

# Encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico durante el tratamiento de un intento de suicidio en una adolescente

Diego Pombo<sup>®</sup>

Clínica Pediátrica, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina

## RESUMEN

**Introducción:** las conductas autolesivas y el suicidio en la adolescencia representan un creciente desafío en salud mental pediátrica. En la Argentina, el suicidio constituye el 13,8% de las defunciones en la población de 10 a 19 años. Si bien el tratamiento de estos cuadros es predominantemente psicoterapéutico, en casos moderados a graves puede incluir psicofármacos como estabilizadores del ánimo.

**Estado de arte:** el ácido valproico, empleado por su acción sobre el sistema GABAérgico, puede inducir efectos adversos metabólicos, como hiperamonemia y encefalopatía.

**Discusión:** se presenta el caso de una adolescente con diagnóstico de encefalopatía hiperamonémica asociada al uso de ácido valproico, con valores plasmáticos elevados de amonio (584,4 µg/dL) y del fármaco (124 mg/L), sin disfunción hepática concomitante. La interrupción del valproato y el inicio de tratamiento con levocarnitina condujeron a una rápida mejoría clínica y reducción de la amonemia. Se discuten los mecanismos fisiopatológicos implicados, entre ellos la interferencia en el metabolismo mitocondrial, la inhibición del ciclo de la urea y el papel de la carnitina.

**Conclusión:** este caso enfatiza la importancia de la sospecha clínica y la monitorización metabólica ante síntomas neurológicos en pacientes bajo tratamiento con ácido valproico.

**Palabras clave:** encefalopatía hiperamonémica, ácido valproico, levocarnitina, pediatría.

## Valproic Acid-Induced Hyperammonemic Encephalopathy During Treatment of a Suicide Attempt in an Adolescent

### ABSTRACT

**Introduction:** Self-harming behaviors and suicide in adolescence represent an increasing challenge in pediatric mental health. In Argentina, suicide accounts for 13.8% of deaths among individuals aged 10 to 19 years. While treatment is predominantly psychotherapeutic, moderate to severe cases may require psychotropic medications such as mood stabilizers.

**State of the art:** Valproic acid, used for its action on the GABAergic system, can induce metabolic adverse effects, including hyperammonemia and encephalopathy.

**Discussion:** We present the case of an adolescent diagnosed with hyperammonemic encephalopathy associated with valproic acid use, with elevated plasma ammonia levels (584.4 µg/dL) and drug concentration (124 mg/L), in the absence of concomitant hepatic dysfunction. Discontinuation of

Autor para correspondencia: [diegopombo13@gmail.com](mailto:diegopombo13@gmail.com), Pombo D.

Recibido: 5/11/2025 | Aceptado: 11/03/2026 | Publicado: 31/03/2026

DOI: <http://doi.org/10.51987/rev.hosp.ital.b.aires.v46i1.1289>

**Cómo citar:** Pombo D. Encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico durante el tratamiento de un intento de suicidio en una adolescente. Rev Hosp Ital B.Aires. 2026;46(1):e0001289.

valproate and initiation of levocarnitine therapy led to rapid clinical improvement and a reduction in ammonia levels. The pathophysiological mechanisms involved are discussed, including interference with mitochondrial metabolism, inhibition of the urea cycle, and the role of carnitine.

**Conclusion:** This case highlights the importance of clinical suspicion and metabolic monitoring in the presence of neurological symptoms in patients undergoing treatment with valproic acid.

**Keywords:** hyperammonemic encephalopathy, valproic acid, levocarnitine, pediatrics

## INTRODUCCIÓN

Las conductas autolesivas y el suicidio en la adolescencia han adquirido creciente relevancia en el ámbito de la salud mental pediátrica, constituyendo motivos de consulta frecuentes que, en numerosos casos, conllevan la necesidad de hospitalización. El suicidio en este grupo etario representa un importante problema de salud pública. En la Argentina, su incidencia muestra una tendencia creciente, que ha alcanzado el 13,8% del total de defunciones en la población adolescente (10-19 años)<sup>1</sup>. El tratamiento suele ser interdisciplinario y en los cuadros moderados a graves puede incluir el uso de psicofármacos, tales como antipsicóticos o estabilizadores del ánimo. Entre estos últimos, el ácido valproico ha sido utilizado por sus efectos sobre el sistema GABAérgico<sup>2</sup>. No obstante, su utilización se asocia a un perfil de efectos adversos que incluye alteraciones metabólicas, entre ellas la hiperamonemia, potencial desencadenante de encefalopatía. A continuación se describe el caso de una adolescente que desarrolló encefalopatía hiperamonémica asociada al uso de ácido valproico, abordando sus fundamentos fisiopatológicos.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 15 años, internada por conductas autolesivas con ideación suicida, de inicio a los 12 años, entre ellas intoxicación medicamentosa y lesiones cortantes en extremidades. Valorada lúcida, vigil, orientada en tiempo-espacio y persona. Peso y talla en percentil 50 para edad y sexo. Presenta cicatrices lineales transversales superficiales en ambos antebrazos. Por sus conductas impulsivas se realizaron múltiples modificaciones en su esquema farmacológico; entre ellas, suspende risperidona por presentar galactorrea con dosaje de prolactina elevado (98 ng/mL) como efecto adverso. Luego de una salida transitoria para revinculación con su hogar, al regresar a la sala de internación, la paciente se realiza cortes superficiales similares a los descriptos previamente, en ambos antebrazos, por lo cual inicia quetiapina con ascenso de dosis de manera progresiva y ácido valproico como estabilizador del ánimo (Tabla 1). A los 10 días de iniciado el ácido valproico, la paciente se valora somnolienta, desorientada temporoespacialmente con diálogo incoherente y risa inmotivada, afebril, pupilas isocóricas y reactivas, incoordinación motora, con fuerza, tono y reflejos conservados. Se

realiza laboratorio: glóbulos blancos 3300/mm<sup>3</sup>, hb 13,7 g/dL, plaquetas 128.000/mm<sup>3</sup>, amonio 584,4 µg/dL (valor normal 18,7-86,9 µg/dL), ácido valproico 124 mg/L (rango normal 50-100 mg/L), medio interno, función renal y hepática normales. Como datos para destacar, plaquetopenia e hiperamonemia, asociadas a valor plasmático aumentado del ácido valproico con muestra tomada al azar; se asume encefalopatía hiperamonémica secundaria a ácido valproico, por lo que suspende dicho fármaco e inicia tratamiento con levocarnitina con dosis de carga 100 mg/kg endovenosa seguida de dosis de mantenimiento a 15 mg/kg cada 6 horas. A las 36 horas evoluciona de manera favorable, valorada lúcida, vigil, con diálogo coherente, sin alteraciones neurológicas para destacar y amonio disminuido con respecto al valor previo (90,5 µg/dL).

## DISCUSIÓN

El suicidio constituye un importante problema de salud pública. En nuestro país, representa el 13,8% de las defunciones en adolescentes (10-19 años)<sup>1</sup>. Entre las alternativas terapéuticas para tratar los trastornos psiquiátricos en este grupo etario, se recomienda principalmente la psicoterapia, y, en algunos casos, se combina con psicofármacos. Los medicamentos utilizados como estabilizadores del ánimo incluyen el ácido valproico, litio, topiramato y lamotrigina, aunque su uso está limitado en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos del niño y el adolescente. De estos, solo el litio ha demostrado ser beneficioso para el tratamiento del trastorno bipolar en adolescentes a partir de los 12 años, a pesar de sus múltiples efectos adversos<sup>2</sup>.

La encefalopatía es un trastorno difuso del encéfalo que altera su estructura o función, manifestándose con síntomas neurológicos como confusión, cambios en el estado de conciencia, convulsiones, alteraciones del comportamiento o del movimiento. Esta condición puede ser aguda o crónica, progresiva o estática, y su etiología en los niños abarca causas infecciosas, tóxicas, metabólicas, genéticas e isquémicas. En el caso de la paciente mencionada, presentó un cuadro clínico compatible con encefalopatía aguda con un desencadenante farmacológico. En todos los pacientes medicados con ácido valproico que presentaron síntomas de encefalopatía, se encontró hiperamonemia, con función hepática normal en la mayoría de ellos, independientemente de la dosis y el valor plasmático del ácido valproico<sup>3</sup>. El

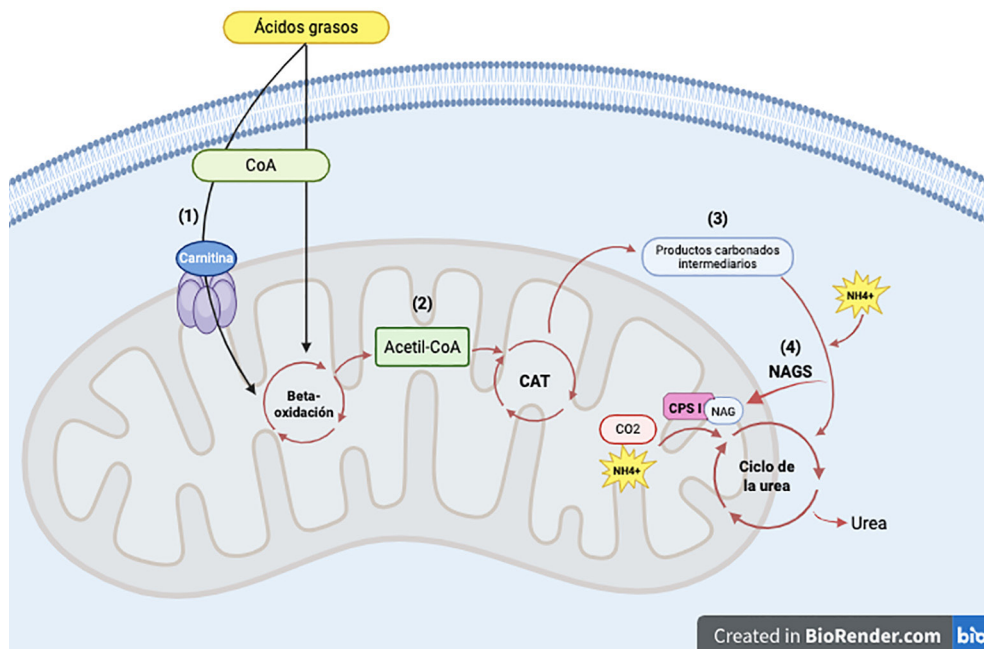
ácido valproico es un ácido graso ramificado de cadena corta que se utiliza como fármaco anticonvulsivante y estabilizador del ánimo y que actúa incrementando la concentración en la brecha sináptica del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). Su metabolismo es mayormente hepático, aunque también tiene otras vías como la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) y la betaoxidación<sup>4</sup>. Entre sus efectos adversos se encuentra la hiperamonemia, es decir, el aumento plasmático de amoníaco por encima del valor normal. Como factores de riesgo se describen la administración concomitante de otros fármacos, la lesión hepática y los defectos en el metabolismo de la carnitina<sup>5</sup>. Esta última es un amonio cuaternario que facilita el transporte de los ácidos grasos hacia el interior de la mitocondria, permitiendo la betaoxidación para producir adenosín trifosfato (ATP). Los mecanismos por los cuales se produce la hiperamonemia son

complejos e involucran 1) la deficiencia de carnitina, 2) el consumo de Acetil-CoA (por unión del fármaco a la coenzima A) con la consecuente disminución la betaoxidación, 3) menor generación de productos carbonados intermediarios (como el alfa-cetoglutarato y el oxaloacetato) provenientes del ciclo de los ácidos tricarbónicos (CAT) que, junto al amonio, generan aminoácidos (glutamato y aspartato, respectivamente) y 4) la inhibición de la N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) que produce N-acetilglutamato (NAG), el cual actúa como activador alostérico de la carbamil fosfato sintetasa I (CPS I) mitocondrial, enzima clave en el ciclo de la urea que detoxifica el amoníaco (Fig. 1)<sup>6-9</sup>. El amoníaco, altamente tóxico, proviene principalmente del metabolismo de los aminoácidos. Otros mecanismos implicados en este proceso, relacionados con el ácido valproico o sus metabolitos, aún no se encuentran completamente esclarecidos<sup>8,10,11</sup>.

**Tabla 1.** Esquema farmacológico de la paciente

	Día 0	Día 1	Día 3	Día 5	Día 10	Día 12	Día13 (Evento)*
Risperidona	1 mg/día	1 mg/día	1 mg/día	1 mg/día	0,5 mg/día	-	-
Quetiapina	-	25 mg/día	50 mg/día	50 mg/día	75 mg/día	75 mg/día	75 mg/día
Ácido valproico	-	-	750 mg/día	1000 mg/día	1000 mg/día	750 mg/día	750 mg/día

\* Evento representa el episodio de encefalopatía hiperamoniémica.



**Figura 1.** Esquema simplificado de vías metabólicas desarrolladas en la mitocondria y el citoplasma celular involucradas en la fisiopatología de la hiperamonemia secundaria al ácido valproico y sus metabolitos (elaboración propia). CoA: coenzima A; CAT: ciclo de los ácidos tricarbónicos; NAGS: N-acetilglutamato sintetasa; NAG: N-acetilglutamato; CPS I: carbamil fosfato sintetasa I; NH4+: amonio.

En los casos de encefalopatía hiperamonémica, el abordaje terapéutico inicial y prioritario consiste en la suspensión del agente farmacológico implicado –en este caso, el ácido valproico– y en el ajuste del aporte proteico, dado que el aumento del catabolismo proteico contribuye a la sobrecarga del ciclo de la urea<sup>9</sup>. Se debe establecer acceso venoso periférico para iniciar hidratación parenteral, y definir la vía de administración (oral o intravenosa) de la farmacoterapia específica según la clínica y los niveles de amonemia. Entre las medidas coadyuvantes, se indica la administración de levocarnitina en dosis de 100 mg/kg de carga seguida de 50 mg/kg/día dividida cada 8 horas, debido a su posible papel como facilitador del metabolismo mitocondrial de ácidos grasos, en particular los de cadena larga<sup>11,12</sup>. Estas intervenciones fueron implementadas en la paciente, quien presentó una evolución clínica favorable y continuó bajo seguimiento por los servicios de Salud Mental y Toxicología.

## CONCLUSIÓN

La encefalopatía hiperamonémica inducida por ácido valproico, aunque poco frecuente, constituye una complicación grave en el manejo farmacológico de adolescentes con trastornos psiquiátricos. El caso expuesto subraya la relevancia del diagnóstico temprano ante la aparición de síntomas neurológicos en pacientes tratados con este fármaco, aun en ausencia de alteraciones hepáticas. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados es fundamental para identificar a los pacientes con mayor susceptibilidad y para orientar un abordaje terapéutico específico y oportuno.

**Conflictos de intereses:** el autor declara no poseer conflictos de intereses relacionados con el contenido del presente trabajo.

**Financiamiento:** el autor declara que este estudio no recibió financiamiento de ninguna fuente externa.

## REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud. Indicadores seleccionados de salud para población de 10 a 19 años: Argentina año 2023. [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2023 [citado 2025 oct 31]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2020/12/boletin-173.pdf>.
2. Walter HJ, DeMaso DR. Trastornos del estado de ánimo. En: Kliegman RM, Blum RJ, Sha SS, et al., eds. *Nelson Textbook of pediatrics*. 21st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. Cap. 39, p. 224-225.
3. Amanat S, Shahbaz N, Hassan Y. Valproic acid induced hyperammonaemic encephalopathy. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(1):72-75.
4. Smith MD, Metcalf CS, Wilcox KS. Farmacoterapia de la epilepsia. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, et al., eds. *Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México, DF: McGraw Hill Interamericana; 2019. Cap. 17, p. 303-326.
5. Wong YJ, Fan J, Wan A, et al. Valproic acid-associated hyperammonemia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2023;43(3):283-294. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001689>.
6. Botham KM, Mayes PA. Lípidos de importancia fisiológica. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, et al, eds. *Harper Bioquímica ilustrada*. 30ª ed. México, DF: McGraw-Hill; 2015. Cap. 21, p. 207-215.
7. Baynes JW, Dominiczak MH. *Bioquímica médica*. 3a ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 186-187.
8. Rodwell VW. Catabolismo de proteínas y del nitrógeno de los aminoácidos. En: Rodwell VW, ed. *Harper Bioquímica ilustrada*. 31ª ed. México, DF: McGraw Hill; 2018. Cap. 28, p. 269-279.
9. Eiroa H, Durand C, Szlago M, et al. Initial management of acute hyperammonemia in pediatrics. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(3):e202202614. <https://doi.org/10.5546/aap.2022-02614.eng>.
10. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochem Int*. 2000;37(2-3):103-110. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(00\)00013-9](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(00)00013-9).
11. Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother*. 2000;34(5):630-638. <https://doi.org/10.1345/aph.19242>.
12. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum* [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2015 [citado 2025 oct 31]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comites/cm/pediamecum/principios-activos>.