

Valproato de sodio como causa de pancreatitis aguda: Reporte de un caso

Luis Barreda*, Johana Rosas**, William Milian***, Duilio Valdivia****, Javier Targarona*****

RESUMEN

El ácido Valproico (VPA) es un medicamento de uso común aprobado para su uso por la F.D.A en los Estados Unidos para tratar la epilepsia, migraña y desórdenes bipolares. Los efectos adversos asociados al VPA son típicamente benignos. Existen otros efectos menos frecuentes que son más serios. Estos efectos incluyen a la hepatotoxicidad, teratogenicidad, posible ovarios poliquísticos con potencial efecto estéril y la pancreatitis aguda. Si bien la pancreatitis aguda es un efecto adverso muy poco frecuente tiene mucha importancia por la altísima tasa de mortalidad que presentan los pacientes que sufren de pancreatitis como consecuencia del uso del ácido valproico.

En la literatura hasta el año 2005, existen reportados 80 casos de pancreatitis aguda por ácido valproico de los cuales, 33 fueron en pacientes menores de 18 años.

Aquí se describe el caso clínico de un paciente de 16 años que presentó pancreatitis con necrosis por VPA y fue manejado en la Unidad de Pancreatitis Aguda del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

PALABRAS CLAVES: Acido valproico, Pancreatitis aguda, Necrosis pancreática.

* Médico Jefe del Servicio de Emergencia, Unidad de Pancreatitis Aguda HNERM

** Médico Residente del departamento de Cirugía General HNERM

*** Médico del Servicio de UCI HNERM

**** Médico del Departamento de Cirugía del HNASE (Arequipa)

***** Médico del Servicio de hígado vías biliares y Páncreas, Unidad de Pancreatitis Aguda HNERM

SUMMARY

Valproic acid (VPA) is a commonly used medication approved by the U.S. FDA for the treatment of epilepsy, migraines and bipolar disorders. Adverse effects associated with VPA are typically benign, but there are more serious effects that are less frequent. These effects include hepatotoxicity, teratogenicity, possible polycystic ovaries with a potential sterile effect and acute pancreatitis. Even though acute pancreatitis is an adverse effect of very low frequency, it is very important due to the high mortality rate of patients with acute pancreatitis as a consequence of the use of valproic acid. In medical literature, by 2005, 80 cases of acute pancreatitis caused by valproic acid were reported, 33 of these cases were patients under the age of 18. This is a description of the clinical case of a 16 year old patient with necrotic pancreatitis caused by VPA, who was treated at the Acute Pancreatitis Unit of Edgardo Rebagliati Martins National Hospital).

Key words: Valproic acid, acute pancreatitis, pancreatic necrosis

INTRODUCCIÓN

La Pancreatitis Aguda tiene como factores etiológicos diferentes agentes como la litiasis biliar, el consumo de alcohol, las hiperlipidemias, la hipercalcemia, el trauma, virus y drogas. A nivel mundial el 80% de las pancreatitis son leves y no requieren más que tratamiento de sostén, es el otro 20% el que es causa de preocupación e investigación y que requiere la determinación etiológica⁽¹⁾.

La Pancreatitis Aguda puede ser clasificada histológicamente como: intersticial, edematosa y necrotizante de acuerdo a los cambios inflamatorios en el parénquima pancreático, esto se traduce al aspecto clínico como pancreatitis leve y grave; siendo la necrosis pancreática una de las características frecuentes de la PAG.⁽²⁾

En Estados Unidos, las causas más frecuentes de Pancreatitis Aguda Grave son de tipo biliar y de abuso de alcohol, otras causas menos comunes son post colangiopancreato retrógrada endoscópica (PCRE), hiperlipidemia (tipo I, IV, V), drogas, trauma abdominal y causas hereditarias familiares.^(3,4)

En nuestro país, en la Unidad de Pancreatitis Aguda Grave (UPAG) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (H.N.E.R.M), la etiología es similar, representando las causas más frecuentes, la biliar (60%), alcohólica (9%), luego entre las causas menos frecuentes, dislipidemia (8%), idiopática (6%), post PCRE (5%), neoplasias (3.3%), post quirúrgica (3.3%), lupus eritematoso sistémico (1.1%), trauma (1.1%), reacciones medicamentosas (1.1%), y pólipo intraluminal y síndrome antifosfolípido con 0.55% respectivamente. Las drogas como causante etiológico también están descritas, en nuestras casuística el porcentaje es bajo, llegando a 1.1%.⁽⁵⁾

En la literatura mundial más de 85 drogas son reportados como causantes de pancreatitis aguda. Las drogas asociadas con alta incidencia de estos desordenes son azatioprina y mercaptopurinas (entre 3 al 5%), didadosina (encima de 23%).⁽⁶⁾

Diferentes mecanismos de acción han sido propuestos. Drogas tales como: azatioprina, mercaptopurinas, metroni-

dazol, amino salicilatos y sulfonamidas parecen causar injuria por un fenómeno de hipersensibilidad conduciendo finalmente a una pancreatitis. Otras, como el acetaminofen, causarían pancreatitis después de una sobredosis.⁽⁷⁾

Tabla 1: Etiología de la pancreatitis aguda grave en la UPAG del Hospital Rebagliati Martins (octubre 1997 - octubre 2005 en 181)

ETIOLOGIA	CASOS	%
Biliar	110	60
Alcohólica	16	9
Dislipidemia	15	8
Idiopática	11	6
Post PCRE	9	5
Neoplasias	6	3.3
Post - quirúrgica	6	3.3
Lupus eritematoso	2	1.1
Trauma	2	1.1
Medicamentosa	2	1.1
Pólipo intraluminal	1	0.55
Síndrome antifosfolípido	1	0.55
TOTAL	181	100

Otra droga que es reportada como causa de pancreatitis aguda es el ácido valproico, este es un anticonvulsivante de uso frecuente y entre sus efectos adversos descritos a dosis terapéuticas se incluyen tremor, sedación, fatiga y ataxia, se le relaciona también con cambios en la conducta, puede producir irritación gastrointestinal causando dolor abdominal, náuseas, diarrea o constipación. Aún cuando los efectos adversos comúnmente asociados al valproato de sodio son típicamente benignos, existen, en mucha menor cuantía, efectos adversos graves (hepatotoxicidad, teratogenicidad, ovario poliquístico con potencial a esterilidad, carcinogénesis y pancreatitis).

Existen reportados 80 casos de pancreatitis por ácido valproico hasta el año 2005 con edades que fluctúan entre el año de edad y los 65 años. De estos 80 casos solamente 33 se produjeron en pacientes menores de 18 años.

El ácido valproico, está disponible en una variedad de formas orales. La droga puede ser dada como valproato de sodio o una mixtura en iguales proporciones de valproato. El ácido valproico es metabolizado en el hígado por la vía de la glucoronización microsomal, oxidación mitocondrial y por el citocromo P450 dependiente de la omega oxidación, siendo el resultado la formación de al menos cinco metabolitos. Dos metabolitos importantes son: el 2-ácido valproico que es el metabolito farmacológico activo y el 4-ácido valproico que pueda estar involucrado en la toxicidad.^(8,9)

En el presente trabajo reportamos el caso de un paciente con PAG asociado al uso de ácido valproico.

CASO CLINICO

Paciente E.A.R.H, varón de 16 años, procedente de Lima, con diagnóstico de epilepsia fármaco resistente en tratamiento con valproato de sodio 1200 mg/día (dividido en tres dosis) + carbamazepina 100mg bid, ingresando al servicio

de emergencia de un centro asistencial de la red, con cuadro de abdomen agudo (dolor abdominal en ambos hipocondrios, náuseas y vómitos biliosos). Se le realizó una laparoscopia diagnóstica hallando líquido sero hemático libre en cavidad en aproximadamente 1000ml, gran edema de colon ascendente y transverso, tejido graso saponificado en la región píloro duodenal, con lo que le hacen diagnóstico de pancreatitis aguda y deciden su transferencia al H.N.E.R.M.

Al ingreso al Servicio de Emergencia al HNERM, el paciente cursaba con funciones vitales estables, amilasa sérica de 1670 U/L y criterios de Ranson de inicio =3 ; APACHE II =8. Ante esto, se buscó la probable etiología de la PAG entre las causas más conocidas, siendo negativas.

Al final ante la sospecha de una droga como causa del cuadro, se recurrió a métodos científicamente aprobados, como la utilización de la Escala de Probabilidad de Naranjo,⁽⁶⁾ (Tabla 2) esta escala mide la probabilidad respondida bajo 3 respuestas ("SI", "NO" ó " NO CONOCIDA "). El puntaje obtenido en el paciente fue 06.

TABLA 2.-ESCALA DE PROBABILIDAD DE NARANJO

EVALUACION	SI	NO	NO CONOCIDO	SCORE
Existen reportes similares a esta reacción.	+1	0	0	1
Los efectos adversos aparecen después de que la droga sospechosa fue administrada.	+2	-1	0	2
La reacción adversa mejoró cuando la droga fue discontinuada o un antagonista específico fue administrado.	+1	0	0	1
La reacción adversa reaparece cuando la droga se readministrada.	+2	-1	0	0
Hay causas alternativas que pueden, en este punto, haber causado esta reacción.	-1	+2	0	2
La reacción reaparece cuando un placebo es dado.	+1	+1	0	0
Estuvo la droga detectada en el cuerpo (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas conocidas.	+1	0	0	0
Fue la reacción más severa cuando la dosis fue incrementada, o menos severa cuando la dosis fue disminuida.	+1	0	0	0
El paciente tuvo similares reacciones a la misma o a similares drogas en alguna previa exposición.	+1	0	0	0
Fue el evento adverso confirmado por evidencia objetiva	+1	0	0	0

El Score total determina categoría de probabilidad: definitivo ≥ 9 , probable: 8-5, posible 1-4, dudoso ≤ 0 (6).

Durante su evolución presentó disnea, hipotensión, por lo que es transferido a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde ingresa con diagnóstico de pancreatitis aguda grave, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, derrame pleural bilateral, a predominio izquierdo, hiperglicemia y anemia aguda. Los niveles de amilasa sérica fueron de 1670 U/L, el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation): 9, y Ranson: 4. La proteína C reactiva (PCR) cuantitativa en 412mg/l. La tomografía tóraco abdominal convencional realizada a las 72 horas, evidenciaba derrame pleural derecho y derrame pleural masivo del lado izquierdo, la tomografía mostró un páncreas con más del 50% de necrosis y dos colecciones peri pancreáticas. El índice de severidad tomográfica (IST): 10 (Pancreatitis Baltazar E; >50% de necrosis del páncreas). En la UCI, se inició profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 400mg bid y metronidazol 500mg tid EV por 14 días, además recibió fenitoína 100mg tid EV y analgésicos.

Luego de 9 días de estancia en UCI, con mejoría clínica y estabilización hemodinámica, pasó a la Unidad de Pancreatitis Aguda Grave. El cultivo de punta de catéter venoso central fue positivo para *Staphylococcus epidermidis*, meticilino resistente, por lo que se trató con vancomicina 500mg qid EV por 7 días. Se colocó por guía fluoroscópica, una sonda nasoyeyunal y se inició nutrición enteral. El paciente evolucionó favorablemente. Se le realizó TAC dinámica de control (4° semana), la cual evidenciaba pérdida de la arquitectura pancreática en cola y parte del cuerpo, la cabeza estaba respetada (IST 10).

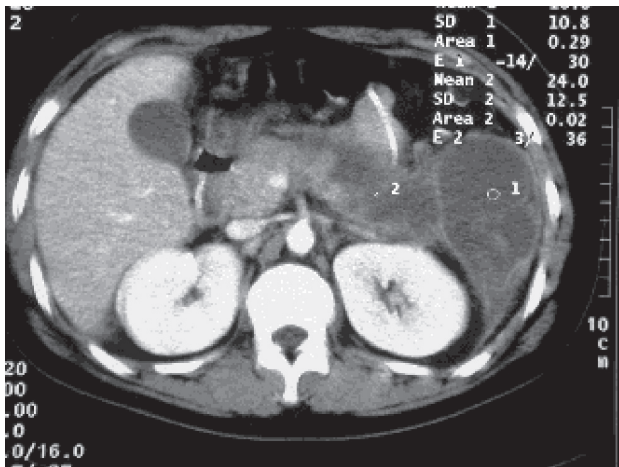


Figura 1: TAC de estratificación después de las 72 horas. Pérdida de la arquitectura pancreática en cola y en parte del cuerpo con densidad tomográfica compatible con necrosis (mean 1: 28.0 UH; mean 2: 24.0 UH). Cabeza pancreática respetada. Índice de severidad tomográfica en 10. Vesícula biliar normal.

El paciente evolucionó favorablemente, cursando afebril. Se le realizó TAC dinámica de control a la 8° semana y se detectó la presencia de un pseudoquiste pancreático de 13cm que comprimía el antro y el duodeno. Con ayuda de URVI*, se le colocó un catéter Pig Tail " 10 " FR para drenaje percutáneo externo cistogástrico, obteniéndose un líquido citrino claro (amilasa 2800U/L). El cultivo del líquido de la colección fue negativo para gérmenes comunes, anaerobios y hongos. El Pig Tail se retiró a la 6° semana de colocado sin complicaciones.

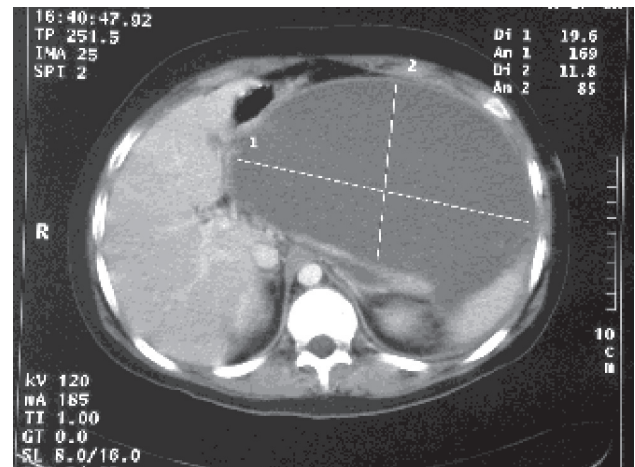


Figura 2: TAC a la 8ª semana. Imagen de colección líquida (densidad tomográfica de 9 UH) con pseudo membrana de dimensiones 19 x 12 cm, compatible con pseudoquiste pancreático.

La evolución fue adecuada, los cultivos siguientes del líquido del drenaje externo para gérmenes comunes, anaerobios y hongos fueron negativos, a la 8° semana la PCR fue de 4mg/l, iniciándose la nutrición por vía oral, con buena tolerancia, se suspendió la nutrición enteral, siendo dado de alta a la 10° semana. Los controles posteriores por consultorio externo son favorables, el pseudoquiste se resolvió con el drenaje percutáneo externo y en la actualidad el paciente controla su problema convulsivo con fenitoína 100mg tid VO.

DISCUSIÓN

El ácido valproico es ampliamente usado para el tratamiento de epilepsia, migraña y desórdenes bipolares, es considerado un fármaco seguro con respecto a otros anticonvulsivantes, los más comunes efectos colaterales del ácido valproico son náuseas transitorias, vómitos, calambres abdominales y diarreas, muchas de estas complicaciones son leves.

Es conocida la asociación que existe entre algunas drogas como azatioprina, mercaptopurina, metronidazol, aminosalicilatos y sulfonamidas que producen una injuria por un fenómeno de hipersensibilidad retardada, en cambio el valproato de sodio así como la didanosina producirían un metabolito tóxico que se acumularía causando injuria pancreática por semanas e inclusive por meses, determinando así un mayor compromiso y por ende un mal pronóstico.

La incidencia de pancreatitis inducida por ácido valproico es difícil de evaluar debido a la falta de reportes adecuados.⁽¹¹⁾ Sin embargo de acuerdo a una revisión de la literatura existen reportados 33 casos de pancreatitis por ácido valproico, en menores de 18 años con una edad promedio de 9 años y una mortalidad de 27% siendo la etiología con más incidencia de muertes. También cabe mencionar que el primer caso de pancreatitis con etiología por ácido valproico fue reportado en 1979, en un niño de ocho años quien estuvo usando esta medicación para el tratamiento de crisis de ausencia.⁽¹²⁻¹⁶⁾

* URVI= UNIDAD DE RADIOLOGIA VASCULAR E INTERVENCIONISTA - HNRM - ESSALUD

El mecanismo por el cual ácido valproico induce pancreatitis no es conocido, sin embargo la hipótesis que se maneja es que la depleción de los barrenderos de radicales libres, superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa ocurren en pacientes que reciben ácido valproico. Normalmente, los radicales libres son reducidos por SOD, CAT y glutatión peroxidasa. La depleción de estos barrenderos puede conducir a un exceso de los radicales superóxido (O₂⁻) debido a la depleción de SOD, exceso de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) secundario a la depleción de CAT y exceso de radicales libres hidroxil (OH⁻) secundario a una transferencia de electrones del quelato ferroso y quelato cuproso a H₂O₂. El exceso de radicales libres puede resultar en permeabilidad endotelial y peroxidación lipídica conduciendo a daño tisular para causar hepatotoxicidad y pancreatitis⁽¹⁷⁾. Otro grupo de investigadores además de apoyar esta hipótesis sugiere que hay pacientes en riesgo predeterminado genéticamente y por lo tanto, se debe identificar estos pacientes antes de iniciar el tratamiento con ácido valproico⁽¹⁸⁾.

No se ha encontrado asociación en relación a la dosis de ácido valproico utilizada así como de la duración de la terapia, o uso de medicación concomitante. La pancreatitis es un efecto adverso del ácido valproico usado en niños.

En julio del 2000 los fabricantes de VPA relanzaron al mercado una carta respecto a la asociación del uso de VPA y pancreatitis, en ella se advertía sobre este efecto secundario, pero referían que la incidencia era muy pequeña, sin embargo la pancreatitis se agregó a la lista de hepatotoxicidad y teratogenicidad en la edición del 2001 del Physician's Desk Referente (PDR).

Como forma de presentación de pancreatitis aguda, el dolor abdominal es el síntoma más frecuente, acompañado muchas veces de vómitos. La amilasemia representa un problema diagnóstico en aquellos que reciben VPA. En pacientes con pancreatitis crónica que toman ácido valproico se ha reportado valores normales de amilasa sérica, en el caso de pancreatitis aguda la amilasa puede no ser un buen marcador para el diagnóstico en los pacientes que toman ácido valproico ya que en el 44% de los casos no se eleva más de 300 y en el 25% de los casos se encuentra normal. Siendo la lipasa pancreática el método de elección⁽¹⁹⁾.

La enfermedad severa, caracterizada por un síndrome inflamatorio sistémico durante las primeras semanas y más tarde complicaciones locales como necrosis, absceso y pseudoquiste requiere de un manejo en UCI inicialmente y luego manejo según protocolo (20). Los problemas respiratorios son comunes en la Pancreatitis Aguda. La tendencia a la hipo ventilación puede exacerbarse por la presencia de derrames pleurales basales y atelectasias. El SDRA como complicación es rara, pero potencialmente fatal. Usualmente estos pacientes requieren soporte ventilatorio. Los pseudoquistes pancreáticos constituyen una complicación tardía que ocurre después de la sexta semana de la enfermedad y se debe plantear su diagnóstico cada vez que los síntomas no regresionan.

Cuando no se puede determinar la exacta etiología de la Pancreatitis Aguda, se le considera idiopática, sin embargo si sospechamos de una droga como causa del cuadro, debemos recurrir a métodos científicamente aceptados para catalogarla

como relación causa – efecto. Para este caso específico utilizamos el score de Naranjo cuyo resultado nos ayudó a establecer al valproato de sodio como probable agente etiológico.

Los pocos casos reportados de pancreatitis aguda asociados al uso de valproato de sodio hacen que sea difícil determinar su incidencia. El riesgo de desarrollar esta complicación es poco medible, ya que los reportes espontáneos y aislados no están circunscritos a una población determinada. Es importante recalcar que cuando se establece la relación entre VPA y pancreatitis estos pacientes no deben de volver a recibir esta droga por el alto porcentaje (75%) de recidiva del cuadro clínico. En una revisión de la literatura reciente se evidenció que de 8 pacientes en los cuales se volvió a utilizar ácido valproico luego de una pancreatitis, seis presentaron un nuevo episodio no llegando en ningún caso a ser fatal.

En la casuística de la Unidad de Pancreatitis Aguda Grave del HNERM en el período entre octubre de 1997 y enero del 2005, éste es el único caso de un total de 181 pacientes con pancreatitis aguda grave con necrosis, representado el 0.55% de la etiología.

El pseudoquiste pancreático en nuestro caso fue manejado sin cirugía, y con el uso de drenaje percutáneo cistogastro externo por la unidad de URVI de nuestro hospital. La literatura refiere además que en el caso de pseudoquiste inducido por ácido valproico, el tratamiento conservador es de primera elección.

El manejo protocolizado (21) con estratificación inicial, manejo precoz del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en UCI, nutrición enteral total temprana, profilaxis antibiótica, minuciosa monitorización de la necrosis y manejo oportuno de las complicaciones determinaron una evolución favorable en este caso, siendo uno de los pocos casos de pancreatitis por VPA de buena evolución según la bibliografía reportada. En resumen recomendamos que los clínicos mantengan un alto índice de sospecha de pancreatitis en cualquier niño que reciba ácido valproico que presente signos no específicos de dolor abdominal, fatiga o apatía, sin tener en cuenta la edad o la duración del tratamiento con VPA.

BIBLIOGRAFIA

1. STEINBERG W, TERNER S: Acute pancreatitis. *The New Engl J Med* 1994; 28: 1198 - 1210
2. BRADLEY EI III: A Clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586 – 590
3. BEGER HG, RAU B, MAYER J, PRALLE U: Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21 : 130 – 135
4. BARON TH, MORGAN DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340: 1412 – 1417
5. BARREDA, LA TARGARONA, J RODRÍGUEZ C. Tratamiento quirúrgico de la necrosis pancreática en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. *Revista de Gastroenterología del Perú.* 22 120-7. 2002.

6. STEINBERG W, TENNER S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198 – 1210
7. TRIVEDI CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J. Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 708 - 716
8. BUCK ML. Valproic acid in the treatment of pediatric seizures. *Pediatric Pharmacotherapy* 1997; 3
9. FEICK SE, STONER SC, RAPHAEL J, LINDSEY C. Recurrent acute pancreatitis associated with valproic acid use for mood stabilization. *J. Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 483 – 484
10. NARANJO CA. *Clin Pharmacol ther* 1981; 30: 239 – 45
11. MILEUSNIC D, DONOGHUE ER, LIFSCULTZ BD. Pathological case of the month; Sudden death in a child as a result of pancreatitis during valproic acid therapy. *Pediatric pathology y molecular medicine* 2002; 21: 477 – 484
12. GRAUSO-EBY NL; GOLDFARBO; FELDMAN-WINTER LB; MCABEE GN. Acute pancreatitis in children from valproic acid: case series and review. *Pediatric Neurology* 28: 145 – 8. 2003 Feb
13. ASCONAPE JJ, PENRY JK, DRIEFUSS FE, et al. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia.* 34: 117-123, 1992.
14. YOUNG, CH, LEE H, HUANG M: Pancreatitis in children – experience with 43 cases. *Eur J Pediatric* 1996; 155: 458 – 63
15. LERNER A, BRANSKI D, LEBENTHAL E. Pancreatic diseases in children. *Pediatric Clin North Am* 1996; 43: 125 – 56
16. PELLOCK JM, WILDER BJ, DEATON R, SOMMERVILLE KW. Acute pancreatitis coincident with valproate use: A critical review. *Epilepsia* 2002; 43: 1421
17. HOLLAND K. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic clinics* 2001; 19: 26-35.
18. GREENHILL L, VITIELLO B, RIDDLE M; et al. Review of safety assessment methods used in pediatric pharmacology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003; 42: 167-179
19. OTSUBO S, HURUZONOT, KOBAE H; et al. Pancreatitis with normal serum amylase associated with sodium valproate: a case report. *Brain Dev* 1995; 17: 219-221.
20. BARREDA L, TARGARONA J, RODRÍGUEZ C. Protocolo para el manejo de la Pancreatitis Aguda Grave con necrosis. *Rev. Gastroenterología del Perú* 2005; 25: 168 - 175.