

Caso clínico

Motivo de consulta

Mujer que consulta a los 40 años de edad para control y tratamiento de su trastorno bipolar II.

Antecedentes personales

Carácter irritable en la infancia.

Excelente alumna 1^{ria}, 2^{ria} y universitaria. Relaciones conflictivas con amigos y/o familia.

Adolescencia: múltiples tratamientos para adelgazar, varios de ellos con anfetaminas. Episodios aislados de violencia contra terceros.

Alrededor de los 20 años comienza con episodios depresivos de variable intensidad y duración.

A los 25 años se recibe de profesora de letras.

A los 26 se casa.



Dra. Emilia E. Suárez
Fundopsi

A los 35 años, residiendo en el exterior, presenta un episodio francamente maniáco.

Trasladada a Bs. As. permanece internada 2 meses. Se diagnostica trastorno bipolar II.

Antecedentes familiares

Padre con antecedentes de múltiples episodios de euforia, alternantes con episodios de depresión. Empresario exitoso, nunca tratado.

Dos primos hermanos del padre suicidados en la juventud. Una prima hermana, lado paterno, con diagnóstico de trastorno ciclotímico.

Dra. Emilia E. Suárez
Fundopsi

Evolución y tratamiento

Medicada desde la internación con Li.

En la evolución presentó en general períodos de eutimia, con alternantes períodos depresivos (algunos veces con ideación paranoide) y períodos de hipertimia con involucración en múltiples tareas y dificultades para conciliar el sueño.

Nunca cuadros muy severos.

Dra. Emilia E. Suárez
Fundopsi

Al año de tratamiento con Li, aparecen importantes edemas en miembros inferiores, que llegan a producirle inconvenientes en la marcha.

Dra. Emilia E. Suárez
Fundopsi

Ante la necesidad de cambio de medicación, por cual optaría?

1. Mantendría Li y agregaría diuréticos?
2. Cambiaría a Carbamacepina?
3. Comenzaría con Valproato de Na?
4. Elegiría Lamotrigina?

Dra. Emilia E. Suárez
Fundopsi

Tratamiento

Es medicada con:

Valproato de Na : 1000-1200 mg/d

Olanzapina : 2,5 – 10 mg/d

Venlafaxina : 75 mg/d

Dra. Emilia E. Suárez
Fundopsi

Evolución

Durante el período en que recibe Valproato y en dos ocasiones presenta episodios confusionales breves, poco severos, que desaparecen espontáneamente. Por lo demás el cuadro es en general estable.

Promediando el 5to año de tratamiento (41 años) con Valproato presenta un tercer cuadro confusional agudo, severo, náuseas , anorexia e hipoactividad motora.

El laboratorio arroja valores de urea y creatinina discretamente elevados con clearance de creatinina poco disminuido.

En los exámenes nefrológico y neurológicos no aparecen datos significativos que justifiquen el cuadro.

El hepatograma y el estudio hematológico son normales.

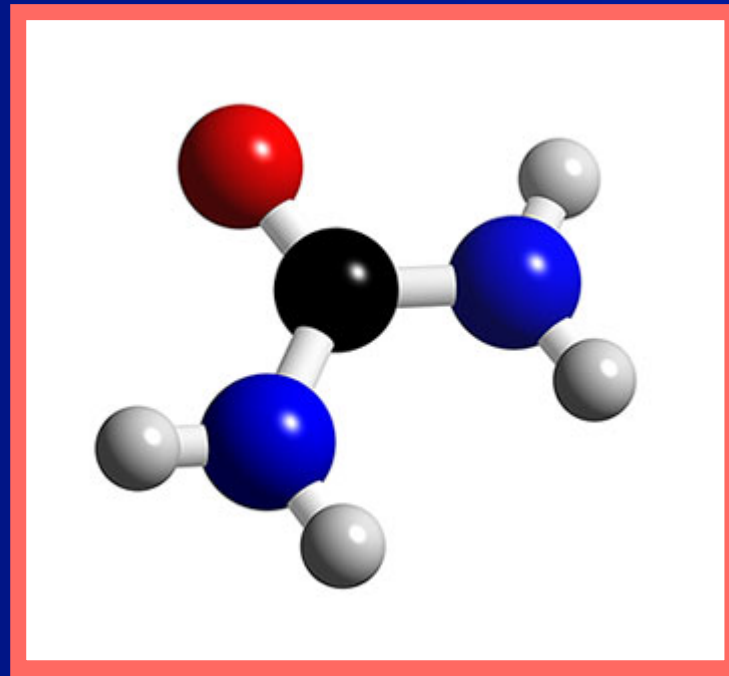
EEG: alteraciones difusas, no específicas.

EEG

- Ondas lentas difusas del ritmo delta y theta
- Alteración de la actividad delta rítmica frontal intermitente.



Se solicita dosaje de amonemia que da un valor de **90 mmol/l** (normal: 10-40 mmol/l)



Dra Emilia E. Suárez
Fundopsi

Que conducta seguiría?

1. Cambio de estabilizador?
2. Disminución de la dosis con agregado de otro estabilizador?
3. Espera que el cuadro ceda espontáneamente?

Se reemplaza el Valproato por Lamotrigina,
cambio que se realiza paulatinamente.

Durante el reemplazo la paciente se descompensa
francamente, pasando alternativamente por
episodios de hipomanía y depresión, estabilizándose
más o menos en 5 meses.

Actualmente con 400mg/d de LMT, DVLF 50mg/d y
OIZ 2,5-5mg/d.

Buena evolución.



Encefalopatía Hiperamoniémica y Valproato

Dra Emilia E. Suárez
Fundopsi

Usos del valproato

- Antiepiléptico
- Antimaníaco
- **Tratamiento del T.B**
- Dolor neuropático
- Desórden esquizoafectivo
- Prevención de migrañas
- Estados de agitación psicomotora
(autismo, retardo mental, demencias)



Efectos adversos comunes

- Aumento de peso
- Temblores
- Trastornos gastrointestinales
- Sedación
- Caída del cabello
- Trombocitopenia, leucopenia

Efectos adversos menos comunes

- Hepatotoxicidad
- Hepatitis fulminante
- Pancreatitis
- Poliquistosis ovárica
- Aplasia de médula ósea
- **Encefalopatía hiperamonémica**

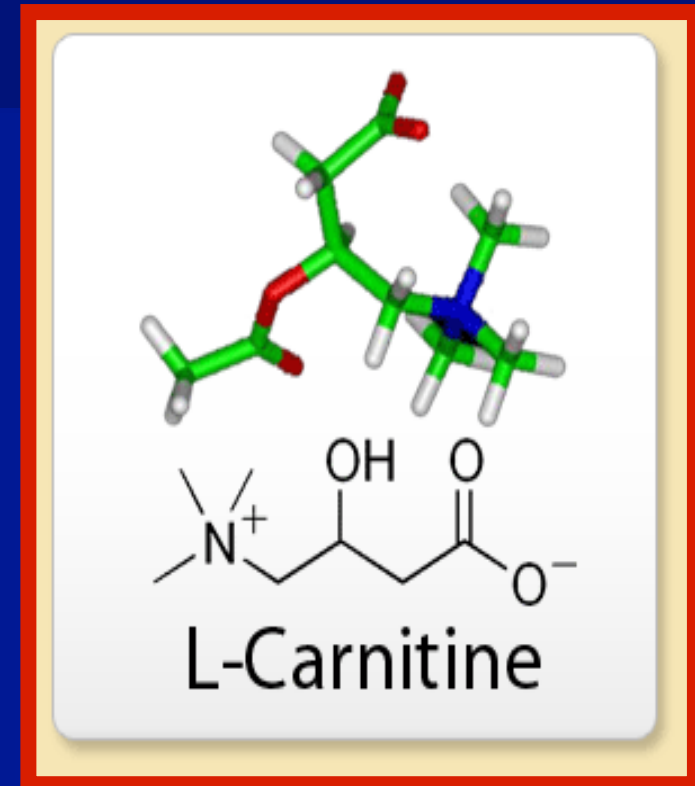


Dra Emilia E. Suárez
Fundopsi

Metabolización del A.V

- Glucuronización 30-50%
- Beta-oxidación mitocondrial 40%
- Omega-oxidación citoplasmática 10%

- El AV interfiere el ciclo de la urea.
- El AV produce déficit de Carnitina por diferentes y bien conocidos mecanismos.



Dra. Emilia E. Suárez
Fundopsi

El A.V reduce los niveles de carnitina, porque:

- Sintetiza valproilcarnitina
- Inhibe su reabsorción tubular (también la de acylcarnitina)
- Disminuye la síntesis por inhibición de la buterobetaina- hidroxilasa
- Bloquea al transportador de membrana de la carnitina
- Inhibe el pool de Co A libre, reduciendo la beta-oxidación, la producción de ATP y la recuperación de la acylcarnitina en carnitina libre.

El amonio producido
inhibe la recaptación
de Glutamato.



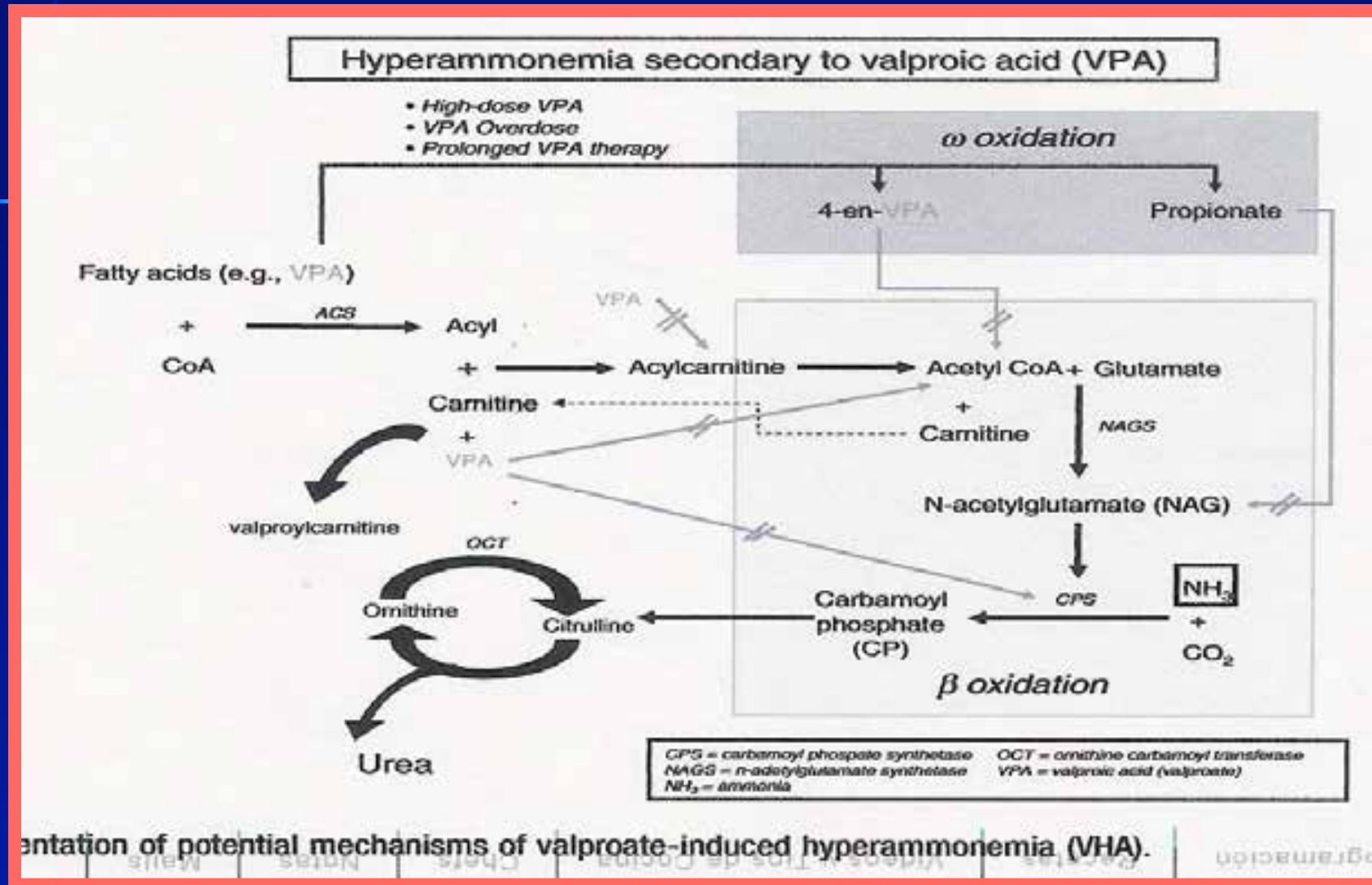
La excesiva actividad receptoral del NMDA
gatillada por el glutamato aumenta el riesgo de
encefalopatía y disminuye el umbral convulsivo.

El aumento de glutamina además aumenta la
osmolaridad intracelular astrocitaria llevando al
edema cerebral.

Los metabolitos del AV estimulan además la Glutaminasa renal, lo que lleva a un aumento de la Glutamina.



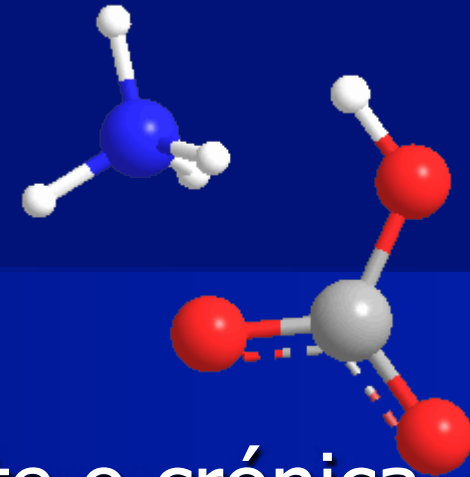
Esta producción influye en el 25% de los niveles de Amonio, el resto proviene del hígado.



Representation of potential mechanisms of valproate-induced hyperammonemia (VHA).

CURRENT MEDICAL RESEARCH, June 2012, Review
Chandani Lewis, Abbashek Deshpande, George Tesar Roman Dale

Hiperamonemia



- Asintomática: 51,4%
- Aguda, subaguda, fluctuante o crónica
- Con sintomatología cerebral unilateral o bilateral
- Con convulsiones
- Evolución con ataxia, letargo, coma y muerte.

Factores que aumentan el riesgo por aumento en la producción de amonio:

- Trastorno 1rio del ciclo de la urea
- Función hepática inmadura y/o deficiente
- Déficit de carnitina (hereditaria o adquirida)
- Nutrición deficiente
- Hemorragia digestiva
- Hipercatabolismo
- Alcohol, Acetazolamida, Narcóticos, Salicilatos, Carbamacepina, Corticoesteroides

Dra. Emilia E. Suárez
Fundopsi

Otras:

- Infecciones por microorganismos degradadores de ureasa(proteus mirabilis, corynebacterium urealyticum)
- Mieloma múltiple
- Nutrición parenteral
- **No factores de riesgo por edad o género**

Laboratorio



- En general con hepatograma normal
- EEG con alteraciones difusas no específicas
- Disminución de mioinositol y colina
- Aumento de glutamina
- Valores aumentados de amonio (rango normal: 15-45mmol/l)
(200 mmol/l: edema cerebral y herniación)
(500 mmol/l: hemodiálisis)

En todo paciente tratado con valproato, que comienza con actividad motora reducida, letargo y/o confusión: pensar primero en encefalopatía hiperamonémica.



Dra. Emilia E. Suárez
Fundopsi

Tratamiento



- Suspendir el valproato
- Agregar eventualmente Carnitina (1 gr. 3 veces/d)
- Medidas para tratar el edema cerebral
- Hemodiálisis.

Carnitina (NR Albicar : Ampollas bebibles, 10ml=1gr.

Ampollas IM, IV : 1 fco= 1gr.

La encefalopatía hiperamoniémica:

- 1.) se presenta súbitamente
- 2.) puede adquirir forma fluctuante
- 3.) es más común con déficit de carnitina
- 4.) todas son correctas.



Gracias!!