



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

17254
3



**PERFIL CLINICO DE LA HIPERAMONEMIA ASOCIADA
A LA ADMINISTRACIÓN DE ACIDO VALPROICO EN
PACIENTES CON EPILEPSIA MANEJADOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN
DR. ABRAHAM DAYAN NAHMAD
DRA. ALICIA GONZALEZ ZAMORA
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTAS EN
NEUROLOGÍA PEDIATRICA**

MEXICO, D. F.

f

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

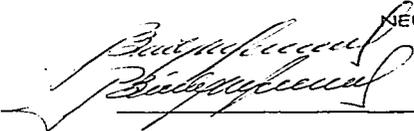
PERFIL CLINICO DE LA HIPERAMONEMIA ASOCIADA A
LA ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO VALPROICO EN
PACIENTES CON EPILEPSIA MANEJADOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

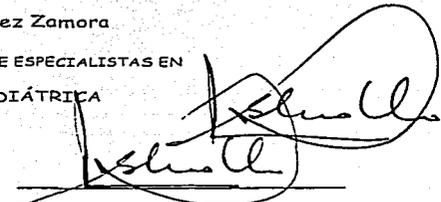
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTAN

Dr. Abraham Dayán Nahmad

Dra. Alicia González Zamora

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTAS EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA


DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.


DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.


DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGIA PEDIÁTRICA Y TUTORA
DEL TRABAJO DE INVESTIGACION



2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos

Al TODOPODEROSO, quien cuida y protege mis pasos.

A mi esposa Sofia: por su amor, confianza y apoyo incondicional.

A mis padres Marcos y Margarita: les agradezco por su apoyo, amor permanente y por haberme permitido robarles tiempo de convivencia.

A mis hermanos Jacobo, Graciela y Teresa, por quererme y confiar en mí.

A la familia Mann: por darme su tesoro maspreciado, su hija.

A la Dra. Matilde Ruiz García: maestra y amiga, gracias por tu apoyo.

Al Dr. Adalberto González Astiazarán, maestro y amigo incondicional quien procura mi bienestar.

A los niños de quienes aprendí.

Al Instituto Nacional de Pediatría, mi Alma Mater a quien agradezco mi aprendizaje

A todos los maestros y compañeros quienes me enseñaron y apoyaron.

Abraham Dayán Nahmad

Agradecimientos

Con Amor a mis padres y a mi hermana Verónica

Gracias por su paciencia y apoyo

Alicia González Zamora

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PERFIL CLÍNICO DE LA HIPERAMONEMIA ASOCIADA A LA
ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO VALPROICO EN PACIENTES CON
EPILEPSIA MANEJADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Dayán-Nahmad Abraham *; Ruiz-García Matilde *; González-Zamora Alicia *

* Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría; México D.F.

1. RESUMEN:

1.1. INTRODUCCIÓN: La epilepsia es un problema de salud pública; el control adecuado de la misma depende principalmente de la edad de inicio, tipo de crisis, etiología, así como del antiepiléptico utilizado. El ácido valproico es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro que se utiliza desde 1978 en América; controla tanto epilepsias parciales como generalizadas; es un ácido carboxílico simple de cadena ramificada; actúa bloqueando los canales de calcio e inhibe la transaminasa del ácido gama aminobutírico. Es un inhibidor de las enzimas hepáticas que se metaboliza en el hígado. Posee efectos tóxicos a distintos órganos; los mas frecuentes son gastritis, plaquetopenia, incremento de transaminasas e hiperamonemia.

1.2. OBJETIVOS:

- 1.2.1. Conocer el perfil clínico de los pacientes con epilepsia que consumen ácido valproico y desarrollaron hiperamonemia.
- 1.2.2. Identificar los factores relacionados a la hiperamonemia.

1.3. MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrolectivo, longitudinal, descriptivo y observacional de 16 pacientes epilépticos manejados con ácido valproico, que presentaron hiperamonemia. El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo comprendido de enero de 1994 a diciembre de 1996. Se revisaron los expedientes clínicos para conocer las características clínicas, evolución, respuesta al tratamiento médico y efectos secundarios. Ningún paciente era portador de enfermedad metabólica.

1.4. RESULTADOS: La edad media de los pacientes que presentaron hiperamonemia fue de 5 años; con edades comprendidas entre 6 meses y 14 años; 5 pacientes (31.2%) tenían retraso en el desarrollo psicomotor. Solamente 7 pacientes (43.75%) tenían epilepsia sintomática con etiología definida. Diez pacientes presentaban epilepsia mixta (62.5%). Las principales manifestaciones de la hiperamonemia fueron deterioro del estado de alerta en 15 (93.75%), anorexia y vómito 14 (87.5%), náusea 13 (81.25%), erupción cutánea en 1 (6.25%) y ataxia en 1 (6.25%). Las cifras de amonio oscilaron entre 101-538 $\mu\text{g/ml}$. El tratamiento consistió en suspensión del AVP en 13 pacientes (81.6%); en los otros 3 se redujo la dosis (18.7%); a 10 pacientes se les indicó también lactulosa, neomicina y benzoato de sodio (62.5%); 3 requirieron de exanguinotransfusión (18.7%). El tiempo promedio de normalización del amonio fue de 7 a 10 días. En 14 pacientes (87.5%) se obtuvo el control de la hiperamonemia; 3 (18.75%) de ellos tuvieron recurrencia al reiniciar el AVP y 2 pacientes (12.5%) no tuvieron seguimiento.

2. PALABRAS CLAVE:

Ácido valproico (AVP), epilepsia (E), hiperamonemia (HA).

3. ANTECEDENTES:

La epilepsia es un problema de salud pública, especialmente en niños en quienes tienen una incidencia entre el 72 y el 86 por 100,000 niños menores de 9 años y entre 46 y 83 por 100,000 niños menores de 14 años ¹; el control adecuado de la misma depende entre otros de la edad de inicio de la epilepsia, tipo de crisis, etiología, así como de la adecuada selección del antiepiléptico a utilizar.

El ácido valproico (AVP) se utiliza desde 1978 en América: es el antiepiléptico que posee el espectro de cobertura más amplio y está indicado en epilepsia generalizada de tipo mioclónica, atónica, espasmo infantil, ausencias, tónico-clónico generalizadas; también es útil en crisis parciales y crisis febriles ¹⁻³.

El AVP (ácido n-dipropilacético) es un ácido carboxílico simple de cadena ramificada; actúa bloqueando los canales de calcio, inhibe la transaminasa del ácido gama aminobutírico. Se absorbe de manera rápida y casi total por vía oral y rectal. Las concentraciones máximas en plasma se observan en 1 a 4 horas, aunque puede prolongarse varias horas si se administra con los alimentos; se une a las proteínas plasmáticas en el 80% al 90%; sus concentraciones en líquido cefalorraquídeo son del 10%. Es un inhibidor de las enzimas hepáticas; se metaboliza utilizando la β oxidación en el hígado; el 70% se excreta por orina y el resto por heces. La vida media del AVP es de 16 horas ³.

EL AVP posee diversos efectos tóxicos asociados a la concentración del fármaco y a la respuesta idiosincrática, los principales son:

a) Gastrointestinales: Anorexia o hiperfagia, náusea, vómito y diarrea que afectan al 16% de los pacientes tratados y ocasionalmente pancreatitis ¹.

4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

b) Hepáticos: aumento asintomático y transitorio de las enzimas hepáticas como son la transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica en los primeros meses de su administración; esta situación no tiene repercusión clínica y no es indicativo de suspensión del fármaco. Hiperamonemia asociada a dosis elevadas y uso por tiempo prolongado de AVP. La administración crónica del fármaco favorece la depleción de carnitina, que condiciona disfunción mitocondrial adquirida e hiperamonemia, encefalopatía hepática fulminante y fatal; la hepatotoxicidad severa se hiperamonemia reportado en pacientes menores de 4 años con manejo de politerapia o con enfermedades metabólicas, asociadas o concomitantes. El hígado presenta esteatosis microvacuolar y necrosis: se considera que la insuficiencia hepática es una reacción idiosincrática severa. ¹

c) Hematológicos: Produce anemia, leucopenia, plaquetopenia y eventualmente aplasia eritrocitaria. ¹

d) Neurológicos: Confusión, sedación, ataxia, desorientación, rigidez, hiperreflexia, asterixis, somnolencia, estupor y coma; estas situaciones se presentan principalmente cuando los pacientes reciben dosis elevadas o tienen concentraciones séricas tóxicas de AVP ¹.

e) Dermatológicos: Edema generalizado, alopecia y eventualmente eritema maculopapular. Por otro lado se hiperamonemia informado que el AVP produce aumento de los niveles séricos de la hormona del crecimiento en forma ocasional; además es un teratógeno de acción directa que produce disrrafia de la línea media en aproximadamente el 1% ^{7,20}.

Coutter y Allen han observado que las manifestaciones clínicas de la hiperamonemia se relacionan directamente con el nivel sérico de amonio: predominan manifestaciones gastrointestinales, como hiporexia, náusea y vómito, y neurológicas como ataxia, temblor,

letargo y coma¹⁷. Otros han informado que existe una estrecha entre letargo y coma con los niveles séricos de amonio y que el estado de alerta se recupera al suspender el AVP y normalizarse la cifra del amonio¹⁸.

En relación a la hiperamonemia sin daño hepático y con enzimas normales, la fisiopatología no está totalmente definida: los mecanismos involucrados son varios e incluyen, incremento excesivo en la dosis del AVP, administración de dosis de impregnación mayores de 30 mg/kg; niveles séricos supratrapéuticos (> 100 ug/ml); pacientes menores a 4 años; manejo de politerapia, en especial en asociación con fenobarbital y fenitoína; depleción de los niveles de carnitina endógena, todo lo cual potencializa los efectos tóxicos del AVP y ocasiona hiperamonemia¹²⁻¹⁵. Por otro lado el ayuno y la desnutrición aumentan los niveles de los ácidos grasos endógenos que compiten con el AVP en la beta oxidación e inhiben las enzimas ocasionando disfunción hepática y daño neurológico severo.

En todo paciente con niveles séricos terapéuticos de AVP e hiperamonemia, se debe descartar enfermedad metabólica congénita que incluya alteración del ciclo de la urea, o disfunción mitocondrial congénita o más frecuentemente adquirida¹⁶.

El primer informe de deficiencia de carnitina en pacientes con administración concomitante de AVP data de 1982; todos los pacientes de este estudio recibían politerapia; se demostró que el fenobarbital en asociación al AVP disminuye significativamente los niveles de carnitina y favorece la hiperamonemia¹⁵.

En 1990 Castro-Gago y colaboradores realizaron un estudio que mostró hipocarnitinemia adquirida en 100% de los pacientes tratados con AVP en un periodo de 3 a 70 meses; sin embargo, la hiperamonemia se presentó en 16 de 22 pacientes¹⁹. Lo anterior

sugiere que el AVP produce disfunción intramitocondrial adquirida del ciclo de la urea; y por lo tanto, produce hiperamonemia.

La carnitina (ácido beta-hidroxi-y-trimetil aminobutírico) es un importante nutriente obtenido de la dieta (carne roja, leche y sus derivados), es una molécula activa y absorbida por el intestino, es transportada al músculo esquelético, cardíaco e hígado: se metaboliza en lisina y metionina, y es excretada por la orina. Su función es, transportar a los ácidos de cadena larga dentro de las mitocondrias, ayuda a regular la relación intramitocondrial de Acetil Coenzima A: su deficiencia, disminuye el metabolismo energético, restringiendo la beta oxidación y limitando Coenzima A, ocasiona disfunción tisular en el músculo y cerebro. Los síntomas de hipocarnitinemia son: encefalopatía, miopatía, cardiomiopatía y disfunción hepática ¹⁸⁻²¹.

La deficiencia primaria de carnitina incluye, errores innatos del metabolismo, depleción por desnutrición, prematurez y alimentación parenteral, en éstas el suplemento exógeno permite la normalización de los niveles de carnitina.

La deficiencia secundaria de carnitina es resultado de condiciones médicas adquiridas y de factores iatrogénicos: la utilización de AVP produce deficiencia secundaria e interfiere directamente en el transporte activo de la carnitina a través de la membrana plasmática ²⁴.

En los pacientes que desarrollan hiperamonemia secundaria al uso de AVP, y en quienes se detecta hipocarnitinemia se utiliza suplemento en forma del ester valproyl carnitina por vía oral a dosis de 100 a 150 mg/kg./día para corregirla ¹¹.

4. JUSTIFICACIÓN:

No se conocen con precisión los factores predisponentes, las características clínicas, evolución y pronóstico de los pacientes con epilepsia, tratados con AVP que desarrollan hiperamonemia.

5. HIPÓTESIS:

5.1. La utilización crónica del AVP en el tratamiento de la epilepsia es un condicionante en la producción de hiperamonemia.

5.2. Es mas frecuente la hiperamonemia en pacientes con politerapia.

5.2.1. En asociación con fenobarbital.

5.3. Es mas frecuente la hiperamonemia en pacientes con dosis altas de AVP y uso crónico.

5.4. La hiperamonemia secundaria al uso de AVP se corrige al disminuir o suspender el AVP.

6. OBJETIVOS:

6.1. GENERALES:

6.1.1. Demostrar la hipótesis.

6.1.2. Edad al diagnóstico.

6.1.3. Factores predisponentes.

6.1.4. Manifestaciones clínicas.

6.1.5. Alteraciones en las pruebas hepáticas.

6.1.6. Respuesta al tratamiento de hiperamonemia.

6.2. PARTICULARES

6.2.1. Relacionar la presencia de hiperamonemia con la administración de AVP en pacientes con epilepsia.

6.2.2. Conocer la evolución clínica, edad de presentación, en pacientes que presentaron hiperamonemia por el uso de AVP.

6.2.3. Identificar los antecedentes familiares, personales patológicos y desarrollo psicomotor, en pacientes que desarrollaron hiperamonemia por el uso de AVP.

6.2.4. Identificar la relación del cuadro clínico y dosis de AVP como causa de AVP.

6.2.5. Identificar la frecuencia de hiperamonemia por AVP en grupos de pacientes con mono y politerapia.

6.2.6. Identificar grupos de pacientes predisponentes para desarrollar hiperamonemia por la administración de AVP.

6.2.7. Demostrar que la función hepática no se altera en pacientes que desarrollaron hiperamonemia por el uso de AVP.

7. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se revisaron los expedientes clínicos de 16 pacientes con epilepsia que desarrollaron hiperamonemia secundaria a la administración de AVP en el periodo comprendido de enero de 1994 a diciembre de 1996; se consignaron y analizaron los principales datos clínicos en la hoja de recolección. Se analizó e interpretó la información con el paquete estadístico EPI INFO 6.03. Se realizaron tablas.

A todos los pacientes con sospecha clínica de hiperamonemia se les tomó amonio utilizando la siguiente técnica: al paciente en reposo por lo menos durante 10 minutos y sin

presión sobre brazo se procedió a una punción venosa, colocando la sangre en un tubo que recibió un lavado especial libre de amonio, que contiene heparina de litio. Se recolectaron 3 ml; la muestra se transportó al laboratorio cubierta de hielo; y mediante una técnica con el reactivo Beckman para amonio en combinación con el calibrador multianalítico Beckman del sistema Synchron CX; mediante un método de punto final periódico en el que la deshidrogenasa glutámica cataliza la condensación de amonio y α -cetoglutarato a glutamato con la oxidación concomitante de b-nicotinamin adenin dinucleótido fosfato reducido a b-nicotinamin adenin dinucleótido fosfato; se determinó la concentración de amonio en el plasma. Las cifras normales de amonio en sangre oscilaron entre 19-60 $\mu\text{g/ml}$ ²⁵⁻²⁸.

7.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Hombres y mujeres en edad pediátrica, tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, por el servicio de neurología que padezcan epilepsia y que reciban tratamiento con ácido valproico como monoterapia y/o politerapia; presenten hiperamonemia demostrada por el incremento en los niveles sanguíneos de amonio y que no sean portadores de defectos metabólicos congénitos.

7.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes epilépticos que reciban AVP y que desarrollen hiperamonemia pero que no hayan sido evaluados neurológicamente o en quienes no se realicen los estudios de seguimiento.

8. TIPO DE ESTUDIO:

8.1. Observacional de cohorte.

8.2. Retrolectivo.

9. VARIABLES:

9.1. Cuantitativas:

9.1.1. Continúa.

9.1.1.1. Cifra de amonio sérico

9.2. Cualitativas:

9.2.1. Nominal.

9.2.1.1. Hiperamonemia

9.3. Independiente:

9.3.1. Tipo de epilepsia...

9.3.2. Edad del paciente

9.3.3. Dosis del ácido valproico.

9.3.4. Utilización concomitante de otros antiepilépticos.

9.4. Dependiente:

9.4.1. Cifra obtenida de amonio sérico.

10. RESULTADOS:

Se colectaron 16 pacientes con epilepsia que desarrollaron hiperamonemia asociada a la administración del ácido valproico, con edades comprendidas de 6 meses y 14 años con una media de 5 años; 8 fueron masculinos y 8 femeninos. Once pacientes (68.8%) tenían un desarrollo psicomotor normal y 5 anormal (31.2%).

Siete (43.75%) pacientes tenían epilepsia sintomática con etiología definida: 3 por hipoxia (18.75%); 1 por meningoencefalitis (6.3%); 1 por trauma de cráneo (6.3%); 2 con síndrome neurocutáneo (12.5%); 3 pacientes con epilepsia criptogénica (18.75%) y 6 idiopática (37.5%) (Véase tabla 1).

El perfil epiléptico encontrado fue: 10 pacientes con epilepsia mixta (62.5%); 3 con epilepsia parcial (18.75%); 2 con epilepsia mioclónica (12.5%) y 1 con epilepsia generalizada (6.3%).

Dos pacientes (12.5%) recibieron monoterapia; 4 pacientes (25%) biterapia y 10 pacientes (62.5%) polifarmacia con 3 o más fármacos (Véase tabla 2).

Los síntomas de hiperamonemia fueron deterioro del estado de alerta en 15 (93.75%), anorexia y vómito 14 (87.5%), náusea 13 (81.25%), y erupción cutánea y ataxia en 1 cada uno (6.25%) (Véase tabla 3). Las dosis del AVP fluctuaron entre 27 mg/kg/día hasta 123 mg/kg/día; con niveles séricos del AVP de 28 a 292 ug/ml. El tiempo de utilización del AVP fue menor de 1 semana en 1 paciente (6.3%); de 1 a 4 semanas en 1 paciente (6.3%); más de 17 semanas en 13 pacientes (81.3%) y se desconoce en 1 paciente (6.3%).

Diez pacientes (62.5%) tuvieron 1 episodio de hiperamonemia y el resto tuvieron recurrencia de la hiperamonemia por reutilización del AVP debido a la recurrencia de su epilepsia.

Las cifras de amonio oscilaron entre 101 a 538 ug/ml. Las pruebas de funcionamiento hepático durante el episodio de hiperamonemia fueron normales en 15 pacientes (93.8%) y no se realizaron en 1 paciente (6.3%).

El tratamiento para la corrección de la hiperamonemia consistió en: suspensión del AVP en 13 (81.6%); reducción de la dosis en 3 (18.7%); medidas antiamonio (benzoato de sodio a 75 mg/kg./día, neomicina 75 mg/kg./día y lactulosa 65 ml/día) en 10 (62.5%); exanguinotransfusión en 3 (18.7%). Cada paciente recibió al menos una medida de tratamiento. Ningún paciente recibió suplemento con carnitina.

El tiempo requerido para la normalización del amonio posterior a la instalación del tratamiento fue en los dos primeros días en 1 paciente (6.3%); 2 días a 1 semana en 4 pacientes (25.2%); más de 1 semana en 10 pacientes (63%); y se desconoce en 1 paciente (6.3%).

La respuesta al tratamiento fue control en 11 (68.75%); recurrencia en 3 (18.75%) debido a que se decidió la reutilización del ácido valproico por no lograrse control de las crisis y se desconoce en 2 (12.5%).

11. DISCUSIÓN:

El ácido valproico es un medicamento antiepiléptico muy eficaz en el control de las crisis convulsivas, aunque es un medicamento que potencialmente puede producir efectos adversos importantes como hiperamonemia.¹

El amonio se sintetiza en el hígado a través del ciclo de la urea y se elimina como urea por orina. Las fuentes principales de producción del amonio incluyen: ciclo de los nucleótidos de purina en el músculo esquelético y la hidrólisis bacteriana de la urea y compuestos nitrogenados en el intestino. La hiperamonemia tiene efectos tóxicos potentes sobre el sistema nervioso central. Los principales síntomas incluyen alteraciones gastrointestinales inespecíficas como rechazo a la ingesta de las proteínas, detención de peso y talla, anorexia,

vómitos cíclicos. La disfunción neurológica se caracteriza por encefalopatía intermitente, ataxia, irritabilidad o hiperactividad, crisis convulsivas y coma ²².

La hiperamonemia asociada al tratamiento antiepiléptico con AVP, en ausencia de disfunción hepática es una situación cuya prevalencia real se desconoce. La hiperamonemia sin insuficiencia hepática es reversible ²³.

En nuestra serie se encontró hiperamonemia secundaria a la administración de ácido valproico en 13 pacientes (72.25%) que reciben politerapia en especial cuando se asocia con fenobarbital, en menores de 4 años y en aquellos que tienen niveles séricos supratrapéuticos. Es importante vigilar la administración del AVP en pacientes con factores de riesgo para identificar tempranamente los signos y síntomas de hiperamonemia.

En caso de presentarse, se deberá descartar las causas más frecuentes de hiperamonemia como hepatopatía aguda tóxica infecciosa, errores innatos del metabolismo en el ciclo de la urea, e hipocarnitinemia.

Por otro lado se deberá evaluar la conveniencia de eliminar los factores precipitantes y continuar con su utilización o suspender el fármaco definitivamente.

El tratamiento de la hiperamonemia consiste en la utilización de medidas antiamonio que incluyen la administración oral de benzoato de sodio a dosis de 75 mg/kg/día, neomicina a dosis de 50 mg/kg./día y lactulosa a dosis de 1.5 ml/kg./día) en pacientes en los que no se logra un descenso del amonio en las primeras 12 a 24 horas o en quienes el nivel de amonio es superior a 400 ug/dl se recomienda realizar exanguinotransfusión; y suspensión temporal o definitiva del AVP.

La deficiencia de carnitina no es rara en los pacientes con epilepsia y uso crónico de antiepilépticos, y los pacientes se benefician con la administración de carnitina.^{23,24}

Los factores de riesgo para desarrollar hipocarnitinemia son pacientes en edad pediátrica, desnutrición, trastornos neurológicos múltiples, y politerapia anticonvulsiva. La medición de la carnitina es necesaria en todos los pacientes con antiepiléptico crónico e hiperamonemia.^{23,24}

El suplemento exógeno de carnitina es útil en caso de deficiencia de carnitina demostrada, hiperamonemia o síntomas de apatía, letargia, anorexia, constipación, náuseas, vómito, debilidad o hipotonía; sin embargo, la administración crónica de carnitina no se recomienda en forma rutinaria en los pacientes que reciben AVP²³.

12. CONCLUSIONES:

1. La hiperamonemia es un efecto colateral grave asociado a la administración del ácido valproico
2. Los factores relacionados con la hiperamonemia en ésta serie fueron:
 - A. Uso crónico del AVP
 - B. Asociación con fenobarbital en el 81.2%
 - C. Edad menor a 3 años 6 meses en el 50%
 - D. Polifarmacia en el 62.5%
 - E. Niveles séricos del ácido valproico supratrapeuticos en 4 pacientes (25%).
3. El uso prolongado del ácido valproico (mas de 17 semanas) y a dosis elevadas (90 mg/kg./día) se asocian con hiperamonemia en el 81%

4. Los procesos infecciosos concomitantes no fueron desencadenantes de hiperamonemia
5. El antecedente de hiperamonemia por ácido valproico es una contraindicación relativa para su reutilización.
6. Debe descartarse alteración metabólica congénita.
7. Debe medirse el nivel sérico de carnitina para valorar su suplemento.
8. Hubo una relación directa entre la dosis y el nivel del AVP.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 1. TIPO DE CRISIS CONVULSIVAS
Y SU ETIOLOGÍA

PERFIL EPILEPTICO	PACIENTES	%
Epilepsia mixta	10	62,5
Epilepsia parcial	3	18,7
Epilepsia mioclónica	2	12,5
Epilepsia generalizada	1	6,3
Sintomática	7	43,75
Hipoxia	3	18,75
Sd. Neurocutáneo	2	12,5
Meningitis	1	6,3
TCE	1	6,3
Criptogénica	3	18,7
Idiopática	6	37,5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 2. FORMA DE ADMINISTRACION DE
LOS ANTIEPILEPTICOS

FARMACO	PACIENTES	%
Monoterapia	2	12,5
Biterapia	4	25
Politerapia	10	62,5

TABLA 3. SINTOMAS DE HIPERAMONEMIA

SINTOMAS DE HIPERAMONEMIA	PACIENTES	%
Deterioro del estado de alerta	15	93,75
Anorexia y vómito	14	87,75
Náusea	13	81,25
Erupción cutánea	1	6,25
Ataxia	1	6,25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA:

1. Berg BO: Principles of child Neurology: United States of America: McGraw-Hill, 1996: 258-9.
2. Baganz MD: Peter E. Dross. Valproic Acid-Induced Hyperammonemic Encephalopathy: MR Appearance. AJNR 1994;15:1779-81.
3. Bart Chernow. The Pharmacologic approach to the critically ill patient. 1994:494-5.
4. Charles WA; Stephen Tiefenbach; McReynolds. Valproic Acid-Induced Hyperammonemia in mentally retarded adults. Neurology 1984;34:550-3.
5. Coulter DL, R.J. Allen. Secondary Hyperammonemia: A positive mechanism for Valproate Encephalopathy. Lancet 1980: 14:1310-11.
6. Coulter DL, R.J. Allen. Hyperammonemia with Valproic Acid Therapy. J Pediatr 1951;99(2):317-19.
7. Coulter DL. Carnitine, Valproate and Toxicity. J Child Neurol 1991;6:7-13.
8. Duarte Jacinto, Santiago Macias, Francisco Coria, et al. Valproate Induced Coma: Case report and Literature Review. Ann Pharmacoter 1993;27:582-3.
9. Honeycutt David, Karen Callahan; Lahne Rutledge. Heterozygote Ornithine Transcarbamylase Deficiency presenting as Symptomatic Hyperammonemia during initiation of valproate therapy. Neurology 1992;42:666-68.
10. Kane Robert E., Suresh Kotagel, Bruce R. Bacon, et al. Valproate use associated with persistent hyperammonemia and mitochondrial injury in child with down's syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14(2):223-7.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

11. Walter SGH. Valproate acute administration, EEG epileptic abnormalities and hyperammonemia. *Neurology* 1992;42:2003-5.
12. Kondo Tsuyoshi, Masayuki Ishida, Sunao Kaneko, et al. 1s-2-propyl-4-pehntenoic acid. A hepatotoxic metabolite of valproate, responsible for valproate-induced hyperammonemia. *Epilepsia* 1992;33(3):550-4.
13. Kulich Steven K; David A. Kramer. Hyperammonemia secondary to valproic acid as a cause of lethargy in a postictal patient. *Ann Emergency Med* 1993;22(3):136:610-612.
14. Ledo Miguel MD. Valproate as a cause of hyperammonemia in Heterozygotes with Ornithine-Transcarbamylase Deficiency. *Neurology* 1995;45:593-4.
15. Loscher Wolfgang; Ulrich Wahnschalle; Dagmar Honack, et al. Morphological parameters of rat liver influence of fasting. *Epilepsy Res* 1993;16:183-94.
16. Othani Yoshinobu; Fumio Endo; Ichiro Matsuda. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1952;101(5):782-5.
17. Wyllic Elaine; Wyllec R; Rothner AD. Valproate-inhduced hyperammonemia in asymptomatic children. *Cleaveland Clinics Quarterly* 1983;50(3):275-7.
18. Stephens Jeffrey R., Renhe H. Levy. Effects of valproate and citrulline on ammonium-induced encephalopathy. *Epilepsia* 1994;31(1):161-71.
19. Castro-Gago; Sanz R; Rodriguez Novo, et al. Hyperaminoacidemia in epileptic children treated with valproic acid. *Child Nerv Syst* 1990;6:434-6.
20. Suchy FJ; Balfstreri WP; Buchino J. Acute hepatic failure associated with the use of sodium valproate. *N Engl J Med* 1979;300(17):962-6.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

21. Batshaw, ML; Brusilow SW. Valproate-induced hyperammonemia. *Ann Neurol* 1982;11(3):319-21.
22. Kenneth F. Swaiman: *Pediatric Neurology: Principles and Practice*. Mosby-Year Book: 1994; 1253-1255.
23. Coulter DL. Carnitine Deficiency in Epilepsy: Risk Factors and Treatment. *J Child Neurol* 1995;10(Suppl):2S32-2S39.
24. Pons R; De Vito DC. Primary and Secondary Carnitine Deficiency Syndromes. *J Child Neurol* 1995;10(Suppl):2S8-2S24.
25. Ratliff, C.R y F.F. Hiperamonemiá "Blood ammonia returns to the laboratory" *Laboratory Management*, 16(1979).
26. Ratliff, C.R y F.F. Hiperamonemia "Ammonia in plasma enzymatic procedure" *Selected Methods of clinical chemistry*; 9:85-90(1982).
27. Tietz, N.W., "Fundamentals of clinical chemistry" 3rd. Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, PA (1987).
28. Tietz, N.W., "Specimen collection and processing sources of biological variation" *Textbook of clinical chemistry*: 2nd. Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, PA (1994).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN