

## Encefalopatía hiperamonémica asociada a ácido valproico por posible sinergismo con fenobarbital y topiramato: comunicación de tres casos

### Report of three cases of hyperammonaemic encephalopathy associated with valproic acid due to possible synergism with phenobarbital and topiramate

Sr. Director:

El ácido valproico (AVP) es un antiepiléptico, cuya utilización se asocia al riesgo de desarrollar encefalopatía hiperamonémica (EHA), una de las reacciones adversas más destacadas de este fármaco<sup>1</sup> y favorecida por interacciones medicamentosas. En este sentido, se describe una serie de 3 casos de pacientes que presentaron EHA asociado al uso simultáneo de AVP, fenobarbital (PB) y topiramato (TPM), buscando generar información relevante para la identificación y prevención de situaciones similares.

### Descripción de los casos

#### Caso 1

Hombre de 42 años, con retraso mental moderado y epilepsia desde los 5 años, manejado con carbamazepina (CBZ), ingresó en la institución por deterioro de conciencia y limitación para la autonomía, cuadro que coincidió con la suspensión de CBZ. El paciente se valoró como hemodinámicamente estable, con Glasgow 10/15 (O2V3M5). Se reinició tratamiento con CBZ sin mejoría y, además presentó crisis convulsiva. Se le administró midazolam (MDZ) y fenitoína, y se trasladó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) en estado post-ictal. El video monitoreo electroencefalográfico (VMEEG) identificó un estado epiléptico resistente (EER). En la UCI se suspendió la CBZ, y se continuó el manejo del EER, el paciente necesitó intubación orotraqueal, sedación profunda y medicación escalonada. Se inició AVP (dosis de carga intravenosa [i.v.] de 1.500 mg, seguida de 500 mg cada 6 h), PB 1.400 mg dosis de carga y posteriormente 200 mg/día. Debido a que continúa con EER, se adicionó TPM 100 mg cada 12 h y levetiracetam (LEV), 1.000 mg cada 12 h. Durante su evolución, se aumentó la dosis de TPM, gradualmente hasta 200 mg cada 12 h, lo que se asoció a una mejoría clínica y electrográfica. Al sexto día de manejo, el VMEEG mostró ondas trifásicas en segmentos del trazado. Además, se encontraron valores plasmáticos de AVP de 66 µg/ml, PB 33 µg/ml y de amonio de 104 µmol/l, al igual que un aumento leve en los valores de transaminasas. La valoración clínica identificó, entre otros, falta de respuesta a estímulos. Por lo anterior, se decidió suspender el AVP e iniciar el desmonte del PB. El paciente presentó mejoría neurológica y del estado de conciencia, al igual que disminución del amonio y de las enzimas hepáticas (tabla 1).

#### Caso 2

Hombre de 45 años, con epilepsia desde los 21 años, en manejo con CBZ. Ingresó en la institución para realizarle

cirugía de epilepsia. En el posquirúrgico, presentó episodio convulsivo tónico-clónico generalizado, por lo que se inició MDZ y fenitoína, el paciente no mejoró y fue trasladado a la UCI. En este servicio se inició VMEEG y se continuó con el manejo de estado epiléptico con sedación profunda y medicación escalonada, incluyendo AVP. En su evolución, por persistir con EER, se inició PB 1.200 mg bolo y luego 200 mg/día y TPM 50 mg cada 12 h. Posteriormente, se aumentó, en forma gradual, la dosis de TPM a 200 mg cada 12 h. En el día 8 se identificó encefalopatía en VMEEG con ondas trifásicas y actividad delta y theta generalizada; además, se encontraron unos valores de amonio en sangre de 51 µmol/l, valores plasmáticos de AVP de 38 µg/ml y de PB 22 de µg/ml. Por ello, se decidió suspender el PB y el AVP, y aumentar la dosis de TPM a 300 mg/12 h. A pesar de este manejo, en el VMEEG persistieron las ondas trifásicas, y el amonio se mantuvo elevado, por lo cual se suspendió el TPM. El paciente empezó a despertar de forma gradual y a presentar normalización de las analíticas de control y de los ritmos cerebrales en el VMEEG (tabla 1).

#### Caso 3

Mujer de 32 años, con epilepsia desde los 3 años, en manejo con CBZ, LEV y gabapentina, ingresó al servicio de urgencias por presentar convulsiones. Se inició manejo MDZ y bolo de AVP de 1.500 mg. La paciente continuó con crisis convulsivas, por lo que se decidió trasladar a la UCI con intubación orotraqueal. El VMEEG reportó EER, por lo que se continuó el AVP y se inició PB, bolo de 1 g, seguido de 200 mg/día, al igual que TPM 50 mg cada 12 h. En su evolución, el VMEEG reportó actividad delta generalizada; además, se encontraron valores elevados de amonio (206 µmol/l). Por ello, se decidió suspender el AVP y aumentar la dosis de TPM a 100 mg cada 8 h. Posteriormente, debido a que los valores amonio continuaban elevados, se suspendió el PB y el TPM. La paciente mostró mejoría neurológica, sin nuevos episodios convulsivos, con evolución electrográfica favorable y recuperación de sus ritmos cerebrales fisiológicos y normalización gradual en niveles de amonio (tabla 1).

Los 3 casos de EHA posiblemente asociados al uso combinado de AVP, PB y TPM fueron comunicados al sistema de farmacovigilancia del país, y la valoración de su causalidad, acorde con el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup>, fue probable.

### Discusión

En pacientes con EER, es común la asociación de fármacos antiepilépticos, entre ellos AVP, TPM y PB. Sin embargo, dicha combinación puede inducir hiperamonemia y aumentar el riesgo de una EHA, debido a que estos fármacos disminuyen el metabolismo y la excreción normal de amonio<sup>3</sup>. En este estudio en la literatura científica se encuentran descripciones de casos de EHA asociados al uso combinado de AVP y TPM, al igual que de AVP, TPM y PB, posiblemente por una interacción medicamentosa sinérgica<sup>4-6</sup>. El AVP inhibe la enzima carbamil fosfato sintetasa tipo I,

**Tabla 1** Valores de laboratorio y correlación con la medicación: ácido valproico y topiramato

Esquema o modificación terapéutica	Analítica y valor de referencia	Valores en los pacientes		
		Caso 1	Caso 2	Caso 3
Ácido valproico, topiramato y fenobarbital	Amonio (15-45 $\mu\text{mol/l}$ )	104	51	206
	AST (17-59 U/l)	49	100	23
	ALT (21-72 U/l)	100	111	32
Suspensión de ácido valproico y fenobarbital	Amonio (15-45 $\mu\text{mol/l}$ )	52	54	139
	AST (17-59 U/l)	48	65	26
	ALT (21-72 U/l)	75	86	32
Suspensión del topiramato	Amonio (15-45 $\mu\text{mol/l}$ )	-	8	87
	AST (17-59 U/l)	-	56	47
	ALT (21-72 U/l)	-	79	54

interfiriendo el ciclo de la urea mitocondrial. Por su parte, el TPM aumenta la pérdida renal de bicarbonato y, con ello, afecta a la producción de carbamil-fosfato, clave en el proceso de conversión de amonio a urea. Además el TPM, al igual que el PB, inhibe la síntesis de glutamina sintasa cerebral, enzima que metaboliza el glutatamato y a glutamina. Por ello, los pacientes con deficiencias en el ciclo de la urea son los más susceptibles a una hiperamonemia<sup>3,7</sup>.

La EHA inducida por AVP es una reacción adversa probablemente subdiagnosticado, potencialmente mortal y de incidencia no claramente establecida. Por ello, es fundamental prevenir, identificar e intervenir dicho problema de seguridad. En este contexto, en pacientes en manejo con AVP que desarrollen letargia, vómitos y/o cambios en el estado mental, se deben controlar los valores de amonio en sangre, lo cual debe ser más estricto en pacientes que además estén utilizando TPM y/o PB. Además, en caso de hiperamonemia, se debe suspender el VPA, el PB o el TPM. El monitoreo de signos y síntomas debe ser más estricto durante los primeros 6 meses de manejo, debido a que durante este periodo se presentan la mayoría de reacciones adversas<sup>8</sup>.

## Bibliografía

- Wadzinski J, Franks R, Roane D, Bayard M. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med.* 2007;20:499-502.
  - OMS. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2001 [consultado 2 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/24751.pdf>.
  - Hamer HM, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology.* 2000;54:230-2.
  - Durán-Ferreras E, Jiménez-Vilches PL, Galá-Barranco JM, Fernández-Bolaños Porras R. Hyperammonaemic encephalopathy due to valproic acid. *Rev Neurol.* 2008;46:537-9.
  - Mittal V, Muralee S, Tampi RR. Valproic acid-induced hyperammonemia in the elderly: a review of the literature. *Case Report Med.* 2009;802:121.
  - Vivekanandan S, Dinesh S. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy enhanced by topiramate and phenobarbital: A case report and an update. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010;13:145-7.
  - Carr Russell B, Shrewsbury K. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1020-7.
  - Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32:350-2.
- A. Cano-Zuleta<sup>a</sup>, O.H. Hernández-Ortiz<sup>b</sup>,  
C.A. González-González<sup>c</sup>  
y P. Amariles<sup>d,\*</sup>
- <sup>a</sup> Medicamentos POS, DEMPOS S.A.; Grupo Promoción y Prevención Farmacéutica; Instituto Neurológico de Antioquia, INDEA, Medellín, Colombia  
<sup>b</sup> Instituto Neurológico de Antioquia, INDEA, Medellín, Colombia  
<sup>c</sup> Medicamentos POS, DEMPOS S.A., Antioquia-Medellín-Colombia  
<sup>d</sup> Departamento de Farmacia y Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [pamaris@farmacia.udea.edu.co](mailto:pamaris@farmacia.udea.edu.co)  
(P. Amariles).

doi:10.1016/j.farma.2011.09.005