportó al laboratorio cubierta de hielo y se procesó en el calibrador multianalítico Beckman del sistema CX. Las cifras normales de amonio en sangre oscilaron entre 19 y 60 ug/mL.¹⁵

RESULTADOS

Las edades de los ocho niños y ocho niñas iban de 6 meses a 14 años, con una media de 5 años. Once (68.8%) tenían un desarrollo psicomotor normal y cinco (43.75%) tenían epilepsia sintomática; tres por secuelas de hipoxia neonatal (18.75%); dos con síndrome neurocutáneo (12.5%); uno por meningoencefalitis (6.3%); uno por trauma de cráneo (6.3%); tres tenían epilepsia criptogénica (18.75%) y seis idiopática (37.5%) (cuadro 1).

Cuadro 1. Perfil epiléptico y etiología de 16 pacientes

Perfil epiléptico	Núm. de pacientes	%
Lennox-Gastaut	10	62.5
Epilepsia parcial	3	18.7
Epilepsia mioclónica	2	12.5
Epilepsia generalizada	1	6.3
Sintomática	7	43.75
Hipoxia	3	18.75
Síndrome neurocutáneo	2	12.5
Meningitis	1	6.3
TCE 1	6.3	
Criptogénica	3	18.7
Idiopática	6	37.5

PERFIL EPILÉPTICO

Diez niños tenían epilepsia mixta; tres epilepsia parcial; dos epilepsia mioclónica y uno epilepsia tónico clónica generalizada. Todos requirieron hospitalización.

Dos pacientes sólo recibieron AVP; cuatro recibieron dos medicamentos; diez utilizaban tres o más fármacos (cuadro 2).

Cuadro 2. Régimen de fármacos

Fármaco	Núm. de pacientes	%
Monoterapia	2	12.5
Biterapia	4	25
Politerapia	10	62.5

Las dosis del AVP utilizadas fluctuaron entre 27 y 123 mg/kg/día; las concentraciones séricas del AVP fueron de 28 a 292 ug/mL. El tiempo de utilización del AVP fue de una a cuatro semanas en 2 pacientes, más de 17 semanas en 13 y en 1 caso se desconoce.

Los síntomas de hiperamoniemia fueron deterioro del estado de alerta en 15, anorexia y vómito en 14, náusea en 13 y erupción cutánea y ataxia en uno cada uno (cuadro 3).

Cuadro 3. Síntomas de hiperamoniemia

Síntoma	Núm. de pacientes	%
Deterioro del estado de alerta	15	93.75
Anorexia y vómito	14	87.75
Náusea	13	81.25
Erupción cutánea	1	6.25
Ataxia	1	6.25

Las cifras de amonio oscilaron entre 101 y 538 ug/mL. Las pruebas de funcionamiento hepático durante el episodio de hiperamoniemia fueron normales en 15 pacientes y no se realizaron en uno.

El tratamiento para la corrección de la hiperamoniemia consistió en suspensión del AVP en 13 pacientes y reducción de la dosis en tres. A diez se les administró benzoato de sodio a 75 mg/kg/día, neomicina 75 mg/kg/día y lactulosa 65 mL/día; tres requirieron exanguinotransfusión. En ningún caso se midió la con-

centración sérica de carnitina ni se administró suplemento.

El tiempo requerido para la normalización del amonio después de iniciado el tratamiento fue menos de una semana en cinco; de una a dos semanas en diez y se desconoce en un caso.

Se controló el problema en 11; hubo recurrencia en tres debido a que se repitió el uso del ácido valproico en pacientes con epilepsia refractaria; se desconoce el curso en dos (cuadro 4).

DISCUSIÓN

La hiperamoniemia causada por el antiepiléptico AVP, en ausencia de disfunción hepática, es una situación grave cuya prevalencia real se desconoce.¹⁶ El primer informe sobre la deficiencia de carnitina en pacientes epilépticos en tratamiento con AVP se publicó en 1982; se concluyó que la politerapia, especialmente con fenobarbital, era la responsable de la hipocarnitinemia e hiperamoniemia secundaria.^{11,13}

En 1990 Castro-Gago y cols.¹⁷ demostraron hipocarnitinemia adquirida en todos los pacientes tratados con AVP en periodos de 3 a 70 meses; 16 de 22 pacientes desarrollaron hiperamoniemia clínica. Lo anterior sugiere que el AVP produce disfunción intramitocondrial en algunos pacientes con hipocarnitinemia secundaria.

La carnitina (ácido beta-hidroxi-y-trimetil aminobutírico) es un nutriente importante de la dieta, que transporta a los ácidos grasos de cadena larga dentro de las mitocondrias, además, regula la función de la acetil coenzima A; su deficiencia disminuye el metabolismo energético y restringe la β -oxidación, lo que causa disfunción tisular principalmente en los músculos, el hígado y el cerebro.^{12,14,17,18}

La hiperamoniemia tiene potentes efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central y el tubo digestivo; los principales síntomas son las alteraciones gastrointestinales inespecíficas, como rechazo a la ingesta de las proteínas, detención de peso, anorexia, vómitos cíclicos. La disfunción neurológica se caracteriza por encefalopatía intermitente caracterizada por ataxia, irritabilidad o hiperactividad, crisis convulsivas y coma.¹⁹

En nuestra serie se encontró hiperamoniemia por ácido valproico, ocurrió en 16 pacientes; 14 (87.5%)

Cuadro 4. Características de los pacientes

Num. paciente	Sexo	Edad	Tipo de epilepsia	Dosis AVP (mg/kg/d)	Nivel sérico AVP	Tiempo uso AVP (semanas)	Amonio sérico	Cuadros de hiperamonemia	Normalización amonio (días)	Anticonvulsivante asociado	Síntomas	Tratamiento	Respuesta al tratamiento
1	F	14	Lennox-Gastaut	27	88	>17	538	3	>7	Fb	Severos	Exanguinotransfusión	Recurrencia
2	F	6	Lennox-Gastaut	47	102	>17	119	1	>7	CBZ, DFH	Leves	Medidas antiamonio	Control
3	F	0.11	Lennox-Gastaut	67	82	>17	175	1	>7	Fb, DFH	Moderados	Medidas antiamonio	Control
4	M	2	Lennox-Gastaut	49	109	>17	143	1	2 a 7	Fb, BDZ	Moderados	Suspensión AVP	Control
5	F	5	Lennox-Gastaut	95	28	>17	124	1	1 a 2	Fb	Leves	Medidas antiamonio	Control
6	M	4	Lennox-Gastaut	35	62	0-1	143	1	2 a 7	Fb, DFH	Leves	Suspensión AVP	Control
7	M	2	Lennox-Gastaut	40	77	>17	130	4	>7	Fb, BDZ	Leves	Suspensión AVP	Recurrencia
8	M	6	Lennox-Gastaut	60	101	>17	236	1	>7	Fb, DFH	Leves	Medidas antiamonio	Control
9	F	3	Lennox-Gastaut	70	41	>17	101	1	>7	Fb, GVG	Leves	Suspensión AVP	Control
10	F	1	EPS	123	81	>17	279	1	>7	Fb, CBZ, ACZ	Leves	Medidas antiamonio	Control
11	F	2	Miclónica	66	292	>17	201	1	2 a 7	BDZ, GVG	Leves	Exanguinotransfusión	Control
12	M	7	EP Continua	45	84	>17	149	5	>7	Fb, DFH	Leves	Medidas antiamonio	Recurrencia
13	M	0.6	Espasmo masivo	40	103	1 a 4	198	1	2 a 7	Fb	Leves	Medidas antiamonio	Control
14	M	7	EPC	60	88	>17	470	1	>7	Fb	Moderados	Exanguinotransfusión	Control
15	F	2	CCTCG	40	46	>17	108	1	>7	CBZ, DFH	Leves	Medidas antiamonio	Control
16	F	4	Lennox-Gastaut	57	92	>17	207	3	>7	Fb, DFH	Leves	Medidas antiamonio	Recurrencia

recibían dos fármacos o más y 13 recibían fenobarbital y ácido valproico. Esto es similar a lo señalado en la literatura.^{11,13} La mitad de nuestros pacientes eran menores de tres años seis meses y tenían epilepsia refractaria. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron deterioro del estado de alerta en 15 y náusea y vómito en 14.

La corrección de la hiperamonemia permite la recuperación del estado de alerta y la desaparición de los síntomas gastrointestinales. Por otro lado, las concentraciones de amonio entre 200 y 400 ug/dL producen citotoxicidad irreversible en el sistema nervioso central manifestado por coma y muerte,²² por lo que son indispensables la identificación temprana y el tratamiento oportuno de esta complicación. En nuestra serie, el tratamiento consistió en suspensión del AVP en 13 y reducción de la dosis en tres; diez requirieron además el uso de neomicina, lactulosa y benzoato de sodio; en tres se realizó exanguinotransfusión. Todos los pacientes recuperaron su estado neurológico previo.

No se determinaron las concentraciones séricas de carnitina ni se ofreció suplemento con ésta; ya que no se realizan estas determinaciones en el Instituto Nacional de Pediatría. Es deseable medir concentraciones séricas de carnitina libre y esterificada y ofrecer suplemento de carnitina si se demuestran concentraciones subnormales.^{16,20}

La deficiencia de carnitina en los pacientes con epilepsia y el uso crónico de antiepilépticos son potencialmente causa de hiperamonemia. No se conoce la real prevalencia de esta situación.

CONCLUSIONES

La hiperamonemia es un efecto colateral grave del tratamiento de la epilepsia con ácido valproico. Los factores que propiciaron la hiperamonemia en esta serie fueron: a) uso crónico del AVP; b) uso de varios medicamentos, especialmente la asociación de fenobarbital y AVP; c) edad menor de tres años seis meses; d) concentraciones séricas mayores a las terapéuticas del ácido valproico. Los procesos infecciosos concomitantes no fueron desencadenantes de hiperamonemia.

El tratamiento de la hiperamonemia debe iniciarse oportunamente e incluye la supresión, reducción o ambas del AVP; la administración de fármacos como lactulosa, benzoato de sodio y neomicina; en casos severos o resistentes a estas medidas la exanguinotransfusión y hemodiálisis son alternativas útiles.

El antecedente de hiperamonemia por ácido valproico es una contraindicación relativa para su reutilización. En todo paciente epiléptico que desarrolle hiperamonemia deben hacerse estudios de función he-

pática que permitan descartar hepatopatía concomitante o trastorno metabólico congénito.

En todos los pacientes que usan AVP en forma crónica y desarrollan hiperamoniemia se debe medir la concentración de carnitina libre y esterificada para valorar la necesidad de administrar un suplemento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berg BO. Principles of Child Neurology. USA 1st ed. McGraw-Hill 1996;pp258-9.
2. Baganz MD, Dross PE. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy: MR appearance. AJNR 1994;15:1779-81.
3. Chernow B. The pharmacologic approach to the critically ill patient. 3rd ed. Williams & Wilkins Waverly Co. 1994;pp494-5.
4. Williams CA, Tiefenbach S, McReynolds JW. Valproic acid-induced hyperammonemia in mentally retarded adults. Neurology 1984;34:550-3.
5. Coulter DL, Allen RJ. Secondary hyperammonemia: A positive mechanism for valproate encephalopathy. Lancet 1980;14:1310-11.
6. Coulter DL, Allen RJ. Hyperammonemia with valproic acid therapy. J Pediatr 1995;99:317-9.
7. Coulter DL. Carnitine, valproate and toxicity. J Child Neurol 1991;6:7-13.
8. Kondo T, Ishida M, Kaneko S, Hirano T, Otani K, Fukushima Y, *et al.* Is 2-propyl-4 phentenoic acid a hepatotoxic metabolite of valproate, responsible for valproate-induced hyperammonemia? Epilepsia 1992;33:550-4.
9. Kulich SK, Kramer D. Hyperammonemia secondary to valproic acid as a cause of lethargy in a postictal patient. Ann Emergency Med 1993;22:610-2.
10. Ledo M. Valproate as a cause of hyperammonemia in heterozygotes with ornithine-transcarbamylase deficiency. Neurology 1995;45:593-4.
11. Löscher W, Wahnschaffe U, Hönack D, Drews E, Nau H. Effect of valproate and E-2-en-valproate on morphological parameters of rat liver III influence of fasting. Epilepsy Res 1993;16:183-94.
12. Suchy FJ, Balistreri WF, Buchino II, Sondheimer JM, Bates SR, Kearns GL, *et al.* Acute hepatic failure associated with the use of sodium valproate. N Engl J Med 1979;300:962-6.
13. Wyllie E, Wyllie R, Rothner AD, Erenberg G, Cruse RP. Valproate-induced hyperammonemia in asymptomatic children. Cleve Clinics 1983;50:275-7.
14. Stephens JR, Levy RH. Effects of valproate and citrulline on ammonium-induced encephalopathy. Epilepsia 1994;35:164-71.
15. Ratliff CR, Ratliff FF. Hyperammonemia "Ammonia in plasma enzymatic procedure". Selected Methods of Clinical Chemistry 1982;9:85-90.
16. Coulter DL. Carnitine deficiency in epilepsy: Risk factors and treatment. J Child Neurol 1995;10(suppl):2S32-2S39.
17. Castro-Gago M, Rodrigo SE, Novo RI, Carmina MF, Rodriguez SS. Hyperammonemia in epileptic children treated with valproic acid. Child Nerv Syst 1990;6:434-6.
18. Batshaw ML, Brusilow SW. Valproate-induced hyperammonemia. Ann Neurol 1982;11:319-21.
19. Swaiman K. Pediatric Neurology: Principles and Practice. Mosby Year Book USA 2nd ed. 1994;pp1253-5.
20. Rons R, De Vito DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. J Child Neurol 1995;10(suppl):2S8-2S24.

Consulte Acta Pediátrica
de México en internet

www.imbiomed.com.mx
www.actapediatrmex.entornomedico.org