

que no son sometidos a intervención invasiva o permitir la estabilización de aquellos que se van a beneficiar de dicha actitud.

Bibliografía

1. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from cohort of 277 patients aged > or = 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:722-7.
 2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-43.
 3. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:230-68.
 4. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al., PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-607.
 5. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1214-23.
 6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2008;118:e523-661.
 7. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:2111-5.
 8. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Su J, Hittinger L, Giudicelli JF, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H676-82.
 9. Tardiff JC, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J.* 2011;32:2507-15.
 10. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-85.
- G. Cortez-Quiroga^{a,*}, C. Rus-Mansilla^a, C. Durán-Torralba^a, M. Fernández-Guerrero^a y J. Curotto-Grasiosi^b
- ^a Unidad de Cardiología, Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir, Andújar, España
^b Unidad de Cardiología, Hospital Militar Central 601, Buenos Aires, Argentina
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: gusacortez@gmail.com
 (G. Cortez-Quiroga).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.11.005>

L-Carnitina en la hiperamoniemia inducida por ácido valproico

L-Carnitine in valproic acid-induced hyperammonemia

La encefalopatía hiperamoniémica en pacientes no cirróticos es un cuadro poco frecuente pero potencialmente fatal. Sin embargo, si se reconoce en una fase inicial puede ser reversible¹. Entre las causas posibles destaca el tratamiento con ácido valproico (VPA)¹⁻⁵. Presentamos un caso de intoxicación por VPA con hiperamoniemia secundaria que fue tratado de modo precoz con L-carnitina.

Se trata de un varón de 40 años, sin hábitos tóxicos, con antecedentes familiares de epilepsia. Fue diagnosticado de epilepsia en el año 2003, presentando crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales simples y complejas. Desde entonces el paciente había recibido múltiples tratamientos antiepilépticos, retirados por alergia, intolerancia o falta de respuesta, con difícil control de la enfermedad. En febrero de 2012 requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante 15 días por status epiléptico convulsivo, precisando inducción de coma barbitúrico durante cinco días, con posterior control del cuadro. Su tratamiento antiepiléptico

al alta hospitalaria era VPA (1.500 mg/día), levetiracetam (3 g/día) y topiramato (300 mg/día).

Aproximadamente un mes después del alta hospitalaria, y a pesar del correcto cumplimiento del tratamiento pautado, el paciente volvió a ingresar en UCI por aumento de las crisis tónico-clónicas en el contexto de estrés emocional, sin respuesta al tratamiento inicial. Además de una situación de estrés emocional como posible desencadenante del cuadro, se evidenciaron niveles séricos de VPA dos veces por encima del límite supratrapéutico (222,9 µg/mL, rango normal 50-100 µg/mL) con hiperamoniemia (126 ng/dL, rango normal 25-75 ng/dL) y acidosis metabólica compensada. Las pruebas de función hepática fueron normales. Por este motivo, se decidió interrumpir el tratamiento con VPA durante 24 horas, iniciar tratamiento con clonacepam y continuar topiramato y levetiracetam. La hiperamoniemia fue tratada con L-carnitina (6 g en 50 ml de SF en 30 minutos) junto con hidratación y bicarbonato sódico. No se apreciaron efectos secundarios que pudieran estar relacionados con el tratamiento con L-carnitina. Estas medidas resultaron en una normalización de los niveles de amonio (62 ng/dL a las dos horas y 34 ng/dL a las nueve horas tras la administración de L-carnitina respectivamente), con una disminución inmediata de la frecuencia y severidad de las crisis. El paciente fue dado del alta de la UCI a las 48

horas, sin precisar ventilación mecánica y encontrándose estable hemodinámicamente durante todo el ingreso. El tratamiento antiepiléptico al alta incluyó VPA (en retirada), topiramato, levetiracetam y clonazepam.

El VPA es un fármaco anticonvulsivante ampliamente utilizado tanto en epilepsia como en el trastorno bipolar y esquizoafectivo³. La hiperamoniemia con o sin evidencia de hepatotoxicidad clínica o de laboratorio es un efecto adverso importante del tratamiento con VPA, que puede derivar en encefalopatía hiperamoniémica inducida por VPA (VHE). Esta es una entidad potencialmente grave que puede manifestarse desde letargia, síntomas neurológicos focales y exacerbación de las crisis en pacientes epilépticos a coma profundo^{1,3}. Existen múltiples factores asociados al desarrollo de VHE, siendo el más importante la politerapia anticonvulsivante¹, que probablemente se trata del factor relacionado en nuestro caso. Otros factores de riesgo descritos son las alteraciones de la función hepática, trastornos metabólicos como el déficit de carnitina, déficits enzimáticos del ciclo de la urea de causa congénita, una dieta hiperprotéica o estados hipercatabólicos, que pueden asimismo incrementar la producción de amonio².

Los niveles séricos de VPA pueden ser normales y no estar relacionados necesariamente con el grado de hiperamoniemia o la severidad de los síntomas^{1,4,5}. Tampoco existe una correlación lineal entre los niveles de amonio y el grado de encefalopatía¹. En su desarrollo, se han propuesto diversos mecanismos que intervienen en el ciclo de la urea hepático y la eliminación de NH₃: por una parte, la metabolización hepática del VPA produce metabolitos que son capaces de inhibir la actividad de la carbamil fosfatotransferasa I, primer paso enzimático en el ciclo de la urea, obstaculizando la excreción de NH₃. Por otro lado, el VPA disminuye los depósitos de carnitina, aumentando su excreción en forma de complejos valproato-carnitina². El déficit de carnitina disminuye la función mitocondrial, inhibiendo el ciclo de la urea hepático³. En este contexto,

el tratamiento con L-carnitina ha mostrado la mejoría de los síntomas derivados de la VHE^{4,5}, aparentemente sin efectos secundarios relevantes descritos, como ocurrió en nuestro caso. En nuestro paciente no pudimos determinar los niveles de carnitina por razones técnicas.

En resumen, la hiperamoniemia inducida por VPA es una entidad potencialmente grave y que para su diagnóstico necesita un elevado índice de sospecha. Precisa un diagnóstico y tratamiento precoz. El tratamiento con L-carnitina parece ser seguro y efectivo en este contexto.

Bibliografía

1. Mock CM, Schwetschenau KH. Levocarnitine for valproic-acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:35-9.
2. Laish I, Ben Ari Z. Noncirrhotic hiperammonaemic encephalopathy. *Liver Int.* 2011;31:1259-70.
3. Sztajnkrzycki MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:789-801.
4. Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate induced hepatotoxicity. *Neurology.* 2001;56:1405-9.
5. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34:290-8.

J.P. Martín-del Rincón, J.A. Llopart-Pou*, M. Ferreruela y J. Velasco

Servei de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanantonio.llopart@ssib.es (J.A. Llopart-Pou).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.05.013>