

# Hiperamoniemia secundaria a intoxicación aguda por ácido valproico

García D, Nogué S, Sanjurjo E y Espígol G

Área de Vigilancia Intensiva y Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Clínic, Barcelona

Recibido 2 de Mayo de 2002 / Aceptado 3 de Junio de 2002

**Resumen:** Se presenta el caso de una mujer que ingirió 30 g de ácido valproico, entre otros psicofármacos, en una tentativa de suicidio. La intoxicación se caracterizó por el coma profundo, con hiperamoniemia (54  $\mu\text{mol/L}$ ) y una elevada concentración en sangre de ácido valproico (235  $\mu\text{g/mL}$ ). Aunque el curso clínico se complicó con una neumonía por aspiración, la paciente evolucionó favorablemente. Se discute el mecanismo por el que se produce la hiperamoniemia en este tipo de intoxicación.

**Palabras clave:** Ácido valproico. Hiperamoniemia.

**Abstract:** **Hyperammonemia secondary to acute intoxication with valproic acid.** We present the case of a woman who ingested 30 g of valproic acid, plus other psychoactive drugs, in a suicide attempt. The intoxication was characterized by a deep coma, with hyperammonemia (54  $\mu\text{mol/L}$ ) and elevated blood levels of valproic acid (235  $\mu\text{g/mL}$ ). Although the clinical course was complicated by pneumonia due to aspiration, the patient evolved favourably. The mechanism that produces hyperammonemia in this type of intoxication is discussed.

**Key words:** Valproic acid. Hyperammonemia.

## Introducción

La hiperamoniemia puede estar presente tanto en los tratamientos crónicos como en las intoxicaciones agudas por ácido valproico, y puede ser responsable de un cuadro de encefalopatía similar a la de origen hepático en ausencia de insuficiencia hepatocelular [1-3]. Se presenta un caso de hiperamoniemia por intoxicación aguda con ácido valproico, describiendo los mecanismos fisiopatológicos que conducen a un aumento del amonio, así como el posible papel terapéutico de la carnitina tanto en las intoxicaciones agudas como, en forma de suplemento dietético, en los tratamientos crónicos.

## CASO CLÍNICO

Una mujer de 46 años, ingresa en el Área de Vigilancia Intensiva de nuestro Hospital trasladada desde otro centro por ingesta, con

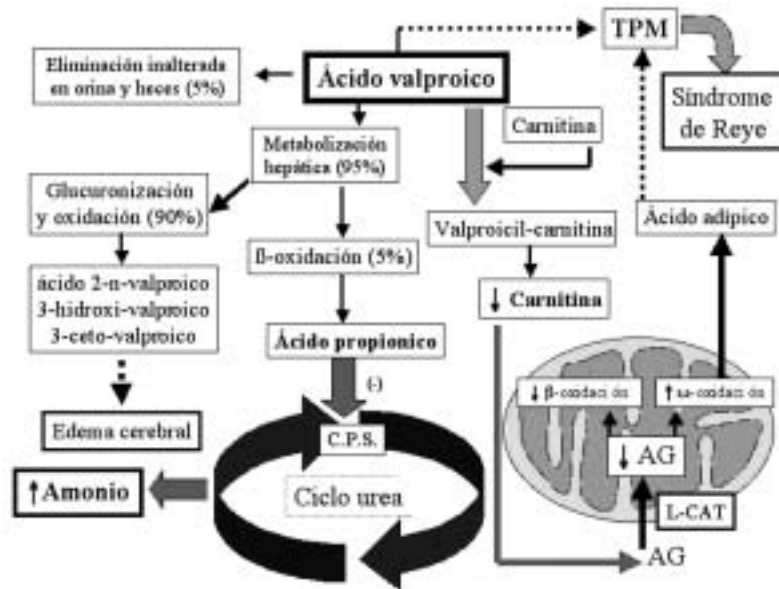
intencionalidad suicida, de 30 g de ácido valproico, 9 g de gabapentina, 90 mg de clonazepam y 120 mg de risperidona. La paciente estaba diagnosticada de un trastorno bipolar de tipo 2 y había sido tratada previamente con litio y carbamacepina, sin buenos resultados, desarrollando un hipotiroidismo atribuido al litio y que precisaba tratamiento sustitutivo con 75  $\mu\text{g}$  al día de levotiroxina. Actualmente estaba en tratamiento con gabapentina, valproato, clonazepam, risperidona y venlafaxina. Había realizado previamente dos intoxicaciones medicamentosas de tipo suicida.

La paciente realiza la sobreingesta de los fármacos ya mencionados e informa a la familia, que relata un cuadro de vómito precoz con salida de comprimidos. Fue llevada a otro Hospital donde se practicó un lavado gástrico sin que se observase la salida de restos de pastillas, manteniéndola en observación sin administrar carbón activado. Somnolienta inicialmente, presenta una disminución progresiva del nivel de conciencia hasta el coma profundo, por lo que se inicia una perfusión con flumazenilo y suero bicarbonatado; para proteger la vía aérea, se decide la intubación orotraqueal y la conexión a ventilación mecánica, trasladándose a continuación a nuestro Hospital. A su llegada se encontraba estable hemodinámicamente, con pupilas mióticas y en coma con una puntuación de 7 en la escala de Glasgow, sin signos de focalidad neurológica. Los resultados analíticos iniciales fueron normales a excepción de una acidosis mixta, respiratoria y metabólica (lactato 25 mg/dL; v.n.: < 22 mg/dL) con hipoxemia secundaria a una neumonía por aspiración bibasal. Los niveles séricos de valproato fueron de 235  $\mu\text{g/mL}$  (v.n.: 40-100  $\mu\text{g/mL}$ ) y se objetivó una rabdomiolisis leve (CPK 1.227 UI/L; v.n.: 30-140 UI/L) sin repercusión en la función renal. Los niveles de amonio eran de 54  $\mu\text{mol/L}$  (v.n.: 9-33  $\mu\text{mol/L}$ ), siendo la función hepática normal. Se realizó un tratamiento de soporte y antibioticoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico, evolucionando favorablemente, siendo extubada a las 36 h y dada de alta hacia una sala de hospitalización general a los 4 días de su ingreso, con posterior traslado a su domicilio sin ningún tipo de secuelas.

## Discusión

La hiperamoniemia en las intoxicaciones por ácido valproico se debe a una disminución del ciclo de la urea por inhibición de la carbamil fosfato sintetasa tipo I por parte del ácido propiónico [4-6], que es un metabolito del ácido valproico (figura 1). Por otro lado, el valproico se une a la carnitina formando valproicil-carnitina, que es eliminada por orina [5]. La falta de carnitina

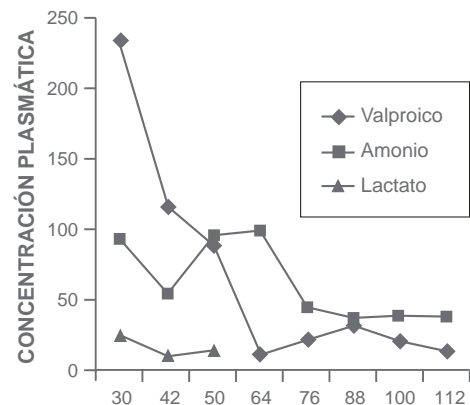
Correspondencia: Dr. Santiago Nogué, Área de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic, C/ Villarroel 170, 08036 Barcelona. Fax: 93-2275693. e-mail: snogue@clinic.ub.es.



**Fig. 1 .** *Metabolismo del ácido valproico y sus implicaciones fisiopatológicas.*  
 TPM.: Translocación de la permeabilidad mitocondrial; AG: Ácidos grasos.  
 C.P.S.: Carbamil-fosfato sintetasa tipo I; L-CAT: L-carnitin-aciltransferasa tipo I.

interfiere en la capacidad de la L-carnitin-aciltransferasa I para transportar los ácidos grasos hacia el interior de la mitocondria del hepatocito, lo que secundariamente inhibe la β-oxidación y estimula la ω-oxidación, cuyo resultado final son los ácidos adipico y subérico [7,8]. Estos ácidos, junto con el propio valproico, han sido recientemente implicados en un mecanismo de disrupción mitocondrial denominado translocación de la permeabilidad mitocondrial y que se traduciría en un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y en la aparición de un cuadro análogo al Síndrome de Reye [9]. Se ha postulado además, que el ácido 2-n-valproico, un metabolito activo del valproico, se acumularía en el SNC y sería el responsable del edema cerebral descrito en estas intoxicaciones [5]. En el caso que nos ocupa, se midieron las concentraciones plasmáticas de ácido valproico y de amonio cada 12 h (figura 2), observando una relación directa entre ambas concentraciones, aunque decalada en el tiempo, lo que interpretamos como una consecuencia de la metabolización del valproico hacia el ácido propiónico, metabolito que no pudo ser cuantificado analíticamente. No se ha demostrado que los otros fármacos que la paciente tomó en su tentativa de suicidio interfirieran metabólicamente con el valproato, por lo que atribuimos a éste la presencia de la hiperamonemia y el cuadro de coma. La hiperlactacidemia y la acidosis metabólica podrían deberse también a un efecto directo de las elevadas concentraciones de ácido valproico [10].

Diversos autores han señalado la posibilidad de utilizar la carnitina como suplemento dietético durante el uso prolongado de ácido valproico o en las intoxicaciones agudas, para compensar los efectos deletéreos del ácido propiónico sobre el metabolismo de los ácidos grasos, pero no hay estudios controlados que discernan la verdadera trascendencia y utilidad de esta terapéutica. Consideramos de interés la determinación rutinaria del ión amonio en los intoxicados con valproico y disminución del nivel de conciencia, así como también en los pacientes tratados de mane-



**Fig. 2.** *Evolución (en horas posteriores a la ingesta) de la concentración plasmática de ácido valproico (vn: 40-100 μg/mL), amonio (vn:9-33 μmol/L) y lactato (vn: 0-22 mg/dL).*

ra crónica con valproato y que presenten una merma en sus funciones cognitivas superiores, especialmente si la concentración de ácido valproico se encuentra en el rango terapéutico o si el individuo está en tratamiento con otros agentes anticonvulsivantes, como la fenitoína o el fenobarbital, ya que estos fármacos podrían incrementar la concentración de los metabolitos del ácido valproico o inhibir directamente el metabolismo hepático del amonio [4, 5].

### Bibliografía

- Duarte J, Macias S, Coria F, Fernandez E, Claveria LE (1993). Valproate-induced coma; case report and literature review. *Ann Pharmacother* 27:582-583.
- Rawat S, Borkowski WJ, Swick HM (1991). Valproic acid and secondary hyperammonemia. *Neurology* 31:1173-1174.

3. Wen-Ling L, Chen-Chang Y, Jou-Fang D, *et al.* (1998). A case of severe hyperammonemia and unconsciousness following sodium valproate intoxication. *Vet Hum Toxicol* 40:346-348.
4. Blindauer KA, Harrington G, Morris GL, *et al.* (1998). Fulminant progression of demyelinating disease after valproate induced encephalopathy. *Neurology* 51:292-295.
5. Doyon S (1998). Anticonvulsivants. En: Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, Weisman R, Howland M, Hoffman R. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Appleton & Lange, Stamford (Connecticut, USA), 689-701.
6. Normann S, Speranza V, Gaar G (2001). Valproate and selected newer anticonvulsivants. En: Ford M, Delaney K, Ling L, Erickson T. *Clinical Toxicology*. W. B. Saunders Company, Philadelphia (Pennsylvania, USA), 493-497.
7. Murakami K, Sugimoto T, Woo M, Nishida N, Muro H (1996). Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. *Epilepsia* 37:687-689.
8. Seger D (1998). Anticonvulsants. En: Haddad L, Shannon M, Winchester J. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. W. B. Saunders Company, Philadelphia (Pennsylvania, USA), 655-663.
9. Trost LC, Lemasters JJ (1996). The mitochondrial permeability transition: a new pathophysiological mechanism for Reye's syndrome and toxic liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 278:1000-1005.
10. Dumoulin A, Lapostolle F, Adnet F, *et al.* (1997). Acidose et hyperlactatémie lors des intoxications aiguës par le valproate de sodium. *Presse Med* 26:555-557.