

ENCEFALOPATIA HIPERAMONÉMICA POR ÁCIDO VALPROICO.



María Álvarez Montuno



Residente 2º año Análisis Clínicos en
Hospital Universitario de Badajoz

ÍNDICE

1. DESCRIPCIÓN DE CONCEPTOS

- 1) Encefalopatía
- 2) Ácido valproico
- 3) Relación

2. CASO CLÍNICO

- 1) Exposición del caso
- 2) Técnicas de laboratorio

3. CONCLUSIONES

1. DESCRIPCIÓN DE CONCEPTOS

1) Encefalopatía

- Síndrome de disfunción cerebral.
- Múltiples etiologías.
- Alteración del estado mental + Mioclonías + Asterixis + Nistagmo + Convulsiones.
- Diagnóstico generalmente clínico.
- Para encontrar la causa subyacente:
 - Exámenes de sangre
 - Análisis de LCR
 - Estudios imagen
 - Electroencefalograma
- Tratamiento depende del origen.
- Complicaciones reversibles e irreversibles.



Clasificación

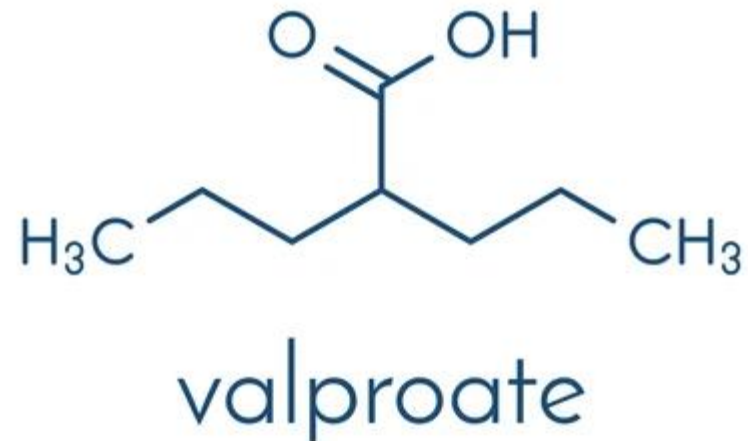
Según su etiología son:

- a) Encefalopatías hipoxica-isquémicas
- b) Encefalopatía hepática.
- c) Encefalopatías tóxicas: medicamentosas
- d) Encefalopatías metabólicas
- e) Encefalopatías por encefalitis
- f) Encefalopatía hipertensiva
- g) Encefalopatía urémica
- h) Encefalopatía debida a infección por influenza.
- i) Encefalopatía debida a plomo.
- j) Encefalopatía de Wernicke.

- **La Encefalopatía Hepática (EH):** Enfermedad del encefalo secundaria a insuficiencia hepática y/o por exposición del cerebro a concentraciones elevadas de sustancias tóxicas: sobre todo amoníaco.
- Puede ser un trastorno progresivo y crónico o de aparición aguda y es en algunos casos reversible.
- Es posible que ocurra en ausencia de daños hepáticos.

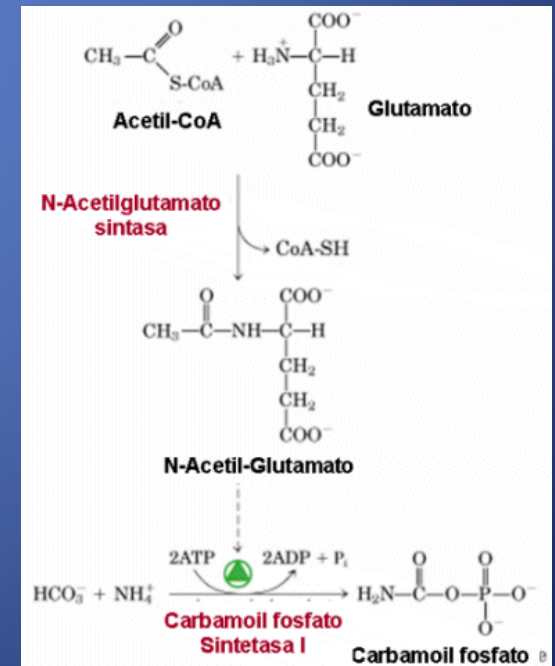
2) Ácido Valproico

- Fármaco también conocido como valproato, valproato sódico o valproato de magnesio.
- Antiepiléptico y estabilizador del estado de ánimo.
- Fórmula: $C_8H_{16}O_2$.
- Masa molar: 144,211 g/mol.
- Metabolismo: Hepático.
- Vida media: 9 a 16 horas.



3) Relación

- AV se asocia al riesgo de desarrollar Encefalopatía Hepática Hiperamonémica.
- Infrecuente pero grave.
- El mecanismo por el que el AV influye en la elevación del amonio:
 - Bloqueo del ciclo de la urea -> inhibiendo la N-acetilglutamato sintasa.
 - Además, genera toxicidad neuronal directa inducida por altas concentraciones de glutamato y de amonio en los astrocitos = daño neuronal y/o edema cerebral.



- Hasta el 20% de pacientes tratados con AV pueden desarrollar una hiperamonemia leve.
- Aumenta el riesgo combinado con otros anticonvulsivantes (especialmente el topiramato).
- Diagnostico -> Aumento de los niveles de amonio en plasma y enlentecimiento difuso en el electroencefalograma (EEG).
- Las manifestaciones clínicas y la hiperamonemia tienden a normalizarse con la suspensión del tratamiento.

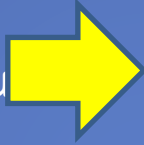


Figura 1. Caso 6. Encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico. Registro de vigilia moderadamente patológico por pobre gradiente antero-posterior y lentitud (4 – 6 cps) de la actividad de base, objetivando una disfunción cortical difusa, a lo cual se asocian algunos trenes de ondas delta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

2. CASO CLÍNICO

2) Exposición del caso

HISTORIA CLÍNICA

- Varón de 42 años
- **Síndrome de Angelman.** 
Cursa con:
 - Parálisis cerebral
 - Epilepsia refractaria controlada con varios fármacos desde la infancia.
- Tratamiento incluye AV, fenobarbital, levetiracetam, diazepam y perampanel.

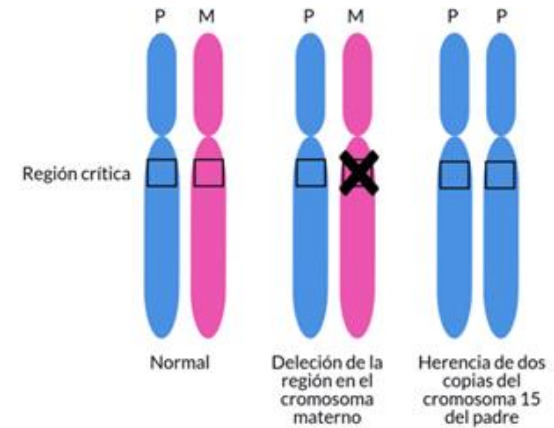
SINDROME DE ANGELMAN

- Enfermedad genética rara.
- Gen UBE3A (15q,120kb,16 exones).
- Impronta genética materna.
- Microdelección / disomía uniparental paterna.
- Síndrome del niño feliz.
- Retraso desarrollo y habla.
- Discapacidad intelectual.
- Epilepsia.

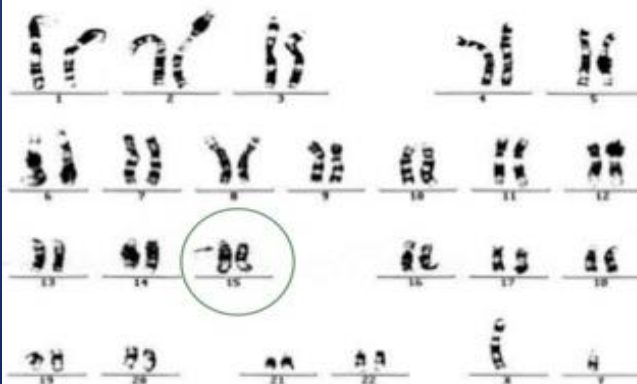
Síndrome de Angelman



Síndrome de Angelman



- Delección o pérdida de un segmento del brazo q del cromosoma 15 en el **cromosoma de origen materno**. A pesar de ser la misma región que en el síndrome de Prader-Willi, el síndrome que se produce es diferente, sólo por ser deleciones en cromosomas que poseen distinto origen parental.



Diagnostico:

msPCR +
Electroforesis

si +



Microarray
Cromosómico para
conocer base
molecular de la
enfermedad.

EPISODIO DE ENFERMEDAD

- Acude a urgencias consciente con mioclonías generalizadas.
- Bajo la sospecha de encefalopatía se deriva al paciente a Neurología.
- Al ingreso se aumenta la dosis de AV, levetiracetam y perampanel.
- Tras unos días empeora el estado de conciencia
- Se solicita al laboratorio el nivel de amonio en plasma:
 - $\text{NH}_4^+ = 111 \mu\text{mol/L}$ (16-60 $\mu\text{mol/L}$)
 - Diagnostico: Encefalopatía Hiperamonémica y se sospecha que la causa sea el tratamiento con AV.

Evolución desde el ingreso:

FECHA	AMONIO ($\mu\text{mol/L}$)	Ácido Valproico ($\mu\text{g/ml}$)
15/08/2020	111	65,8
17/08/2020	291	70,1
18/08/2020	53	36,4
19/08/2020	34	41,7

- Los valores de AV se encuentran dentro del rango terapéutico.
50-125 $\mu\text{g/ml}$ para el AV total
- Aún así está relacionado con el exceso de amonio, ya que tras la reducción de la dosis, disminuye su concentración plasmática y el paciente evoluciona favorablemente.
- No fue necesaria la suspensión completa del tratamiento con AV.

2) Técnicas de laboratorio NH₄⁺

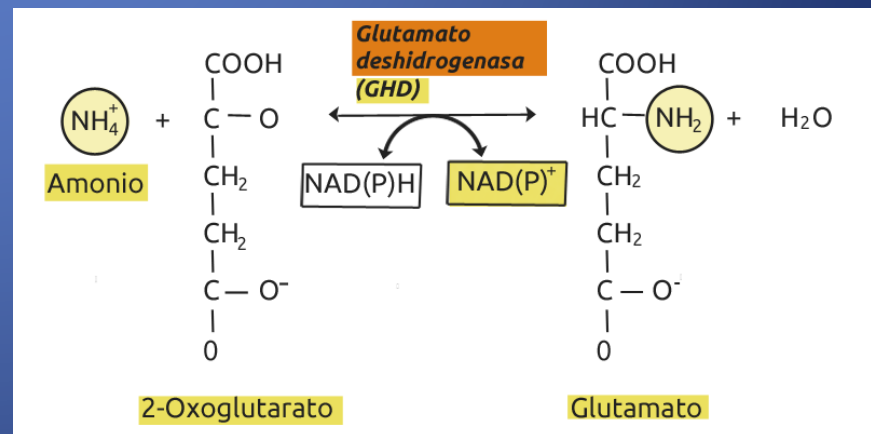
• PREANALÍTICA

- Laboratorio de Urgencias.
- Módulo 501.
- Plasma EDTA dipotásico.
- Ayunas y no fumar previamente
- Muestra en hielo y centrifugar (preferentemente a 4°C).
- Procesar dentro de 20-30 min o congelar plasma separado inmediatamente (estabilidad de 3 semanas a -38°C) .



• PRINCIPIO DEL TEST

- Espectrofotometría.
- Método enzimático con glutamato deshidrogenasa.
- Producto NADP⁺ directamente proporcional al amonio.
- Se determina midiendo la reducción de la absorbancia.
- Unidades de medida μmol/L



- INTERFERENCIAS:

POSITIVAS	Gamma Globulina >3g/dL	Cefoxitina
NEGATIVA	Intralipid	
RESULTADO ERRONEO	Sulfasalazida y sulfapiridina	Temozolomida



ÁCIDO VALPROICO

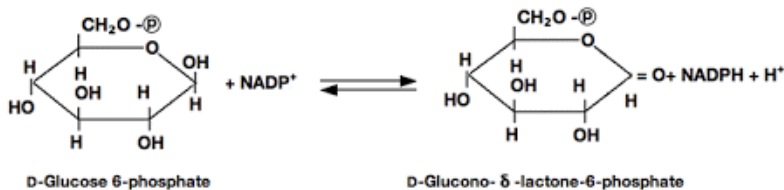
- PREANALÍTICA

- Laboratorio de Urgencias.
- Módulo 501
- Suero o plasma
- Estabilidad:
 - 2 días a 20-25°C
 - 7 días a 4-8°C
 - 3 meses a -20°C

- PRINCIPIO DEL TEST

- Espectofotometría
- Enzimoinmunoanálisis homogéneo competitivo.
- Emplea fármaco marcado con G6PDH compite por unión a Ac.
- Actividad enzimática inversamente proporcional a la concentración de fármaco en la muestra.
- Actividad enzimática produce NADH.
- Mide AV total (libre + ligado a proteínas).
- Unidades de medida: µg/ml

D-Glucose-6-phosphate:NADP⁺ 1-oxidoreductase (EC 1.1.1.49)



- INTERFERENCIAS:

Factor Reumatoide		> 100 UI/ml
TG		>1000 mg/dl
Proteínas totales		>12 g/dL



3. CONCLUSIONES

- El tratamiento con AV se relaciona con el aumento de amonio en sangre.
- Encefalopatía Hiperamonémica es una posible reacción adversa del tratamiento:
 - Probablemente es subdiagnosticada
 - Potencialmente mortal
 - Incidencia no claramente establecida.
- Es fundamental prevenir e identificar esta reacción en pacientes en tratamiento con AV.
 - Sobre todo aquellos tratados con una combinación de varios fármacos antiepilépticos.

- El laboratorio juega un papel fundamental en el diagnóstico de este tipo de encefalopatía
- Ambos parámetros se procesan de forma urgente, lo que permite una rápida actuación en la corrección del tratamiento.
- Dada la historia clínica del paciente y el tratamiento pautado, se pudo sospechar cual era la causa de la hiperamonemia.
- La monitorización de las concentraciones de AV y amonio permitió confirmar este hecho.

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION



**QUE LES HAYA GUSTADO LA
EXPOSICION Y NO PREGUNTEN**



GRACIAS