

## Encefalopatía inducida por ácido valproico: serie de siete casos

### Valproic acid-induced encephalopathy: series of seven cases

Álvaro Soto V.<sup>1</sup> y Darío Ramírez C.<sup>2</sup>

**Introduction:** Valproic acid (VA) induced encephalopathy is an unusual complication characterized by decreasing level of consciousness, focal neurological deficits, cognitive slowing, vomiting, drowsiness, and lethargy, with or without hyperammonemia. Electroencephalography (EEG) is characterized by continuous generalized slowing. The EEG findings, as well as clinical manifestations and hyperammonemia, tend to normalize after VA withdrawal. **Patients and Methods:** We present a series of seven patients who developed VA-induced encephalopathy at the Neurology Department of Hospital Salvador between 2003 and 2010. We report two illustrative cases in extenso. **Results:** Our series is composed by five women and two men. Five patients developed hyperammonemia (ammonemia above 50 µg/dl). 55 years was the average of patients (range: 37 to 82 years). VA dose was between 375 and 2.000 mg (average 903 mg). Latency between start or important change in VA dose was 3 days to 16 years and a month. All patients had brain damage. Polytherapy with phenobarbital, phenytoin and carbamazepine was significant. The most frequent EEG pattern was diffuse slowing. A 82-year-old female developed a pseudo-periodic activity suggesting a non-convulsive status epilepticus. The clinical manifestations, EEG findings and laboratory normalized after VA withdrawal. **Conclusions:** Acid valproic-induced encephalopathy is a reversible but potentially fatal adverse reaction that requires a high index of suspicion. Brain damage and polytherapy seem to be important risk factors.

**Key words:** Encephalopathy, valproic acid, hyperammonemia, hyperammonemic encephalopathy, electroencephalography.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2011; 49 (3): 243-250

### Introducción

El ácido valproico (AV) es un fármaco de amplio espectro utilizado en un gran número de trastornos epilépticos, tanto en niños como en adultos<sup>1,2</sup>. Aparte de esta indicación clásica, el AV se utiliza en algunas patologías psiquiátricas como el trastorno bipolar y el trastorno esquizoafectivo,

además en el tratamiento del dolor neuropático y en la profilaxis de migraña<sup>1</sup>. Aunque generalmente es bien tolerado, ha sido asociado con muchos efectos adversos, algunos relacionados a la dosis, y otros, de carácter idiosincrático<sup>1</sup>. Los efectos adversos neurológicos, entre los que se incluyen mareos, incoordinación, alteración de la marcha y diplopía, se relacionan frecuentemente con las

Recibido: 11/03/2011

Aprobado: 10/07/2011

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Neurológicas Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Servicio de Neurología, Hospital del Salvador.

concentraciones séricas del AV, y revierten con la reducción o discontinuación del fármaco<sup>1</sup>. Las reacciones idiosincráticas afectan a los sistemas hematopoyético, hepático y digestivo, y no se relacionan con los niveles séricos de AV<sup>1</sup>. La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. Sin embargo, pueden producirse reacciones graves como: hepatotoxicidad, encefalopatía, trastornos de la coagulación, pancreatitis y supresión de la médula ósea<sup>3</sup>.

Se han descrito tres formas de encefalopatía en niños y adultos tratados con AV: una encefalopatía producida por el efecto tóxico directo del AV, con altos niveles séricos de AV pero con amonio normal; una encefalopatía hiperamonémica y una encefalopatía con función hepática alterada<sup>3,4</sup>. La encefalopatía hiperamonémica inducida por AV es una complicación infrecuente caracterizada por disminución del nivel de conciencia, déficits neurológicos focales, enlentecimiento cognitivo, vómitos, somnolencia y letargia<sup>2</sup>. El electroencefalograma (EEG) muestra enlentecimiento difuso<sup>2,5</sup>. Los hallazgos del EEG, las manifestaciones clínicas y la hiperamonemia tienden a normalizarse con la suspensión del AV<sup>2</sup>.

Se considera que el mecanismo principal de la encefalopatía inducida por AV es el efecto directo sobre algunos neurotransmisores<sup>3</sup>. El AV puede disminuir la síntesis de glutamina mediante la inhibición de la glutamina sintetasa, contribuyendo a la generación de la hiperamonemia. Otro mecanismo posible es la toxicidad neuronal directa mediante el aumento de las concentraciones intracelulares de glutamato y de amonio en los astrocitos, que puede conducir a una injuria neuronal potencial y a edema cerebral<sup>6</sup>. Hasta un 20% de pacientes asintomáticos tratados con AV pueden desarrollar una hiperamonemia leve<sup>3</sup>. Varias publicaciones informan de un mayor riesgo de encefalopatía en pacientes que combinan AV con otros anticonvulsivantes, especialmente con topiramato<sup>7</sup>.

Presentamos una serie de 7 pacientes con encefalopatía inducida por ácido valproico. Se analizan sus características clínicas, de laboratorio y patrón EEG.

## Pacientes y Métodos

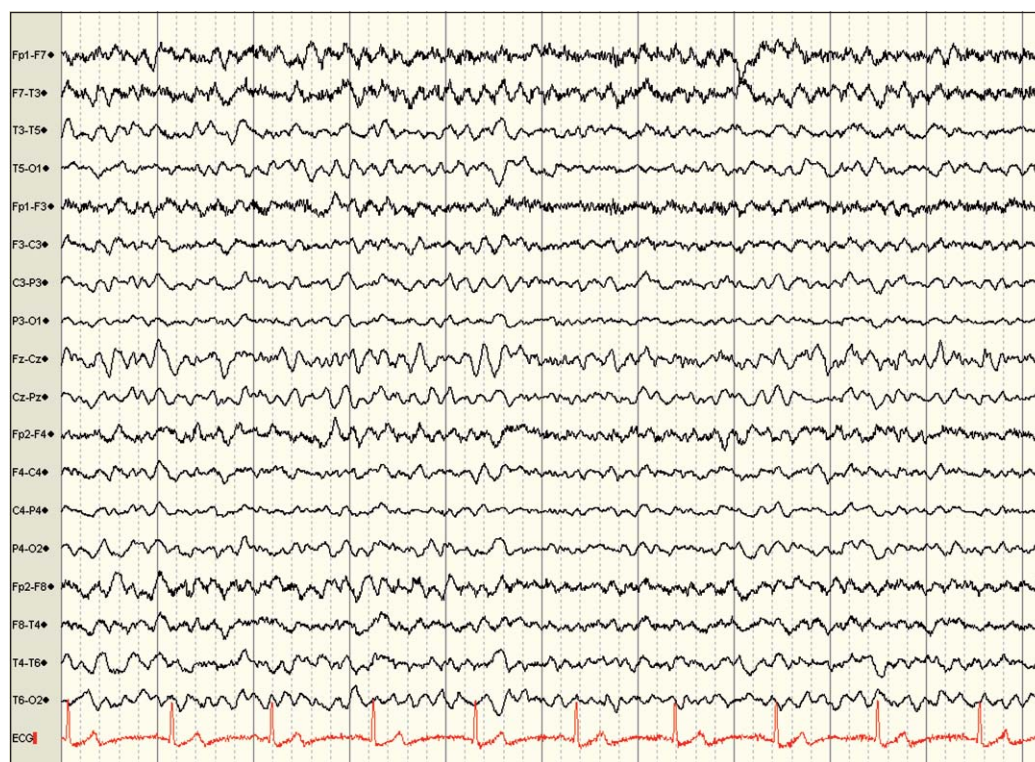
Se analiza una serie de 7 pacientes que desarrollaron una encefalopatía inducida por AV, en el Servicio de Neurología del Hospital del Salvador, Santiago de Chile, entre 2003 y 2010. Los pacientes se presentaron con compromiso de conciencia, pruebas de función hepática dentro de rangos normales y EEG con un patrón encefalopático caracterizado por enlentecimiento difuso (Figura 1). Hubo mejoría clínica, del EEG y de los exámenes de laboratorio con la suspensión del AV. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. Además, presentamos *in extenso*, dos casos representativos de encefalopatía hiperamonémica inducida por AV.

### Caso 3

Mujer de 36 años con antecedente de epilepsia focal secundaria a meningitis en la infancia, infarto hemisférico izquierdo con hemiparesia braquiocrural derecha espástica y retardo mental. Se encontraba en tratamiento con fenobarbital (FNB) 200 mg/día y fenitoína (FNT) 400 mg/día. Por aumento de la frecuencia de crisis (40 crisis tónicas al día), se inició AV el 20/07/2007. Tres días más tarde ingresó al Servicio de Urgencia del Hospital del Salvador por compromiso de conciencia. Estaba recibiendo 750 mg de AV al día. Al ingreso se encontraba vigil espontánea, emitía lenguaje escaso con fluencia disminuida y comprendía órdenes simples. El resto del examen no presentaba alteraciones. El EEG del 25/07/07 mostró una lentitud difusa severa de 1 a 3 cps, de amplitud 50 a 100  $\mu$ V, sobre la cual se superponían ritmos más rápidos de 4 a 5 cps de menor amplitud y ocasional aparición de trenes de ondas a 2 cps rítmicas de pendiente aguda en posterior izquierdo. ALT/AST estaban en 20 y 17 U/L, respectivamente. La amonemia se encontraba en 200,1  $\mu$ g/dl el 24/07 y ascendió a 398,5  $\mu$ g/dl al día siguiente. El nivel de AV fue de 50  $\mu$ g/ml. Se suspendió el AV con recuperación completa del nivel de conciencia. El EEG de control (30/07/2007) mostró una franca mejoría de la actividad de fondo. Fue dada de alta el 9/08/2007 en buenas condiciones, con indicación de FNT 100 mg cada 12 horas y FNB 50 mg/día.

**Tabla 1. Características de los pacientes, ALAT alaninoaminotransferasa, ASAT: aspartatoaminotransferasa, CBZ: carbamazepina, DOC: daño orgánico cerebral, FAE: fármacos antiepilépticos, FNB: fenobarbital, FNT: fenitoína**

Caso	Sexo	Edad	Comorbilidad	EEG	Dosis AV (mg)	Nivel AV (µg/ml)	Latencia	Otros FAE	ASAT U/L ALAT U/L	Amonemia (µmol/l)
1	M	43	DOC, epilepsia refractaria	Lentitud difusa	750	(-)	2 meses	FNB, FNT	normal	(-)
2	M	37	DOC, consumo sustancias	Lentitud difusa, ondas trifásicas	2.000	107	7 meses	FNB, FNT	9, 19	192,4
3	F	37	Retardo mental, meningitis infancia	Lentitud difusa	750	50	3 días	FNB, FNT	17, 20	398,5
4	F	82	Demencia	Lentitud difusa	1.000	(-)	6 meses	(-)	(-)	43
5	F	62	DOC	Lentitud difusa	700	(-)	14 meses	FNT, CBZ	(-)	141
6	F	44	Esclerosis hipocampal derecha	Lentitud difusa	750	(-)	16 años 1 mes	FNB, CBZ	18, 10	83
7	F	82	Infarto parietal derecho antiguo	Actividad pseudoperiódica	375	(-)	10 días	(-)	20, 17	144



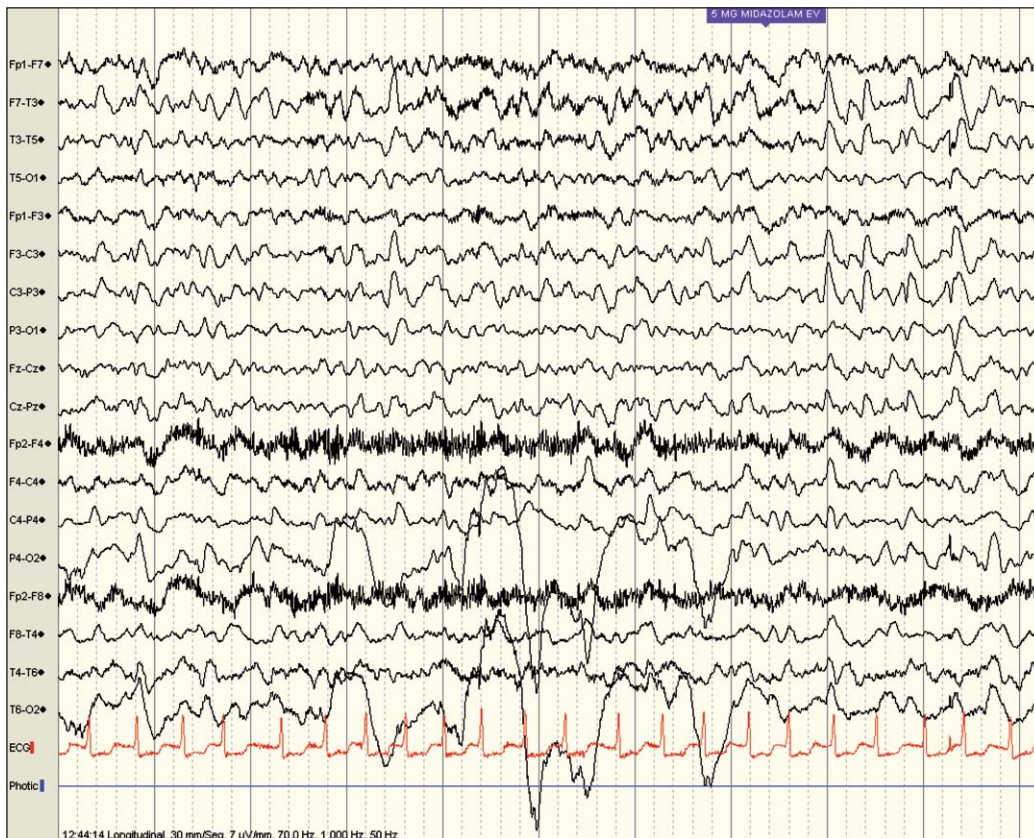
**Figura 1.** Caso 6. Encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico. Registro de vigilia moderadamente patológico por pobre gradiente antero-posterior y lentitud (4–6 cps) de la actividad de base, objetivando una disfunción cortical difusa, a lo cual se asocian algunos trenes de ondas delta 2-3 cps difusos.



**Caso 7**

Mujer de 82 años con antecedente de hipertensión arterial crónica, accidente cerebrovascular isquémico parietal derecho en 2008 y fibrilación auricular sin anticoagulación oral. Ingresó el 24/02/2010 por un cuadro de inicio súbito de debilidad del hemicuerpo izquierdo y anartria con recuperación completa en pocos minutos. La tomografía computada de cerebro mostró un infarto parietal derecho antiguo. Del examen neurológico de ingreso destacó una dificultad para la inversión de series complejas y una disartria leve. Además de una hemianopsia homónima izquierda y una paresia facial periférica izquierda antigua. Presentaba una monoparesia braquial izquierda mínima, con plantar derecho flexor e izquierdo

extensor, y una hemihipoestesia FBC izquierda superficial. El EEG del 26/02/2010 mostró ondas angulares de amplitud reforzada y complejos de onda aguda-onda lenta, en central y temporal medio derecho. Se inició AV 250 mg/día el 5/03/2010. El 15/03/2010 se encontraba recibiendo 375 mg/día de AV, se constató una disminución del nivel de conciencia, estaba vigil a la voz, bradipsíquica, parcialmente orientada témporo-espacialmente, no invertía series simples. También se pesquisó asterixis. No presentaba otros déficits. El EEG mostró una actividad pseudoperiódica caracterizada por la repetición de ondas agudas paroxísticas difusas con una frecuencia de 2 cps, que se mezclaba a izquierda, con fragmentos de una actividad theta rápida de baja amplitud (Figura 2). Se planteó el



**Figura 2.** Caso 7. Status epilepticus no convulsivo. Actividad pseudoperiódica compuesta de ondas agudas que se repiten a intervalos de 0,5 segundos sobre toda la convexidad, entrecortados por fragmentos de una actividad theta. Sobre los territorios temporales derechos se observa una sobrecarga de ondas lentas 2 cps. En central derecho se inscriben además puntas o puntas-ondas de bajo voltaje. Las anomalías descritas desaparecieron con la administración de 5 mg de midazolam ev, siendo reemplazadas por una actividad de sueño lento de aspecto fisiológico.

diagnóstico de un status epilepticus no convulsivo. La amonemia fue de 144  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . GOT/GPT de 20 y 17 U/L, respectivamente. Se suspendió el AV, se cargó con 900 mg de fenitoína por sonda nasogástrica y se inició levetiracetam 500 mg cada 12 horas. Se objetivó una mejoría progresiva del nivel de conciencia y desaparición de la asterixis. El EEG de control (26/03/2010) mostró una asimetría por lentitud a derecha, máxima en temporal (en rango theta), sin signos primarios de epilepsia.

## Resultados

La serie de casos consiste en 5 mujeres y 2 hombres. El promedio de edad fue de 55 años (37 a 82 años). Las dosis de AV fueron de 375 a 2.000 mg (promedio = 903). Cinco pacientes cursaron con hiperamonemia (amonemia mayor a 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ). La latencia entre el inicio o ajuste significativo del AV fue de 3 días hasta 16 años y un mes. Todos los pacientes presentaban daño orgánico cerebral: secuela de traumatismo encéfalo-craneano, demencia, secuela de meningitis bacteriana, antecedente de drogadicción, esclerosis hipocampal y enfermedad cerebrovascular. En relación a la politerapia, 4 pacientes estaban tomando concomitantemente fenobarbital (57%), 4 con fenitoína (57%) y 2 con carbamazepina (29%). El patrón de EEG más frecuente fue el enlentecimiento difuso del ritmo de fondo. El caso 7 presentó un trazado con actividad pseudoperiódica compuesto de ondas agudas que se repetían a intervalos de 0,5 segundos sobre toda la convexidad. Estas anomalías fueron interpretadas como sugerentes de un status epilepticus no convulsivo. En todos los casos hubo normalización clínica, de laboratorio y del EEG con la suspensión del AV. Ninguno de los pacientes fue tratado con carnitina.

## Discusión

El AV es un fármaco ampliamente utilizado en neurología y psiquiatría, que usualmente es bien tolerado<sup>1-3</sup>. El AV tiene numerosas interacciones

con otros fármacos y entre sus reacciones adversas más severas se encuentran daño hepático, pancreatitis, teratogenicidad, trombocitopenia e hiperamonemia<sup>8</sup>. En 1980, Coulter y Allen reportaron el primer caso de hiperamonemia, con función hepática normal en un niño con epilepsia tratado con AV<sup>9,10</sup>.

Se han descrito tres formas de encefalopatía en niños y adultos tratados con AV: encefalopatía como efecto tóxico directo del AV, con niveles séricos elevados de AV pero con amonio normal<sup>3,4</sup>; encefalopatía hiperamonémica<sup>2,3,9,11</sup> y encefalopatía con función hepática alterada<sup>3</sup>. La encefalopatía hiperamonémica por AV es una complicación infrecuente caracterizada por disminución del nivel de conciencia, déficits neurológicos focales, enlentecimiento cognitivo, vómitos, somnolencia y letargia<sup>1,2</sup>. El EEG característico muestra signos de severa encefalopatía con enlentecimiento difuso continuo, predominancia de actividad theta y delta, ocasionales estallidos de actividad rítmica delta frontal intermitente (FIRDA), y ondas trifásicas<sup>2,5</sup>. La etiopatogenia no se conoce completamente, aunque la hiperamonemia ha sido postulada como la principal causa del síndrome clínico<sup>2,12</sup>. El aumento de la amonemia se debe a varios mecanismos, el más importante parece ser la inhibición de la carboilfosfato sintetasa-I, que es la enzima que inicia el ciclo de la urea<sup>2,6</sup>.

La politerapia con fenitoína o carbamazepina, y especialmente con fenobarbital y topiramato, parece contribuir también a la hiperamonemia<sup>2,11,13</sup>. La hiperamonemia conduce a un aumento de la glutamina a nivel cerebral que produce hinchazón de los astrocitos y edema cerebral<sup>2,6</sup>. Se considera generalmente que el principal mecanismo de producción de la encefalopatía inducida por AV es el efecto directo sobre algunos neurotransmisores<sup>3</sup>. El AV puede disminuir la síntesis de glutamina mediante la inhibición de la glutamina sintetasa, y de esta manera, contribuir a la hiperamonemia<sup>3</sup>. Otro mecanismo posible es la toxicidad neuronal directa inducida por las concentraciones intracelulares aumentadas de glutamato y de amonio en los astrocitos que pueden conducir a una injuria neuronal potencial, y quizás, a edema cerebral<sup>3,6</sup>.

La prevalencia de hiperamonemia en estudios retrospectivos va de un 70 a un 100%, y en estudios transversales varía de un 16 a 100%, si se considera como hiperamonemia el doble del nivel basal<sup>12</sup>. Debido a la elevada prevalencia de hiperamonemia en pacientes en tratamiento con AV parece innecesario medir la amonemia en individuos asintomáticos y sólo estaría justificada en pacientes con signos de un proceso encefalopático agudo<sup>12</sup>. La encefalopatía hiperamonémica por AV es más frecuente en pacientes con deficiencia de carnitina o alteraciones enzimáticas congénitas del ciclo de la urea<sup>4,11</sup>. Otro factor de riesgo es el retardo mental<sup>3</sup>. El tratamiento con suplementos de carnitina puede conducir a una respuesta clínica favorable debido a la deficiencia de carnitina inducida por AV<sup>2,4,8</sup>. Varios estudios sugieren el valor potencial de la L-carnitina oral para revertir la deficiencia de carnitina o prevenir su desarrollo como reacción adversa al uso de AV<sup>4</sup>.

El efecto inductor de crisis convulsivas de los fármacos antiepilépticos puede ser una reacción paradójica o ser el resultado de una encefalopatía inducida por anticonvulsivantes, como en el caso del AV<sup>14</sup>. Velioglu y cols describieron el caso de una mujer de 19 años que desarrolló un status epilepticus no convulsivo (SENC) secundario a AV<sup>14</sup>. En el caso 7 tenemos la sospecha que la paciente presentó una encefalopatía hiperamonémica por AV que evolucionó a un SENC.

La acción más importante en el manejo de esta encefalopatía es suspender el AV. También se recomienda minimizar la producción endógena de amonio<sup>11</sup>, el catabolismo proteico, la ingesta de nitrógeno y su absorción con lactulosa, administrar sustratos que faciliten la remoción del amonio por vías alternativas como la L-carnitina, y eventualmente el uso de diálisis<sup>11</sup>.

Se ha reportado hiperamonemia sin relación a

la dosis diaria de AV o a la duración del tratamiento<sup>6,14</sup>, debido a que esta reacción adversa parece ser idiosincrática, y por lo tanto, difícil de predecir. La encefalopatía por AV puede desarrollarse incluso en pacientes que previamente toleraban el AV, en quienes reciben dosis bajas o al iniciar el tratamiento, con niveles séricos bajos o elevados, o en quienes se inicia un nuevo FAE. Por ejemplo, la paciente del caso 6 presentó una encefalopatía posterior al uso de AV por más de 16 años. En este sentido, la medición de la amonemia podría ser útil en la detección de la encefalopatía hiperamonémica inducida por AV en pacientes con factores de riesgo como comorbilidad, bajo peso o politerapia<sup>14</sup>.

La serie que presentamos coincide con otras presentadas en la literatura médica. A nuestro conocimiento, es la serie más extensa y detallada reportada en Chile. También nos parece necesario destacar que los dos casos más severos (3 y 7) ocurrieron en forma precoz (3 y 10 días respectivamente) y con dosis muy bajas de AV. Por otra parte, este sería el primer reporte en Chile, de un SENC desencadenado por el uso de ácido valproico.

## Conclusiones

- La encefalopatía inducida por ácido valproico es una reacción adversa reversible pero potencialmente fatal que requiere un alto índice de sospecha.
- El daño orgánico cerebral y la politerapia parecen ser importantes factores de riesgo para su producción.
- Una encefalopatía hiperamonémica por ácido valproico, en forma excepcional, pudiese inducir el desarrollo de un status epilepticus no convulsivo.

## Resumen

**Introducción:** La encefalopatía inducida por ácido valproico (AV) es una complicación infrecuente caracterizada por disminución del nivel de conciencia, déficits neurológicos focales, enlentecimiento cognitivo, vómitos, somnolencia y letargia, con o sin hiperamonemia. El electroencefalograma (EEG) muestra enlentecimiento difuso. Los hallazgos EEG, las manifestaciones clínicas y la hiperamonemia tienden a normalizarse con la suspensión del AV. **Pacientes y Métodos:** Se presenta una serie de 7 pacientes que desarrollaron encefalopatía por AV, en el Servicio de Neurología del Hospital del Salvador, entre 2003 y 2010. Se detallan dos casos clínicos ilustrativos. **Resultados:** La serie está compuesta por 5 mujeres y 2 hombres. Cinco pacientes desarrollaron hiperamonemia (amonemia sobre 50 µg/dl). El promedio de edad fue de 55 años (37 a 82 años). Las dosis de AV fueron de 375 a 2.000 mg (promedio = 903). La latencia entre el inicio o ajuste significativo del AV fue de 3 días hasta 16 años y un mes. Todos los pacientes presentaban daño orgánico cerebral. La politerapia con fenobarbital, fenitoína y carbamazepina fue significativa. El patrón de EEG más frecuente fue el enlentecimiento difuso. Una paciente de 82 años desarrolló actividad pseudoperiódica sugerente de un status epilepticus no convulsivo. En todos los pacientes hubo normalización clínica, de laboratorio y del EEG con la suspensión del AV. **Conclusiones:** La encefalopatía inducida por ácido valproico es una reacción adversa reversible pero potencialmente fatal que requiere un alto índice de sospecha. El daño orgánico cerebral y la politerapia parecen ser importantes factores de riesgo para su producción.

**Palabras clave:** Encefalopatía, ácido valproico, hiperamonemia, encefalopatía hiperamonémica, electroencefalograma.

## Referencias

- Gomceli YB, Kutlu G, Cavdar L, Sanivar F, Inan LE. Different clinical manifestations of hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 583-7.
- Segura-Bruna N, Rodríguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic Encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 1-7.
- Gerstner T, Buesing D, Longin E, Bendl C, Wenzel D, Scheid E, et al. Valproic acid induced encephalopathy -19 new cases in Germany from 1994 to 2003- A side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure* 2006; 15: 443-8.
- Lheureux PER, Penalosa A, Zahir S, Gris M. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? *Critical Care* 2005; 9: 431-40.
- Kifune A, Kubota F, Shibata N, Akata T, Kikuchi S. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsia* 2000; 41: 909-12.
- Verroti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 367-73.
- Longin E, Teich M, Koelfen W, König SA. Topiramate enhances the risk of valproate associated side effects in three children. *Epilepsia* 2002; 43: 451-4.
- Wadzinski J, Franks R, Roane D, Bayard M. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med* 2007; 20: 499-502.
- Carr RB, Shrewsbury. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1020-7.
- Coulter DL, Allen RJ. Secondary hyperammonemia: a possible mechanism for valproate encephalopathy. *Lancet* 1980; 1: 1310-1.
- Young P, Finn BC, Álvarez F, Bruetman JE, Tri-

- marchi H. Encefalopatía asociada a valproato. *Rev Med Chile* 2007; 135: 1446-9.
12. Chicharro AV, de Marinis AJ, Kanner AM. The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: Looking for problems where they do not exist? *Epilepsy Behav* 2007; 11: 361-6.
  13. Alqahtani S, Federico P, Myers RP. A case of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: look beyond the liver. *Can Med Assoc J* 2007; 177: 568-9.
  14. Velioglu SK, Gazioglu S. Non-convulsive status epilepticus secondary to valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 128-32.

---

Correspondencia:

Dr. Álvaro Soto Venegas  
Salvador 2111, Depto. 307.  
Ñuñoa, Santiago de Chile.  
Fono: 56-2-9197172  
E-mail: alvaro\_soto@vtr.net