



Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

farmhosp@grupoaulamedica.com

Sociedad Española de Farmacia
Hospitalaria
España

Gramage Caro, T.; Vélez-Díaz-Pallarés, M.; Serna Pérez, J.; Bermejo Vicedo, T.
Tratamiento con ácido carglúmico de la hiperamoniemia inducida por ácido valproico en
un paciente pediátrico

Farmacia Hospitalaria, vol. 36, núm. 5, 2012, pp. 437-438

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365962444020>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

G. Riu Viladoms*, N. Creus Baró, A. Estefanell Tejero y J. Ribas Sala

Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gisbcn@hotmail.com (G. Riu Viladoms).

doi:10.1016/j.farma.2011.08.006

Tratamiento con ácido carglúmico de la hiperamoniemia inducida por ácido valproico en un paciente pediátrico

Carglumic acid for treatment of valproic acid-induced hyperammonaemia in a paediatric patient

Sr. Director:

El ácido valproico (AV) es un fármaco muy utilizado en neurología pediátrica. La encefalopatía hiperamoniémica inducida por AV es un efecto adverso inusual ($< 1/10.000$ pacientes tratados) pero grave, que puede conducir a la muerte¹. Puede presentarse tanto en tratamientos crónicos como en intoxicaciones agudas por AV y puede ser responsable de un cuadro de encefalopatía similar al de origen hepático en ausencia de insuficiencia hepatocelular. Dicha hiperamoniemia puede deberse a la acción inhibitoria del ácido propiónico, metabolito del AV, sobre la enzima carbamoil-fosfato-sintetasa mitocondrial (CPS-I), del ciclo de la urea. Por otro lado, el AV se une a la carnitina, formando valproilcarnitina, que es eliminada por la orina. La falta de carnitina interfiere en el transporte de ácidos grasos (AG) al interior de la mitocondria del hepatocito, lo que secundariamente inhibe la β -oxidación².

El tratamiento estándar de la hiperamonemia incluye: utilización de quelantes de amonio y L-carnitina, reducción de aporte proteico-calórico, suplementación de aminoácidos esenciales y diálisis³.

En la encefalopatía hiperamoniémica inducida por AV, el tratamiento consiste en la retirada del fármaco⁴. La administración de un suplemento de L-carnitina (100-150mg/kg/día por vía oral [v.o.]) ha demostrado que mejora los síntomas de toxicidad relacionados con el AV⁵, aunque su beneficio en la encefalopatía hiperamoniémica en pacientes sin insuficiencia hepática sigue siendo controvertido¹.

El ácido carglúmico (AC) es un análogo estructural del N-acetilglutamato, activador natural de la CPS-I. Está indicado en el tratamiento de la hiperamoniemia por deficiencia de N-acetilglutamato-sintetasa (NAGS), a dosis de 100-300 mg/kg/día. Se ha mostrado útil en las hiperamoniemias secundarias a acidemias orgánicas, puesto que la acumulación de ácido inhibe la NAGS. Puede considerarse su utilización en hiperamoniemias moderadas y graves de causa no aclarada y en la intoxicación por AV⁶.

El tratamiento utilizado para revertir la hiperamonemia, en nuestro caso, consistió en la retirada paulatina del antiepiléptico y en la administración de L-carnitina y AC.

Descripción del caso

Paciente varón de 30 meses y 14 kg de peso, diagnosticado de epilepsia generalizada idiopática, en tratamiento con AV (140 mg/8 h), levetiracetam (600 mg/12 h) e hidrocortisona (30 mg/12 h). Acude al servicio de urgencias por episodio de parada respiratoria en el contexto de estatus epiléptico. En la analítica se objetivaron valores de amonio de 165,9 $\mu\text{mol/l}$ (VN: 18,0-72,0 $\mu\text{mol/l}$), presencia de acidosis respiratoria y bioquímica hepática normal. No se solicitaron concentraciones plasmáticas de AV en Urgencias por no sospechar inicialmente una intoxicación por AV. Las últimas registradas fueron de 68,5 $\mu\text{g/ml}$ (VN: 50-100 $\mu\text{g/ml}$), tomadas 2 meses antes. Al paciente se le realizó al nacer un análisis metabólico de aminoácidos en plasma y orina que descartó cualquier deficiencia enzimática del ciclo de la urea.

Fue diagnosticado de encefalopatía hiperamoniémica inducida por AV. Durante el ingreso fue tratado con AC 350 mg/6 h (100 mg/kg/día), L-carnitina 350 mg/12 h, levetiracetam 600 mg/12 h, etosuximida 125 mg/12 h y AV 100 mg/8 h v.o., además de con piridoxina, biotina, pantoprazol, hidrocortisona, acetazolamida, vancomicina, aciclovir y metamizol. Ante la posibilidad de repetición del cuadro convulsional y la complejidad del tratamiento anti-convulsivante, los médicos responsables decidieron retirar el AV paulatinamente e ir ajustando de manera simultánea las dosis del resto de antiepilépticos. Como se observa en la [figura 1](#), los valores de amonio se redujeron de 137 $\mu\text{mol/l}$ a 53 $\mu\text{mol/l}$ a las 3 h del inicio del tratamiento con AC. El aumento de amonio entre los días 7 y 8 de ingreso pudo deberse al cambio de medidas dialíticas, a la introducción de acetazolamida en su tratamiento y a la modificación de la

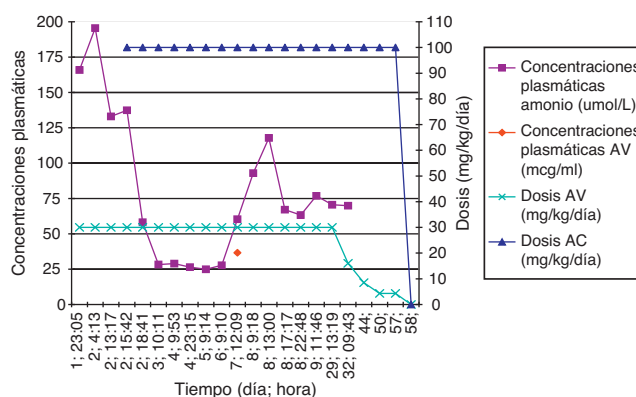


Figura 1 Evolución analítica de la concentración plasmática de amoníaco (VN: 18,0-72,0 $\mu\text{mol/l}$) y ácido valproico (AV) (VN: 50-100 $\mu\text{g/ml}$) y dosis administradas de AV y ácido cinglúmico (AC). VN: valores normales.

pauta de diuréticos, derivados del paso de la UCI a la planta de hospitalización. Debido a este aumento puntual de amonio, se solicitaron concentraciones plasmáticas de AV, que fueron de 37 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Al paciente fue dado de alta a los 34 días con las mismas dosis de hidrocortisona, L-carnitina y AC, etosuximida 125 mg/8 h, levetiracetam 600 mg/12 h y con ranitidina y acetazolamida v.o. La dosis de AV al alta fue de 60 mg/12 h y se retiró definitivamente a los 58 días del episodio de hiperamoniemia, momento en el que también se suspendió el AC.

Discusión

La posibilidad de aparición de encefalopatía hiperamoniémica en niños tratados con AV es un hecho lo suficientemente grave como para que el AV continúe siendo un fármaco de tercera o cuarta línea para el tratamiento de las convulsiones en los niños¹, y siempre empleándose con suma precaución⁷. García et al. recomiendan la determinación sistemática de amonio en pacientes tratados de manera crónica con AV que presenten una disminución en sus funciones cognitivas superiores, especialmente si la concentración de AV se encuentra en rango terapéutico o si se está en tratamiento con otros anticonvulsivantes².

Nuestro paciente estaba en tratamiento con AV debido a una epilepsia resistente a otros antiepilépticos y, probablemente, la hiperamoniemia fue consecuencia de una inhibición de la NAGS por el AV. Este hecho ha sido ampliamente descrito en la bibliografía, tanto en pacientes intoxicados con AV² como en pacientes con concentraciones plasmáticas en rango⁸ o incluso infraterapéuticas¹.

El AC es un fármaco de reciente comercialización, autorizado para su utilización en pacientes con deficiencia de NAGS. La experiencia clínica con AC en este caso es limitada, debido a la excepcionalmente baja prevalencia de la enfermedad, y mucho más lo es en hiperamoniemias inducidas por AV. Hasta el momento solo se han publicado 2 casos en pacientes con concentraciones plasmáticas normales de AV en los que se retiró el fármaco en el momento del diagnóstico y se administró AC durante 24-48 h, hasta la normalización de las concentraciones plasmáticas de amonio⁸. Nuestro paciente fue tratado durante casi 2 meses con AC para mantener concentraciones normales de amonio mientras se iban disminuyendo progresivamente las dosis de AV.

En conclusión, el AC puede ser una alternativa en el tratamiento de la hiperamoniemia inducida por AV, si bien su utilización en esta indicación todavía no está aprobada por las agencias reguladoras. Aunque varios protocolos y guías pediátricas de trastornos del ciclo de la urea y tratamiento

de hiperamoniemias^{4,6}, que incluyen el AV como posible causa secundaria de hiperamoniemia, ya incluyen el AC como parte del tratamiento, los datos que apoyan su uso son muy limitados, siendo necesaria la realización de más estudios que determinen su eficacia en este tipo de pacientes.

Bibliografía

1. Jiménez Parrilla F, Pérez Sánchez A, Núñez Solís JM, Madruga Garrido M, Losada Martínez A. Encefalopatía hiperamoniémica inducida por ácido valproico en período neonatal. *Rev Neurol*. 2009;48:613-4.
2. García D, Nogué S, Sanjurjo E, Espígo G. Hiperamoniemia secundaria a intoxicación aguda por ácido valproico. *Rev Toxicol*. 2003;20:43-5.
3. Couce ML, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamoniemia neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:183-8.
4. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. 2.^a edición. 2009 [consultado 15 Nov 2010]. Disponible en: <http://www.gastroinf.com/protocolo%20hiperamoniemia-hl-2.pdf>
5. Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *The Ann Pharmacother*. 2000;34:630-8.
6. Pintos Morell G, Vilaseca Busca MA, Briones Godino P, Sanjurjo Crespo P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea [consultado 10 May 2011]. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/protocolos/protocolo1.pdf>
7. Gutiérrez M, García E, Pérez F, García B. Tratamiento con ácido valproico intravenoso en un neonato. *Farm Hosp*. 2010;34:259-64.
8. López Marín L, Pedrón Giner C, Arrabal Fernández ML, Lara Herguedas J, González Gutiérrez- Solana L, Ruiz-Falcó Rojas ML, et al. Tratamiento con ácido carglúmico de la encefalopatía hiperamoniémica inducida por ácido valproico. VII Congreso Nacional de errores congénitos del metabolismo, Sevilla, 7-19 octubre 2007. Libro de abstracts: 105 (P32) [consultado 10 May 2011]. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/congreso/2007-comunicaciones/posters/Aminoacidopatias.pdf>

T. Gramage Caro*, M. Vélez-Díaz-Pallarés, J. Serna Pérez y T. Bermejo Vicedo

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tgramage.hrc@salud.madrid.org (T. Gramage Caro).

doi:10.1016/j.farma.2011.08.005