



## **HIPERAMONEMIA SECUNDARIA AL USO DE ÁCIDO VALPROICO. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Yanira D'Hiver Cantalejo

Pedro Padilla Romero

Reyes Vázquez Estévez

Guiomar Sánchez Amador

[yaniradhiver@msn.com](mailto:yaniradhiver@msn.com)

Ácido Valproico, hiperamonemia

Valproic acid, hyperammonemia

### **RESUMEN**

El ácido valproico es un fármaco comúnmente utilizado en el tratamiento de la epilepsia y en los trastornos psiquiátricos. Un efecto secundario raro de este medicamento es la hiperamonemia, que se presenta clínicamente como letargo, confusión, convulsiones e incluso coma. Podemos encontrar niveles elevados de amoníaco después de una sobredosis o con el uso crónico. Los factores de riesgo para la hiperamonemia incluyen el uso concomitante de topiramato, el trastorno del ciclo de la urea, la discapacidad intelectual y la deficiencia de carnitina. Presentamos el caso de un hombre de 55 con diagnóstico de retraso mental, que experimentó hiperamonemia tras el inicio de ácido valproico para el trastorno bipolar.

### **ABSTRACT**

Valproic acid is a commonly used agent in the management of seizures and psychiatric disorders. A rare side effect of this medication is hyperammonemia, presenting as lethargy, confusion, seizure, and coma. Elevated ammonia levels may occur after overdoses or with chronic use. Risk factors for hyperammonemia include concurrent topiramate use, urea cycle disorder, intellectual disability, and carnitine deficiency. This case describes a 55-year-old male patient with intellectual disability, who experienced hyperammonemia following initiation of valproic acid for bipolar disorder.

# **HIPERAMONEMIA SECUNDARIA AL USO DE ÁCIDO VALPROICO. A PROPÓSITO DE UN CASO**

## **INTRODUCCIÓN**

Comúnmente utilizado para el tratamiento de ciertas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, como la epilepsia, la migraña o el trastorno bipolar; el ácido valproico se ha utilizado terapéuticamente desde 1962. Considerado un fármaco bien tolerado, respecto al funcionamiento cognitivo, los efectos adversos dosis dependiente incluyen fatiga, trastornos gastrointestinales, aumento de peso, temblor, pérdida de cabello, trombocitopenia, teratogenicidad. Por el contrario, la pancreatitis, la hepatotoxicidad y la hiperamonemia son poco frecuentes.

Los niveles elevados de amoníaco se elevan después de una sobredosis aguda o con el uso crónico y no necesariamente causan encefalopatía. La mayoría de los casos se presentan asintomáticos con pruebas de función hepática normales. La hiperamonemia generalmente se presenta como letargo, vómitos o cualquier déficit neurológico focal.

Los niveles elevados de amoníaco pueden ser secundarios a ciertos medicamentos, como 5-fluorouracilo, salicilatos, asparaginasa, acetazolamida y diuréticos, además del valproato. Los niveles de amoníaco aumentan en 12 a 52% de los pacientes asintomáticos tratados con valproato.

El mecanismo para la hiperamonemia inducida por valproato incluye el ciclo de la urea, la principal vía para el metabolismo del nitrógeno. El tratamiento con valproato da como resultado la inhibición directa del N-acetil glutamato, lo que lleva a una alteración sistémica y aumenta los niveles de amoníaco en sangre. Este efecto secundario puede conducir a una encefalopatía hiperamonémica inducida por valproato, que causa una disminución neurológica y cambios electroencefalográficos; que pueden ser reversibles, pero si no se tratan, pueden inducir un coma potencialmente mortal.

Los factores de riesgo para la hiperamonemia incluyen el uso concomitante de topiramato, el trastorno del ciclo de la urea, la discapacidad intelectual y la deficiencia de carnitina. Los tratamientos más comunes empleados son lactulosa y levocarnitina.

La lactulosa, un tratamiento común para la encefalopatía hiperamonémica, aumenta la difusión de amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) de la sangre al intestino donde se produce la conversión a amonio ( $\text{NH}_4^+$ ); esto produce un efecto osmótico en el colon que promueve la eliminación del cuerpo. La levocarnitina también se usa para la hiperamonemia inducida por valproato. A largo plazo, la terapia de alta dosis de valproato puede agotar las reservas de carnitina, lo que se ha asociado con niveles elevados de amoníaco. La terapia con levocarnitina puede contrarrestar la hiperamonemia, al restaurar las reservas de carnitina. Por lo tanto, los investigadores han intentado determinar si la levocarnitina puede ser mejor que la lactulosa para la hiperamonemia inducida por valproato específicamente.

## **HIPERAMOMEMIA SECUNDARIA AL USO DE ÁCIDO VALPROICO. A PROPÓSITO DE UN CASO**

### **EXPOSICIÓN DE CASO CLÍNICO**

Se trata de un varón de 55 años, soltero, sin hijos. Fratria de cuatro hermanos, uno fallecido. Incapacitado (tutora su madre), reside en piso tutelado de alta supervisión. Bajo nivel de actividad con necesidad de supervisión para el aseo, comida y administración de tratamiento.

#### **Antecedentes somáticos**

- No reacciones alérgicas medicamentosas conocidas.
- Enfermedad renal crónica grado 2.
- Dermatitis seborreica.
- Mano derecha caída desde ingreso en octubre 2017, visto por neurología y realizado EMG descartándose neuropatía del radial.
- Intervenido de peritonitis a los 14 años.

#### **Antecedentes en Salud Mental**

En tratamiento desde el año 1992, diagnosticado de Trastorno bipolar y Retraso mental moderado con deterioro del comportamiento. Ha requerido de varios ingresos, por desestabilizaciones, habitualmente fases maníaca, en otoño y primavera que requieren ajustes farmacológicos.

#### **Tratamiento actual**

- Litio 400 mg (1-1/2-1)
- Olanzapina 10 mg (1-1-2)
- Clonazepam 2 mg (1-0-2)
- Quetiapina 300 mg (0-0-1)
- Quetiapina 100 mg (0-0-1)

#### **Antecedentes familiares**

- Hermana: esquizofrenia en tratamiento y seguimiento.
- Hermano: depresión.
- Primo paterno: retraso mental y probable Trastorno bipolar. Institucionalizado.
- Padre: demencia, ya fallecido.

## **HIPERAMOMEMIA SECUNDARIA AL USO DE ÁCIDO VALPROICO. A PROPÓSITO DE UN CASO**

### **Enfermedad actual**

Acude derivado desde consultas externas por su psiquiatra de referencia para cursar ingreso debido a desestabilización de enfermedad de base. Al S.Urgencias acude acompañado por un monitor de la residencia. Se recoge sintomatología maniforme en progresión desde hace dos semanas con imposibilidad de manejo por parte del personal: inquietud, verborrea, insomnio de mantenimiento y actitud invasiva con los compañeros.

### **Exploración psicopatológica**

Consciente, orientado en tiempo y persona, parcialmente en lugar. Inquieto. Trato inadecuado, invasivo. Discurso repetitivo, elevando el tono de voz, vociferante, logorreico, con pérdida del hilo conductor. Labilidad emocional, irritabilidad. No impresiona de clínica sensorio-perceptiva ni otra alteración psicótica. No ideas de muerte. Alteración conductuales sin conductas de auto/heteroagresividad. Insomnio de mantenimiento. Apetito conservado.

### **Exploraciones complementarias**

- Hematimetría: sin alteraciones significativas.
- Coagulación: normal.
- Bioquímica: sin alteraciones significativas.
- Sistemático de orina: normal.
- Perfil lipídico: Colesterol total: 143 mg/dL (LDL: 90, HDL: 43), triglicéridos: 90 mg/dL.
- Perfil tiroideo (TSH): normal.
- Metabolismo del hierro: normal.
- Niveles de litio: 1,1 mmol/L (0.6-1.2) con dosis de 1000 mg/24h.
- Niveles de valproato: 69,8 µg/mL (50-100) con dosis de 1200 mg/24h.
- Amonio plasmático: 108.56 µg/dl (19.00 - 60.00)

### **Evolución**

Durante los primeros días se muestra muy invasivo, logorreico, con discurso repetitivo, tangencial, no delirante, que pasa al llanto y al momento ríe, sin heteroagresividad, insomnio de despertar precoz con somnolencia diurna mantenida.

Se reajusta el tratamiento psicofarmacológico añadiendo segundo estabilizador (valproato) y disminuyendo dosis de neuroleptico y benzodiazepinas ya que se objetiva empeoramiento en las habilidades motoras con mayor dependencia del personal.

## **HIPERAMONEMIA SECUNDARIA AL USO DE ÁCIDO VALPROICO. A PROPÓSITO DE UN CASO**

El paciente comienza a presentar letargo, confusión, por lo que se solicitan niveles de valproato y amonio plasmático, que resulta elevado, por lo que se pauta lactulosa y se suspende el fármaco.

En la última semana tranquilo, con conducta más adecuada, buen descanso nocturno, sin clínica

depresiva ni maníforme.

### **Juicio diagnóstico**

- Trastorno Bipolar. Episodio maniaco (F.31 según CIE-10)
- Retraso mental moderado con alteración significativa de la conducta, requiriendo atención y tratamiento (F71.1 según CIE-10).

### **Tratamiento**

- Litio 400 mg (1-1/2-1)
- Olanzapina 10 mg (0-0-1)
- Clonazepam 2 mg (0-0-1)
- Quetiapina 300 mg (0-0-1)
- Quetiapina 100 mg (0-0- 1 + ½)
- Lormetazepam 2 mg (0-0-1)

### **CONCLUSIONES**

Considerado un efecto secundario poco frecuente, se recoge un amplio porcentaje de pacientes que, de forma asintomática, presentan hiperamonemia asociada al uso de valproato (12% - 52%). El valproato puede causar hiperamonemia independientemente de los niveles de éste en sangre (elevados o terapéuticos) y sin evidencia de disfunción hepática. La medición rápida del amonio plasmático debe considerarse ante la presencia de clínica neurológica.

Se sabe que el valproato está asociado con la disminución de los niveles de carnitina y, en ocasiones, con una deficiencia, agotando los almacenamientos de carnitina a través de diferentes mecanismos, generalmente en el tratamiento a largo plazo o en dosis alta.

Las investigaciones actuales se encaminan hacia estudios con suplementación de L-carnitina para corregir esta deficiencia. En la práctica, la lactulosa sigue siendo el tratamiento elegido para tratar la hiperamonemia en el caso de ser sintomática, resultando más efectivo la interrupción del tratamiento.

## **HIPERAMOMEMIA SECUNDARIA AL USO DE ÁCIDO VALPROICO. A PROPÓSITO DE UN CASO**

### **BIBLIOGRAFÍA**

Ando M, Amayasu H, Itai T, Yoshida H.. Association between the blood concentrations of ammonia and carnitine/amino acid of schizophrenic patients treated with valproic acid. *Biopsychosoc Med.* 2017;11:19.

Carlo Ignazio Cattaneo, MD, Francesca Ressico, MD, Roberta Valsesia, MD, Pierluigi D'Innella, MD, Matteo Ballabio, MA, Michele Fornaro, MD, PhD. Sudden valproate-induced hyperammonemia managed with L-carnitine in a medically healthy bipolar patient. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep; 96(39): e8117.

Elisa Baddour, PharmD, Rph, Ashley Tewksbury, PharmD, RPh, BCPP and Nick Stauner, PhD. Valproic acid-induced hyperammonemia: Incidence, clinical significance, and treatment management. *Ment Health Clin.* 2018 Mar; 8(2): 73-77.