



CARTAS AL DIRECTOR

Tratamiento con ácido valproico intravenoso en un neonato

Treatment with intravenous valproic acid in a newly born

Sr. Director

Las convulsiones neonatales constituyen la manifestación clínica más característica de la disfunción del sistema nervioso central¹. Su incidencia es del 0,15–1,4%, aunque esta cifra es variable según la población referida¹. Resulta difícil su identificación y origen, así como el tratamiento a seguir y el pronóstico¹.

Entre las causas posibles están los infartos cerebrales. En ellos, predomina la afectación de un territorio vascular, debutando con convulsiones a las pocas horas o días de vida. Su evolución posterior es, generalmente, favorable.

A pesar de no existir guías basadas en la evidencia para evaluar, manejar y tratar las convulsiones neonatales², el antiepiléptico de elección sigue siendo el fenobarbital (FNB), seguido de fenitoína (FNT) y de benzodiazepinas³. El objetivo terapéutico es alcanzar rápidamente concentraciones eficaces del fármaco/fármacos para lograr el control de las convulsiones. En caso de no responder, existe la posibilidad de utilizar como alternativa, ácido valproico (VPA), antiepiléptico de alta biodisponibilidad oral (casi 100%), alta unión a proteínas plasmáticas (90%) y amplia experiencia en adultos. Los efectos adversos más frecuentes son: molestias gastrointestinales e hiperamoniemia. Se han observado casos graves de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos. Aunque ha habido casos de neonatos con buena respuesta⁴, la experiencia en el uso de VPA intravenoso en esta población sigue siendo escasa y controvertida.

Se describe el caso de un neonato con convulsiones clónicas debidas a un infarto cerebral, en el que se utilizó VPA intravenoso tras fracaso con FNB y FNT.

Descripción del caso

Neonato de 20h de vida, con edad gestacional de 39 semanas y peso de 3,3kg, que ingresó en la Unidad de Neonatología para el control de movimientos clónicos repetitivos. Se realizó una ecografía cerebral de urgencia donde no se detectó alteraciones y posteriormente una

punción lumbar con la que se descartó una posible meningitis. En el TAC craneal se observó infarto cerebral isquémico, confirmado con resonancia magnética.

En el mismo día que nació (día 1) se inició tratamiento con una dosis de carga de 20 mg/kg de FNB intravenoso y una dosis de mantenimiento (D_m) de 5 mg/kg/episodio, llegándose a administrar 6 dosis de esta con pequeños intervalos de tiempo entre cada una. A pesar del tratamiento antiepiléptico recibido, presentó otros 4 episodios durante la madrugada del día 2. Se decidió retirar FNB, y se administró una dosis de 19 mg/kg de FNT intravenosa (dosis única). El amonio plasmático fue de 71 μ mol/l (normal= 56–92 μ mol/l). Ante la continuidad de las crisis convulsivas, se pautó la tarde del día 2 una perfusión continua de VPA de 1 mg/kg/h, que se mantuvo durante 48h (días 2 y 3). Las concentraciones séricas de VPA a las 18 y a las 42h de comenzar la perfusión, fueron VPA= 96,9 mg/l y VPA=98,4 mg/l respectivamente (rango terapéutico de 50–100 mg/l). La fotometría fue el método analítico empleado para determinar las concentraciones séricas de VPA. Cuatro días después, la concentración plasmática de amonio aumentó hasta 178 μ mol/l y no hubo hepatotoxicidad. El Servicio de Pediatría solicitó un Informe farmacocinético al Servicio de Farmacia, con el fin de confirmar dosis y pauta posológica. Se estimó el aclaramiento ($Cl=10$ ml/h/kg) a partir de la fórmula $D_m = Cl \times C_{ss}$, donde C_{ss} es concentración plasmática en estado estacionario, mientras que el volumen de distribución se fijó al valor bibliográfico ($V_d=0,24$ L/kg)⁵, recomendándose reducir la D_m a 0,7 mg/kg/h (días 4 y 5). Dada la buena respuesta y tolerancia oral, se pautó (día 6) VPA oral a una dosis de 31 mg (9,4 mg/kg) cada 8h. Las concentraciones plasmáticas de amonio fueron disminuyendo, y las convulsiones fueron controladas. Finalmente el neonato se fue de alta a los 20 días de vida con una dosis oral de VPA de 30 mg cada 8h, con un nivel sérico en valle de VPA de 39,2 mg/l.

Discusión

Existen pocos casos publicados sobre la farmacocinética del VPA intravenoso en neonatos. Alfonso et al⁴ describen el caso de 2 neonatos con crisis convulsivas mal controladas con FNB y FNT, a los que se administró un bolo intravenoso de VPA a dosis de 10 y 25 mg/kg, respectivamente.

Hay más experiencia en su administración oral. Así, Gal et al⁶ publican datos tras la administración de VPA oral en seis neonatos con convulsiones intratables a D_m de 5–10 mg/kg cada 12h. Todos habían recibido una dosis de FNB, y 5 de ellos habían recibido al menos dos antiepilépticos más.

Tabla 1 Datos farmacocinéticos del VPA en neonatos

Casos	N.º	Vía	Dosis (mg/kg/día)	V _d (L/kg)	Cl (ml/h/kg)
Alfonso et al ⁴	1	i.v.	10 en 30 min	0,24	23,5
	2	i.v.	25 en 30 min	0,25	27,5
Gal et al ⁶	6	or.	20–25 bid	0,40*	14,4*
Irvine-Meek et al ⁷	1	or.	7,5	0,28**	10,8**
Nuestro caso	1	i.v.	24	–	10

bid: cada 12 h; Cl: aclaramiento; i.v.: intravenoso; or.: oral; V_d: volumen de distribución.

*Son los valores medios obtenidos en los 6 neonatos.

**Valores obtenidos en el neonato a los 24 días de vida.

Sólo en tres casos las crisis fueron controladas con VPA en monoterapia. Irvine-Meek et al⁷ describen la administración oral del VPA en un neonato a una dosis inicial de 7,5 mg/kg, y compara los resultados farmacocinéticos obtenidos a los 24 días de vida con los obtenidos, en el mismo neonato, a los 6 meses con una dosis de VPA de 13,5 mg/kg.

En nuestro caso, el aclaramiento del VPA resultó ser de 10 ml/h/kg, bastante inferior al notificado por Alfonso et al⁴ aunque similar al de Gal et al⁶ y al de Irvine-Meek et al⁷. En la [tabla 1](#) se refleja la farmacocinética del VPA de nuestro caso con el observado en los otros casos publicados.

El manejo de VPA en neonatos es complicado porque la relación entre las concentraciones séricas del fármaco y las dosis administradas presentan una marcada variabilidad interindividual, atribuido a las diferencias en el aclaramiento del VPA entre los pacientes⁸. Estas variaciones, como apunta Gal et al⁶, pueden estar relacionadas con la interacción con fármacos inductores como el FNB. Este puede incrementar el metabolismo de VPA y, por lo tanto, reducir su efecto. En los dos casos publicados por Alfonso et al⁴, el tratamiento con VPA fue concomitante con FNB. En nuestro caso, el aclaramiento fue más bajo con respecto al descrito por este y otros autores, dado que aunque se trató inicialmente con FNB y FNT, estos se suspendieron rápidamente, y no dio tiempo a manifestarse el efecto inductor.

El VPA se caracteriza por tener una alta unión a proteínas plasmáticas (90%), siendo ésta dosis-dependiente y saturable. Esto podría justificar la buena respuesta a concentraciones de 39 mg/l, concentración inferior al margen terapéutico, por un menor grado de unión a proteínas plasmáticas.

A diferencia de los otros casos, no hemos podido estimar el V_d al tratarse de una perfusión continua. Para la elaboración del informe farmacocinético se utilizó el dato proporcionado por Blanco et al⁵.

La hiperamonemia se debe a la inhibición del ciclo de la urea por parte del ácido propiónico, metabolito del VPA. Cuando las concentraciones plasmáticas de amonio están por encima de los 500 µmol/l, se manifiesta un cuadro neurotóxico grave. Alfonso et al⁴ sólo observan hiperamonemia en uno de los casos, que revirtió tras la suspensión del VPA, mientras que Gal et al⁶ la observan en todos los casos, teniendo que retirarse en tres de ellos.

También se observó en nuestro caso, pero ante la falta de síntomas y ausencia de hepatotoxicidad, no se retiró el VPA. Los valores plasmáticos de amonio fueron disminuyendo una vez que se pasó a vía oral y se disminuyó la dosis del VPA.

Actualmente se tiende a un tratamiento de corta duración, exceptuando aquéllos casos graves en los que se recomienda proseguir con FNB (con VPA no hay datos) durante 3–4 meses más, valorando su continuidad¹. En nuestro caso, una vez controlada las convulsiones, el neonato se fue de alta con VPA oral y hasta ahora continúa el mismo tratamiento con ajustes de dosis en función de las concentraciones séricas.

En nuestra experiencia podemos concluir que la infusión de VPA intravenoso es una opción eficaz al tratamiento de las convulsiones neonatales tras fracaso con FNB y FNT. Sin embargo, son necesarios más estudios para así confirmar este medicamento como una alternativa segura.

Bibliografía

- Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:178–214.
- Glass HC, Wirrel E. Controversies in neonatal seizure management. *J Child Neurol*. 2009;000:1–9.
- Bassan H, Bental Y, Shany E, Berger I, Froom P, Levi L, et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. *Pediatr Neurol*. 2008;38:415–21.
- Alfonso I, Álvarez LA, Gilman J, Dunoyer C, Yelin K, Papazian O. Intravenous valproate dosing in neonates. *J Child Neurol*. 2000;15:827–9.
- Blanco B, García MJ, Otero MJ, Santos D, Serrano J, Domínguez-Gil A. Valproate population pharmacokinetics in children. *J Clin Pharm Ther*. 1999;24(1):73–80.
- Gal P, Oles KS, Gilman JT, Weaver R. Valproic acid efficacy, toxicity and pharmacokinetics in neonates with intractable seizures. *Neurology*. 1988;38:467–71.
- Irvine-Meek JM, Hall KW, Otten NH, Leroux M, Budnik D, Seshia SS. Pharmacokinetic study of valproic acid in a neonate. *Pediatr Pharmacol*. 1982;2:317–21.
- Cloyd JC, Fischer JH, Kriel RL, Kraus DM. Valproic acid pharmacokinetics in children.IV: Effects of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance. *Clinical Clin Pharmacol Ther*. 1993;53:22–9.

M. Gutiérrez García^{a,*}, E. García Benayas^a,
F. Pérez Iglesias^b y B. García Díaz^a

^aServicio de Farmacia, Hospital Severo Ochoa, Leganés,
Madrid, España

^bServicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Severo
Ochoa, Leganés, Madrid, España

doi:10.1016/j.farma.2009.12.006

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gugarma@gmail.com
M. Gutiérrez García).

Hepatitis aguda en paciente a tratamiento con oseltamivir

Acute hepatitis in a patient treated with oseltamivir

Sr. Director:

El oseltamivir es un antiviral indicado tanto en el tratamiento como en la prevención de la gripe en adultos y niños mayores de 1 año de edad cuando el virus está circulando por la comunidad.

La Agencia Española del Medicamento recomienda su uso, al igual que el zanamivir, en aquellos pacientes con gripe A/H1N1 cuyo estado clínico sea grave, o bien cuando el paciente tenga algún factor que aumente la probabilidad de tener una gripe complicada.

Actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus de la gripe, cuya actividad es importante para la entrada del virus en la célula no infectada¹.

El perfil de seguridad del oseltamivir se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados en 2.107 adultos y 1.032 niños que recibieron oseltamivir para el tratamiento de la gripe y de 2.914 adultos y 99 niños que tomaban oseltamivir para prevenir la gripe.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los adultos que participaron en los ensayos de tratamiento fueron vómitos y náuseas mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas y dolor de cabeza².

La ficha técnica del Tamiflu[®] (oseltamivir), informa también de la notificación de reacciones adversas adicionales,

posteriores a su comercialización, entre las que destacamos los trastornos del sistema hepatobiliar, que clasifica como de frecuencia no conocida, e incluye hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal¹. Se ha intentado ampliar más esta información haciendo una búsqueda bibliográfica en PubMed y en Web of Knowledge pero no se ha obtenido ningún resultado. Incluso se ha contactado con el laboratorio fabricante y ha comunicado que no le constaba ninguna referencia bibliográfica al respecto.

Descripción del caso

Mujer de 32 años que acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de 4 días de evolución consistente en astenia, mialgias y picos febriles de hasta 39 °C a pesar del tratamiento antitérmico con paracetamol. Como antecedentes personales destaca padecer una colitis a tratamiento con corticoides y migraña crónica. Alergia a metamisol y contraste yodado.

La exploración y la analítica son normales, exceptuando una discreta leucopenia sin mayor relevancia, pero por precaución se decide su ingreso en el Servicio de Medicina Interna el 10 de julio con el diagnóstico de síndrome gripal, procediéndose a la toma de muestras nasales e instaurándose tratamiento con oseltamivir, 75 mg cada 12 h y paracetamol, 1 g cada 8 h como estaba tomando en su domicilio.

Veinticuatro horas después de comenzar el tratamiento antiviral, los datos de laboratorio revelan unos niveles elevados de glutamato-oxaloacetato-transaminasa (GOT), de glutamato-piruvato-transamina (GPT) y de fosfatasa

Tabla 1 Evolución de las enzimas hepáticas desde la administración de oseltamivir

Fechas	GOT	GPT	FA	GGT	Observaciones
10-07-2009	—	—	—	—	Inicia oseltamivir
11-07-2009	196	139	90	31	
13-07-2009	594	796	265	153	Suspende oseltamivir
14-07-2009	567	834	284	168	
15-07-2009	597	821	245	154	Alta
20-07-2009	60	317	169	125	
29-07-2009	40	91	106	71	

FA: fosfatasa alcalina; GGT: γ -glutamilttransferasa; GOT: glutamato-oxaloacetato-transaminasa; GPT: glutamato-piruvato-transamina. Valores de referencia: GOT [9–37 U/l]; GPT [10–65 U/l]; FA [50–136 U/l]; GGT [5–55 U/l].