

V. Losa Frías^{a,*}, B. Martín-Sacristán Martín^a, R. Díaz Conejo^a, R. Ramos Corral^b y M.R. Velasco Arribas^a

^bServicio de Bioquímica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^aServicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: vane_losa@hotmail.com (V. Losa Frías).

doi:10.1016/j.anpedi.2009.09.001

Empeoramiento de la cefalea tras la administración de topiramato en un niño con migraña con aura

Worsening topiramate-associated headache in a child with migraine with aura

Sr. Editor:

El topiramato (TPM) es un fármaco antiepiléptico efectivo y seguro para la profilaxis de la migraña en adultos¹⁻³, adolescentes^{4,5} y niños^{6,7}, cuyo uso se ha incrementado en los últimos años⁸. Sin embargo, actualmente no existe ningún fármaco aprobado por la Food and Drug Administration para la profilaxis de la migraña en la edad pediátrica⁶.

Aportamos el caso de un niño que presentó un incremento acusado de sus síntomas de migraña bajo tratamiento con TPM; esta circunstancia es poco frecuente y aisladamente descrita en la edad pediátrica hasta la fecha.

Varón de 12 años, sin antecedentes personales de interés, que presenta crisis de migraña con aura desde los 8 años. La madre y la abuela presentan migraña con aura de similares características. Los dolores de cabeza son estereotipados, comienzan con visión borrosa y se suceden cronológicamente por fotopsias, parestesias en el hemicuerpo izquierdo de predominio en el miembro superior y cefalea estrictamente unilateral, hemicraneal derecha, de elevada intensidad y duración variable, pero siempre superior a 5 h, acompañada de náuseas y vómitos intensos. La exploración física es normal, salvo por la presencia de sobrepeso. Se realiza resonancia magnética cerebral que no revela hallazgos de interés. Se decide tratamiento con TPM a dosis de 50 mg/12 h mediante la dosificación progresiva habitual tras el registro de 3 episodios mensuales, graves e invalidantes en los últimos 3 meses. Al alcanzar la dosis de 25 mg/12 h, el paciente experimenta 8 crisis estereotipadas de migraña de intensidad aún mayor de la habitual en 15 días. El paciente refiere discreta modificación del dolor con los cambios posturales. Se realiza una analítica con factores de la coagulación y se repite una resonancia magnética cerebral, ambas con resultado normal. La retirada inmediata del tratamiento con TPM permite la restitución de la sintomatología a su situación basal. La ulterior profilaxis con flunarizina (dosis única nocturna de 5 mg) resulta en un control mejorado de los síntomas con una reducción en la frecuencia hasta una crisis bimensual tras 6 meses de seguimiento.

El TPM parece modular la actividad de varios neurotransmisores y de canales dependientes del voltaje. Produce una modulación negativa sobre los receptores del glutamato, el kainato y sobre los canales de sodio y calcio, y potencia la

acción del ácido gamma-aminobutírico e inhibe la anhidrasa carbónica⁹. No se conoce bien cuál de estos mecanismos puede contribuir más en la prevención de la migraña, aunque probablemente esta multiplicidad de mecanismos es la que determina una mayor eficacia sobre esta enfermedad en comparación con otros fármacos antiepilépticos⁹. Las dosis eficaces son inferiores a las habituales para tratar la epilepsia. Parece que el fármaco, a estas dosis, es capaz de reducir la hiperexcitabilidad cerebral propia de la migraña o de modular el *input* nociceptivo a nivel somatosensorial¹⁰. Un pequeño subgrupo de pacientes adultos migrañosos podría desarrollar un empeoramiento de los síntomas durante el tratamiento con TPM¹¹. Sin embargo, este fenómeno de empeoramiento grave del dolor de cabeza no se ha documentado, hasta el momento, durante la edad pediátrica. Los trabajos más extensos en adolescentes^{4,5} no documentan caso alguno de empeoramiento intenso de los ataques migrañosos con TPM (n = 51) y el original de Winner en niños de entre 6 y 15 años aporta sólo un paciente (n = 112)⁷. Aunque no se realiza una descripción de este último caso de empeoramiento, aparece reportado como un “efecto secundario grave”, por lo que es posible que se trate de un proceso similar al expuesto en el presente artículo. La escasez de casos infantiles y juveniles podría relacionarse con la mejor tolerabilidad de TPM en este grupo etario respecto a los adultos⁷. Los pocos pacientes adultos descritos de forma extensa tenían en común la aparición, como nuevo síntoma, de un empeoramiento del dolor con los cambios posturales (peor de pie que tumbado). Existe la posibilidad de que el empeoramiento de las cefaleas del niño comentado tras la administración del TPM pudiese estar en relación con una hipotensión de apertura de líquido cefalorraquídeo (ya que las cefaleas del paciente se modifican con los cambios posturales) y no fuesen realmente episodios de migraña, aunque esta característica puede observarse en pacientes migrañosos habituales y el empeoramiento de las características generales del dolor podría ser suficiente para introducir esta nueva variable. En opinión de Rozen, este síntoma podría deberse, quizás, a un fenómeno de hipotensión craneal propiciado por la inhibición por parte del TPM de algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica¹¹. A favor de esta hipótesis existe un único caso en una mujer de 30 años de hipotensión de apertura de líquido cefalorraquídeo al realizar una punción lumbar que se normalizó tras la retirada del TPM¹¹.

Como conclusión, aunque no pueden extraerse conclusiones firmes de un solo caso y harían falta estudios rigurosos que confirmaran si el TPM podría inducir un síndrome de hipotensión craneal, consideramos importante que el pediatra esté familiarizado con este fenómeno, dado que el TPM es un fármaco cada vez más empleado en la profilaxis de la

migraña en la edad pediátrica y la simple retirada del fármaco parece hacer remitir los síntomas en los pacientes adultos publicados^{8,11} y en el presente caso.

Bibliografía

1. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61:490–5.
2. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:965–73.
3. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251:943–50.
4. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics*. 2009;123:924–34.
5. Winner P, Gendolla A, Stayer C, Wang S, Yuen E, Battisti WP, et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: A pooled analysis of efficacy and safety. *Headache*. 2006;46:1503–10.
6. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: A double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2007;22:829–35.
7. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45:1304–12.
8. Striano P, Zara F, Santorelli FM, Striano S. Topiramate-associated worsening symptoms in a patient with familial hemiplegic migraine. *J Neurol Sci*. 2008;272:194–5.
9. Láinez-Andrés JM. Topiramato en la profilaxis de la migraña. *Rev Neurol*. 2006;43:257–8.
10. Vollono C, Ferraro D, Miliucci R, Vigeveno F, Valeriani M. The abnormal recovery cycle of somatosensory evoked potential components in children with migraine can be reversed by topiramate. *Cephalalgia*. 2009 [Epub ahead of print].
11. Rozen TD. Worsening of headaches on topiramate? A low cerebrospinal fluid pressure syndrome? *Headache*. 2003;43:819–820.

D. Martín Fernández-Mayoralas^{a,*}, A. Fernández-Jaén^a, N. Muñoz Jareño^b y J.A. Pareja^c

^aSección de Neuropediatría, Servicio de Neurología, Hospital Quirón, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

^bSección de Neuropediatría, Hospital Infanta Leonor de Valdecasas, Madrid, España

^cServicio de Neurología, Hospital Quirón, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dmfmayor@yahoo.es (D. Martín Fernández-Mayoralas).

doi:10.1016/j.anpedi.2009.09.003

Hiperamoniemia. Tratamiento de urgencia y en fase aguda de un paciente con citrulinemia

Hyperammonaemia. Treatment in the emergency and acute phase of a patient with citrullinaemia

Sr. Editor:

Los defectos del ciclo de la urea, entre ellos la citrulinemia, son la causa más frecuente de hiperamoniemia grave en el recién nacido y suponen en la mayoría de los casos una urgencia vital. El diagnóstico y el tratamiento precoz son imprescindibles para asegurar la supervivencia y el mejor desarrollo neurológico posible en estos niños.

El tratamiento con quelantes de amonio debe instaurarse urgentemente ante niveles superiores a 180 µmol/l o 150 µmol/l si presenta sintomatología clínica. La canalización de vías para medidas de depuración extrarrenal se llevará a cabo de manera simultánea ante una hiperamoniemia neonatal grave (amonio > 350 µmol/l).

Se presenta el caso clínico de un recién nacido a término de 3.270 g, nacido mediante cesárea por aguas meconiales con Apgar 9-10. La madre es una primípara de 27 años sana, los padres son primos en tercer grado. Después del nacimiento, el examen y los controles clínicos son normales.

A las 48 horas de vida inicia clínica de vómitos y distensión abdominal e ingresa en su hospital de referencia, con sospecha inicial de pseudobstrucción intestinal. Pero presenta un rápido empeoramiento del estado general con hipotonía, deterioro neurológico y crisis convulsivas, y precisa intubación y ventilación mecánica. Al quinto día de vida comunican que en las pruebas endocrinometabólicas presenta elevación de citrulina en sangre (2.400 µmol/l), de glutamina (2.811 µmol/l) y del orótico en orina (1.435 µmol/l). Simultáneamente, la determinación de amonio plasmático muestra una elevación de 500 µmol/l, que se confirma en una segunda muestra con niveles de 680 µmol/l y coincide con el inicio de tratamiento con benzoato sódico y fenilacetato sódico intravenoso (i.v.) (dosis de carga de 250 mg/kg para pasar en 90 min y se continúa con otra dosis igual en infusión continua en las 24 h siguientes), arginina, carnitina y metronidazol. Se canaliza la vena femoral con catéter de doble luz de 7F para inicio de hemodiafiltración venovenosa continua, que no se lleva a cabo por el rápido descenso de los niveles de amonio con el tratamiento farmacológico empleado, hasta llegar a valores dentro de la normalidad (95 µmol/l) a las 13 h de iniciar la medicación (fig. 1).

Evolutivamente se mantiene con dieta restringida en proteínas naturales (el 40% de la dieta proteica en forma de aminoácidos esenciales) y fenilbutirato oral. No presenta nuevos episodios de descompensación, con niveles de amonio en rango normal. El cociente de desarrollo por Brunet-Lézine modificado a los 7 meses de edad es del 86% (límite normal ≥ 85%).