



XVIII Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría Interpsiquis 2017

ENCEFALOPATÍA HIPERAMONIEMICA TRAS SOBREINGESTA DE ÁCIDO VALPROICO

L. Martínez, O. Orejas, E. Boix, M. Angelats, I. Ezquiaga, P. Flores.

lauramsadurni@gmail.com

Valproico, Hiperamoniemia, Encefalopatía, Efecto adverso

Valproate, Hyperammonemia, Encephalopathy, Adverse effect

INTRODUCCIÓN

La elevación de los valores de amonio en plasma en los pacientes en tratamiento con ácido valproico es frecuente; se ha descrito hasta en un 50% de los pacientes. Aunque es infrecuente, en algunos casos, la hiperamoniemia puede manifestarse clínicamente con la llamada encefalopatía hiperamoniémica. Esta complicación se puede producir incluso en pacientes con función hepática conservada y niveles plasmáticos de ácido valproico en rango terapéutico.

BREVE HISTORIA CLÍNICA

Paciente varón de 58 años, con diagnóstico previo de Trastorno Esquizoafectivo, que ingresa en unidad de agudos de psiquiatría tras sobreingesta medicamentosa, que incluye ácido valproico, en contexto de descompensación maníaca. A lo largo del ingreso aparece sintomatología que sugiere encefalopatía por lo que se realiza estudio analítico que muestra hiperamoniemia.

Motivo de consulta

Paciente traído a urgencias por Servicios de Emergencias Médicas, alertados por la madre del paciente, que informa que éste ha realizado una sobreingesta medicamentosa de Clonazepam, Risperidona y Ácido Valproico. La madre describe, en los días anteriores a la consulta actual, clínica maníforme que se habría iniciado tras instauración de glucocorticoides como tratamiento farmacológico para la Colitis Ulcerosa que padece.

Antecedentes personales

El paciente vive con su madre. Tiene reconocido un grado de discapacidad del 65%, no trabaja, cobra prestación económica. Parcialmente dependiente para las actividades básicas de la vida diaria. Acude de forma irregular a Centro de Día.

El paciente no tiene alergias medicamentosas conocidas. Es fumador de 3 paquetes de tabaco al día sin otros hábitos tóxicos. Tiene antecedentes de un traumatismo craneoencefálico por accidente automovilístico a los 18 años, EPOC grave, SAHOS, obesidad grado I, hernia de hiato, duodenitis crónica y colitis ulcerosa en seguimiento por servicio de digestivo de nuestro hospital. Fue diagnosticado de Esquizofrenia Paranoide a los 25 años requiriendo varios ingresos por

ENCEFALOPATÍA HIPERAMONIEMICA TRAS SOBREINGESTA DE ÁCIDO VALPROICO

descompensaciones psicóticas. En 2012 presentó la primera descompensación maníaca por lo que el diagnóstico se modificó a Trastorno Esquizoafectivo. Desde entonces ha realizado ingresos por descompensaciones afectivas acompañadas de síntomas psicóticos en los cuales destaca habitualmente la desorganización conductual. Realiza seguimiento psiquiátrico ambulatorio en centro de salud mental. El tratamiento ambulatorio habitual pautado es Ácido Valproico (1000mg/día), Flufenazina (2 ampollas de 25mg/ml al mes), Risperidona (12mg/día), Clotiapina (20mg/día), Clonazepam (1,5mg/día), Biperideno (4mg/día), Formoterol + Aclidinio, Salbutamol y Mesalazina.

Antecedentes familiares

No existen antecedentes psiquiátricos familiares de interés.

Enfermedad actual

Encontrándose previamente estable a nivel psicopatológico, la clínica actual del paciente se inicia una semana antes de la presente consulta a urgencias, coincidiendo con alta hospitalaria del servicio de digestivo de nuestro centro, donde estuvo ingresado por descompensación de la colitis ulcerosa que sufre y al alta se indicó pauta descendente de Prednisona. Tras iniciar esta pauta, el paciente presenta clínica compatible con descompensación maniforme con inquietud, irritabilidad y desorganización conductual. En este contexto, el paciente realiza sobreingesta medicamentosa de 2mg de Clonazepam, 27mg de Risperidona y 1500mg de Ácido Valproico, sin clara finalidad autolítica, y es traído a nuestro Servicio de Urgencias por los Servicios de Emergencias Médicas.

Tras la realización de la historia clínica y la exploración, así como tras la estabilización a nivel somático, se orienta el cuadro como descompensación maníaca del Trastorno Esquizoafectivo de base, promovida por el tratamiento con corticoesteroides de reciente inicio. Se procede al ingreso en la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría de nuestro centro para tratamiento y estabilización clínica. A lo largo del ingreso en la unidad de agudos se mantiene mismo tratamiento antipsicótico previo (risperidona y flufenazina) y eutimizante (ácido valproico). Remite progresivamente la sintomatología maniforme pero se mantiene bradipsiquia, desorientación parcial y desorganización del pensamiento. El paciente es derivado a la Unidad de Subagudos de Psiquiatría. Ante la sospecha de síntomas compatibles encefalopatía hiperamoniémica leve se solicitan niveles plasmáticos de ácido valproico (83,40 mcg/mL), amonio (104 mcg/dL) y función hepática (valores dentro de la normalidad).

Exploración psicopatológica

Paciente somnoliento, parcialmente orientado en tiempo, orientado en espacio y en persona. Aspecto cuidado. Actitud colaboradora y contacto asintónico. Facies adecuada. Hipoproséxico y eumnésico. Aprosódico. Discurso circunstancial, tangencial y disgregado, con pérdida de meta. Bradipsiquia, con aumento de la latencia de respuesta. Sin anomalías en el contenido del pensamiento. No presenta alteraciones de la sensopercepción. Eutimia, humor reactivo y afecto resonante y congruente con el discurso. No ideación tanatológica. Sueño sin alteraciones.

ENCEFALOPATÍA HIPERAMONIEMICA TRAS SOBREINGESTA DE ÁCIDO VALPROICO

Normorexia. No variaciones significativas en el peso en los últimos meses. Refiere líbido sin alteraciones. Ausencia de quejas somáticas. No refiere ni se observa sintomatología ansiosa. Insight preservado. Juicio de la realidad conservado.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se realiza una analítica semanal de control, durante cuatro semanas consecutivas. En todas ellas los parámetros bioquímicos incluyendo función renal, hepática e ionograma presentan valores dentro de los rangos de normalidad. De la misma manera, el hemograma y el perfil de coagulación, se mantienen sin alteraciones en todos los casos. Los únicos parámetros alterados que presentan las cuatro analíticas son los niveles de ácido valproico así como los de amonio (los valores exactos y su progresión se especifican más adelante en el apartado de "Evolución").

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Agravamiento de episodio maníaco

La desorganización del pensamiento podría hacer pensar en un posible empeoramiento de la clínica maníaca aunque la mejoría inicial de la clínica afectiva presentada por el paciente a su llegada a urgencias con la reinstauración del tratamiento previo y el mantenimiento de éste sin cambios destacables a lo largo del ingreso es poco sugerente de agravamiento del trastorno bipolar de base. Tampoco lo sugiere el hecho que no aparezca, más allá de la desorganización del pensamiento, otros síntomas afectivos tales como hipertimia o disforia, aumento de actividad, ideas de aumento de capacidad, disminución de la necesidad del sueño, entre otros.

Viraje depresivo

La bradipsiquia presentada por el paciente podría orientar a un posible viraje depresivo. Se trata de una hipótesis poco probable dada la ausencia de más síntomas congruentes con éste diagnóstico ya el paciente no presenta hipotimia, anhedonia, apatoabulia, cogniciones depresivas, ideas de muerte, disminución del apetito ni alteración del ritmo del sueño.

Síndrome confusional de otra causa:

El paciente no presentó en ningún momento sintomatología sugestiva de proceso somático agudo ni descompensación de antecedentes médicos concomitante que pudiera ser responsable de síndrome confusional. Las constantes vitales fueron en todo momento, tanto a lo largo del ingreso tanto en unidad de agudos como en subagudos, correctas. Los parámetros analíticos, tanto bioquímicos como hematológicos, estuvieron siempre dentro de la normalidad más allá de las alteraciones anteriormente mencionadas.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

ENCEFALOPATÍA HIPERAMONIÉMICA TRAS SOBREINGESTA DE ÁCIDO VALPROICO

Encefalopatía hiperamoniémica por valproico: la aparición de desorientación temporoespacial y bradipsiquia fluctuantes sugieren afectación neurológica aunque de baja magnitud. El antecedente de la sobreingesta medicamentosa de ácido valproico como precipitante de la acumulación del fármaco en el organismo, en clara correlación temporal con la aparición de la sintomatología, la objetivación a nivel analítico del aumento de niveles sanguíneos de ácido valproico y amonio, junto con la ausencia de datos clínicos que sugieran otro origen, orientan a que ésta sea la causa del daño neurológico.

TRATAMIENTO APLICADO

Se procedió al descenso progresivo de la dosis de ácido valproico con control analítico de niveles del fármaco, niveles de amonio y función hepática concomitante cada 4 días.

EVOLUCIÓN

La función hepática se mantuvo sin alteraciones en todo momento. Los niveles de ácido valproico se redujeron a 46,59 mcg/mL y a los siete días a 51,50 mcg/mL. No fue así con los valores de amonio que experimentaron en un primer momento una bajada a 70 mcg/dL pero posteriormente se elevaron de nuevo a 90 mcg/dL. Durante el descenso de la dosis de valproico el paciente se mantuvo estable psicopatológicamente, sin producirse cambios en la bradipsiquia y la desorganización del pensamiento, sí mejorando la orientación temporoespacial. Posteriormente, durante el proceso de descenso, y con una dosis de 300mg/día de valproico, el paciente presentó menor bradipsiquia y el discurso se hizo más direccional y coherente sin que la mejoría se correlacionara con los niveles plasmáticos de amonio que aumentaron a 150 mcg/dL.

Se decidió, ante persistencia de valores elevados de amonio en sangre, la retirada completa de la pauta de ácido valproico, con continuación del control analítico y valoración de la sustitución de tratamiento eutimizante por Carbonato de Litio.

ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

Aunque la encefalopatía hiperamoniémica por ácido valproico es poco frecuente, la elevación del amonio plasmático asintomática está presente en una proporción importante de los pacientes que toman el fármaco. La elevación del amonio es consecuencia de la inhibición enzimática del ciclo de la urea por parte del ácido valproico. Se cree que la hiperamoniemia induce el exceso de producción de glutamina por parte de los astrocitos y, en última instancia, edema cerebral. La encefalopatía hiperamoniémica por valproico es una entidad heterogénea tanto clínica como analíticamente. Por un lado el grado de alteración cognitiva y conductual es variable. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la alteración del nivel de consciencia, los síntomas neurológicos focales y la reducción del umbral convulsivo, aunque la presentación puede ser desde un simple aumento de la irritabilidad hasta el estado comatoso y la muerte. Se ha

ENCEFALOPATÍA HIPERAMONIEMICA TRAS SOBREINGESTA DE ÁCIDO VALPROICO

postulado que el tratamiento concomitante con otros anticonvulsivantes puede precipitar la encefalopatía por valproico. Por otro lado, la alteración analítica de éstos pacientes puede limitarse a la elevación de los niveles de amonio sin más hallazgos. La alteración de la función hepática no es constante y los valores de ácido valproico en sangre no se correlacionan con el nivel de amonio plasmático ni con la alteración clínica. En el electroencefalograma se pueden observar cambios inespecíficos como enlentecimiento global y aumento de descargas epileptiformes.

Se recomienda la determinación analítica de los niveles de amonio en pacientes en tratados con ácido valproico que presentan síntomas compatibles con encefalopatía pero el cribaje de los niveles plasmáticos de amonio en pacientes asintomáticos en tratamiento con ácido valproico no está indicado.

El tratamiento de primera elección de la encefalopatía por valproico es la suspensión del fármaco. Generalmente la remisión es a los pocos días aunque se han reportado recuperaciones más prolongadas. Se ha observado que la suplementación del tratamiento con L-carnitina puede mejorar el cuadro y, en algunos estudios, ha mostrado reducción de la mortalidad en casos graves de encefalopatía por ácido valproico. Debe tenerse en cuenta posibles alteraciones genéticas en las enzimas que participan en el ciclo de la urea ya que en dichos casos la evolución a encefalopatía es más frecuente y de manejo más complejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rigamonti, et al. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy successfully treated with levocarnitine. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2014.
2. J. Wradzinski, et al. Valproate-associated Hyperammonemic Encephalopathy. *Journal of American Board Family Medicine*, 2007.
3. MJ, Dealberto. Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy: review of 14 cases in the psychiatric setting. *International Clinical Psychopharmacology*, 2007.
4. AV, Chicharro. The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: looking for problems where they do not exist?. *Epilepsy and Behavior*, 2007.