

M. Riol Diego, J. Narbona García

*An Esp Pediatr* 1997;46:621-624

### Tratamiento con valproato y complicación hemorrágica cerebral

#### Introducción

La utilización del valproato (VPA) para el control de las crisis epilépticas es muy común. Sus principales indicaciones son las ausencias, las crisis tonicoclónicas y las mioclonías<sup>(1)</sup>. También se utiliza en la prevención de las crisis febriles de la infancia<sup>(2)</sup>.

Su demostrada eficacia contrasta con la aparición de algunas reacciones adversas. Las manifestaciones tóxicas más frecuentes son las gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, aunque tienden a disminuir con los nuevos preparados farmacológicos que evitan su efecto erosivo. Menos frecuentes son la aparición de alopecia, exantema o temblor. El empleo de dosis altas de este fármaco puede ocasionar somnolencia y trastornos de conducta al inducir niveles elevados de amonio en sangre. Las alteraciones de la coagulación y la toxicidad hepática aparecen con relativa frecuencia en estos pacientes<sup>(1,2)</sup>. También se han descrito alteraciones bioquímicas importantes como algunas aminoacidemias<sup>(3)</sup> o la deficiencia de carnitina<sup>(4)</sup> que pueden predisponer a una alteración hepática más grave si concurren otros factores favorecedores.

La siguiente observación clínica sobre uno de los posibles efectos secundarios del VPA, constituye una alerta para el pediatra y le recuerda los diferentes controles que requiere un niño epiléptico sometido a tratamiento con este fármaco.

#### Caso clínico

Niña de 9 años con un síndrome de Lennox y en tratamiento con VPA y clonazepam a dosis habituales, que en el transcurso de una crisis sufre una caída brusca al suelo, presentando un importante cefalohematoma temporoparietal (Fig. 1). En espera de sustituir el VPA se indica nueva dosificación de la medicación y el uso de un casco protector. A las pocas semanas precisa ingresar en UCIP por nuevo traumatismo, complicado con cuadro de estupor y hemiparesia izquierda.

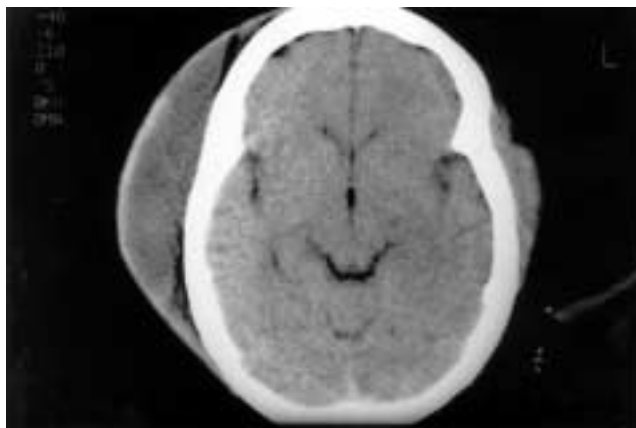


Figura 1. Cefalohematoma temporoparietal previo a la contusión hemorrágica.

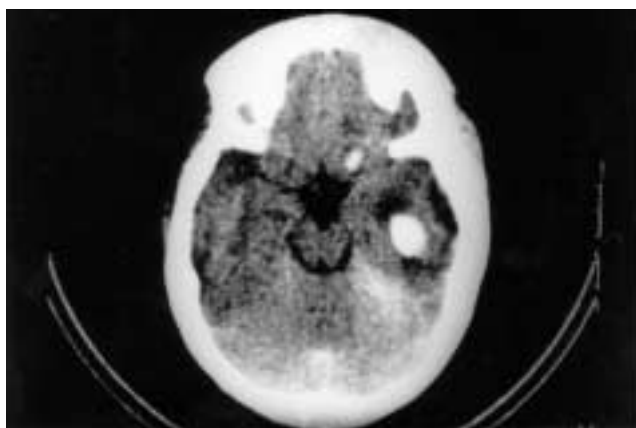


Figura 2. Imágenes hiperdensas de hematoma sobre lóbulos temporal y frontal derechos.

En el EEG aparecía un trazado lento e hipovoltado de proyección anterior y en la TAC cerebral se podía observar una importante contusión hemorrágica, con imágenes de hematoma temporal y frontal derechos e intenso edema perilesional (Fig. 2). La analítica realizada al ingreso mostraba un hemograma con H: 3.840.000/mm<sup>3</sup>; Hb: 11,5 g/dl; Hto: 35%; VCM: 91,3; HCM: 30; CHCM: 32,8; L: 8.700/mm<sup>3</sup>; P: 136.000/mm<sup>3</sup> y bioquímica normal con niveles elevados de

Unidad de Neurología Infantil, Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina, Universidad de Navarra. Pamplona.

Correspondencia: Dr. M. Riol Diego. Dpto. de Pediatría.

Clínica Universitaria. Apdo. de Correos 4209. 31080 Pamplona.

Recibido: Octubre 1996

Aceptado: Febrero 1997



**Figura 3.** Reabsorción completa del hematoma y asimetría residual del ventrículo lateral derecho.

VPA: 171  $\mu\text{g/ml}$  (N: 50-100). El examen hematológico posterior reveló valores bajos de fibrinógeno: 86 mg/dl (N: 130), alteración de los tiempos de protrombina (TP): 14,4'' (68%) y cefalín-kaolín (TC-K): 35'' (N: 31'') e hipoagregación plaquetaria con ADP, adrenalina y araquidónico en relación con toxicidad por VPA.

De acuerdo con el Servicio de Neurocirugía, se mantuvo una actitud conservadora e iniciamos tratamiento con corticoides, diuréticos y fenitoína. La evolución fue satisfactoria, y junto a la desaparición de la sintomatología se pudo observar en los estudios tomográficos una progresiva resolución de las lesiones (Fig. 3). Tras superar la fase aguda del cuadro, se inició tratamiento con lamotrigina, que fue sustituida por fenitoína (PHT) al aparecer fiebre y rash generalizado. Un control al alta mostró niveles eficaces en sangre de PHT: 16  $\mu\text{g/ml}$  (N: 10-20) y la normalización de los valores de fibrinógeno: 130 mg/dl, TP: 12,6'' (91%), TC-K: 30'' y agregación plaquetaria (Tabla I).

## Discusión

La disfunción hepática es el efecto secundario más relevante de la toxicidad por VPA. Lo más común es la aparición de daño hepático subclínico con una elevación moderada de las transaminasas. Es raro el tratamiento con VPA que asocia hepatotoxicidad fatal, aunque cada vez se describen más casos de lesión hepática severa. El fallo hepático agudo ocurre en 1:5.000-10.000 pacientes con este tratamiento<sup>(5)</sup>, cifra nada desdeñable dado el elevado número de enfermos tratados con VPA. Los niños son aproximadamente el 25% de estos pacientes y suponen el 75% de las hepatopatías agudas<sup>(5)</sup>. El mecanismo de lesión hepática permanece sin aclarar, aunque se presume que se trata de una reacción idiosincrática derivada de una incapacidad enzimática para inactivar los metabolitos tóxicos. Esto explica los niveles plasmáticos tan elevados encontrados en los pacientes a dosis habituales y que dosis menores no impidan su aparición.

**Tabla I** Valores analíticos de interés en el ingreso y control posterior

Plaquetas/ $\text{mm}^3$	136.000	145.000
Fibrinógeno mg/dl	86	130
TP (N-12'')	14,4'' (68%)	12,6'' (91%)
TC-K (N-31'')	35''	30''
VPA $\mu\text{g/ml}$	171	-
PHT $\mu\text{g/ml}$	-	16

El patrón metabólico normal del VPA presenta una gran variación interindividual de las concentraciones de sus metabolitos. Los hallazgos más frecuentes en los pacientes con probable hepatotoxicidad por VPA son la alteración de la beta-oxidación y el incremento de los metabolitos de vías metabólicas alternativas como la 1-hidroxilación y la dehidrogenación<sup>(6)</sup>. Los niveles elevados de VPA en sangre, la politerapia y ser menor de edad, son tres factores de riesgo que aumentan la susceptibilidad a la hepatotoxicidad por VPA. Los tres aumentan claramente la conversión metabólica del VPA en 4-ene, que es el metabolito más tóxico del VPA, mientras que la polimedicación y los niveles plasmáticos altos inhiben la beta-oxidación del VPA en 2-ene<sup>(7)</sup>. También se ha observado que el 4-ene aumenta sus valores en sangre proporcionalmente con los de VPA<sup>(8)</sup> y que la cantidad relativa de VPA metabolizado en 4-ene en el niño es el doble respecto al adulto<sup>(9)</sup>, lo que explica que la hepatopatía por VPA sea más común a esta edad. Sin embargo, otros estudios encontraron concentraciones de 4-ene VPA más bajas de lo esperado y sostienen que este metabolito no es tan decisivamente hepatotóxico<sup>(6,10)</sup>.

La elevación de los parámetros que detectan alteraciones en la función hepática no parecen correlacionarse con una verdadera lesión; de ahí que se cuestione su valor en el seguimiento de los pacientes y en las decisiones terapéuticas ulteriores. No obstante, como las reacciones hepatotóxicas por VPA se acompañan de cambios característicos en su metabolismo, la detección precoz de estos patrones metabólicos anormales y el establecimiento del perfil de los metabolitos del VPA podría ser útil en la evaluación de los enfermos con signos y síntomas de disfunción hepática y reducir el riesgo de una lesión hepática severa<sup>(10)</sup>. Esta medida parece lejos de ser asequible al laboratorio no especializado y de poder utilizarse en el control rutinario de los pacientes.

Los efectos hematotóxicos del VPA son más raros. Su toxicidad a nivel del sistema hemático no está bien establecida, pero parece alterar la síntesis de algunos factores de la coagulación, así como la función y número de plaquetas.

La manifestación hemática más común es la trombopenia, que suele ser asintomática y raramente presenta una clínica significativa<sup>(11-14)</sup>. Esta trombopenia no induce la aparición de hemorragias espontáneas, pero favorece la aparición de cuadros postraumáticos. Se describe con frecuencia cuando se uti-

lizan dosis altas de VPA (100-300 mg/kg/día) como tratamiento del síndrome de West<sup>(12,14)</sup>. Parece existir una correlación significativa entre la dosis y el nivel de VPA en sangre con la cifra de plaquetas, correspondiéndose las dosis y los niveles más altos con los recuentos plaquetarios más bajos y a diferencia de la hepatopatía, no se encontraron correlaciones con el número de antiepilépticos o la edad del paciente<sup>(14)</sup>. También se pueden afectar otras líneas celulares sanguíneas y aparecer anemia o neutropenia. Estudios "in vitro" corroboran que niveles séricos de VPA superiores a 120 µg/ml (1.000-2.500 mg/día) suprimen directamente el crecimiento de los progenitores hematopoyéticos<sup>(15,16)</sup>.

Recientemente, se han descrito casos de enfermedad de von Willebrand causados por el AVP<sup>(17)</sup>. Las alteraciones de otros factores séricos de la coagulación como el fibrinógeno o la protrombina son más conocidas.

Numerosos estudios han tratado de relacionar la aparición de efectos adversos con los niveles de VPA en sangre, pero no han podido establecer una correlación clara porque el nivel sérico crítico de estos efectos adversos es diferente en cada enfermo<sup>(18)</sup>. Por eso, teniendo en cuenta las características de este fármaco, se debe utilizar siempre con mucha cautela. La realización de controles más frecuentes con monitorización de los niveles plasmáticos de VPA disminuiría en teoría estos problemas y con toda seguridad permitiría un mejor control de sus crisis. La concentración total y libre de los fármacos en sangre se considera una excelente ayuda y la mejor guía para el manejo clínico de estos pacientes<sup>(19,20)</sup>. El inconveniente de la monitorización es la aparición de toxicidad con niveles plasmáticos correctos en un gran número de casos. Varios estudios muestran la aparición de efectos adversos independientemente de la dosis empleada y los niveles plasmáticos del fármaco<sup>(21,22)</sup>.

Tampoco se puede establecer una correlación entre la dosis de VPA y los niveles en plasma esperados, aunque su monitorización ayudaría a establecer la dosis óptima para mantener al enfermo libre de crisis y sin aparición de efectos indeseables. En un trabajo se señala que una dosis media de 19,6 mg/kg/día de VPA proporciona un nivel medio en sangre de 81,4 µg/ml que mantiene a los pacientes libres de crisis y sin aparición de toxicidad hematológica o hepática<sup>(23)</sup>. En nuestro caso, la paciente era tratada con una dosis correcta de 25 mg/kg/día y, sin embargo, en el momento del accidente los niveles plasmáticos superaban ampliamente lo previsto.

La selección de la medicación antiepiléptica debe saber combinar la mayor eficacia con la menor toxicidad posibles<sup>(24)</sup>. El VPA y sus derivados, aunque son medicamentos muy efectivos en el tratamiento de algunas crisis epilépticas, no están libres de efectos adversos. Su toxicidad hematológica y hepática puede causar graves trastornos en la coagulación y se debe tener presente en casos de accidentes o intervenciones quirúrgicas de estos pacientes<sup>(25,26)</sup>. Es probable que el uso de dosis elevadas de VPA para controlar las crisis refractarias haga más frecuente la aparición de estos efectos

negativos. Tampoco podemos olvidar las posibles interacciones del VPA con otras drogas que afectan a la mayoría de los parámetros farmacocinéticos y facilitan su toxicidad. Aunque estas reacciones adversas pueden producirse con unos controles bioquímicos y hematológicos normales, es aconsejable que todos los pacientes en tratamiento con VPA sean monitorizados.

## Bibliografía

- 1 Chadwick D. Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**:264-277.
- 2 Larbrisseau A. La epilepsia en los niños. Consideraciones prácticas para el pediatra. *Act Ped Esp* 1992; **50**:303-310.
- 3 Castro-Gago M, Rodrigo-Sáez E, Novo I, Camiña MF, Rodríguez-Segade S. Hyperaminoacidemia in epileptic children treated with valproic acid. *Childs Nerv Syst* 1990; **6**:434-436.
- 4 Castro Gago M, Rodrigo E, Marwan K, Novo I, Graña, MI, Camiña F, Rodríguez Segade S. Efecto de la administración aguda de ácido valproico sobre el metabolismo de la carnitina y del amonio a nivel sanguíneo. *Rev Esp de Epilepsia* 1990; **5**:86-90.
- 5 Binek J, Hany A, Egloff B, Heer M. Acute fatal liver insufficiency due to valproic acid therapy. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; **121**:228-233.
- 6 Siemes H, Nau H, Schultze K, Wittfoht W, Drews E, Penzien J, Seidel U. Valproate (VPA) metabolites in various clinical conditions of probable VPA-associated hepatotoxicity. *Epilepsia* 1993; **34**:332-346.
- 7 Kondo T, Kaneko S, Otani K, Ishida M, Hirano T, Fukushima Y, Muranaka H, Koide N, Yokoyama M. Associations between risk factors for valproate hepatotoxicity and altered valproate metabolism. *Epilepsia* 1992; **33**:172-177.
- 8 Anderson GD, Acheampong AA, Wilensky AJ, Levy RH. Effect of valproate dose on formation of hepatotoxic metabolites. *Epilepsia* 1992; **33**:736-742.
- 9 Leppik IE. Metabolism of antiepileptic medication: newborn to elderly. *Epilepsia* 1992; **33**(Suppl 4):32-40.
- 10 Fisher E, Siemes H, Pund R, Wittfoht W, Nau H. Valproate metabolites in serum and urine during antiepileptic therapy in children with infantile spasms: abnormal metabolite pattern associated with reversible hepatotoxicity. *Epilepsia* 1992; **33**:165-171.
- 11 Todt H, Muller D. The therapy of benign myoclonic epilepsy in infants. *Epilepsy Res Suppl* 1992; **6**:137-139.
- 12 Prats JM, Garaizar C, Rua MJ, García-Nieto ML, Madoz P. Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate: initial response and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1991; **33**:617-625.
- 13 May RB, Sunder TR. Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia* 1993; **34**:1098-1101.
- 14 Delgado MR, Riela AR, Mills J, Browne R, Roach ES. Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. *J Child Neurol* 1994; **9**:311-314.
- 15 Watts RG, Emanuel PD, Zuckerman KS, Howard TH. Valproic acid-induced cytopenias: evidence for a dose-related suppression of hematopoiesis. *J Pediatr* 1990; **117**:495-499.
- 16 Tettenborn B, Lüth G, Krämer G. Valproate-induced leukopenia. *Epilepsia* 1990; **31**:227-228.
- 17 Kreuz W, Linde R, Funk M, Meyer-Schrod R, Föll E, Nowak-Göttl U, Jacobi G, Vigh Z, Scharrer I. Valproate therapy induces von

- Willebrand disease type I. *Epilepsia* 1992; **33**:178-184.
- 18 Devilat M, Blumel JE. Adverse effects of valproic acid in epileptic infants and adolescents. *Rev Child Pediatr* 1991; **62**:362-366.
  - 19 Mckee PJ, Percy-Robb I, Brodie MJ. Therapeutic drug monitoring improves seizure control and reduces anticonvulsant side-effects in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 1992; **1**:275-279.
  - 20 Lenn NJ, Robertson M. Clinical utility of unbound antiepileptic drug blood levels in the management of epilepsy. *Neurology* 1992; **42**:988-990.
  - 21 Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Oka E, Ohtahara S. Treatment of intractable childhood epilepsy with high-dose valproate. *Epilepsia* 1992; **33**:158-164.
  - 22 Ieiri I, Hirata K, Higuchi S, Kojima K, Ikeda M, Yamada H, Aoyama T. Pharmacoepidemiological study on adverse reactions of antiepileptic drugs. *Chem Pharm Bull Tokyo* 1992; **40**:1280-1288.
  - 23 Mehrotra TN, Aneja GK, Arora V, Goel S, Singh VS. Valproate sodium in epilepsy. A clinical trial including monitoring of drug levels. *J Assoc Physicians India* 1990; **38**:277-279.
  - 24 Bourgeois BF. Pharmacologic intervention and treatment of childhood seizure disorders: relative efficacy and safety of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1994; **35**(Suppl 2):18-23.
  - 25 Tetzlaff JE. Intraoperative defect in haemostasis in child receiving valproic acid. *Can J Anaesthesiol* 1991; **38**:222-224.
  - 26 Winter SL, Kriel RL, Novacheck TF, Luxenberg MG, Leutgeb VJ, Erickson PA. Perioperative blood loss: The effect of valproate. *Pediatr Neurol* 1996; **15**:19-22.