

REPORTE DE CASO

Pancreatitis inducida por ácido valproico: reporte de caso

Fecha de recibido:
29 de diciembre de 2021.
Fecha de aprobación:
11 de octubre de 2022.

Valproic acid induced pancreatitis: Case report / Pancreatite induzida por ácido valpróico: relato de caso

Felipe Baena Gallego¹, Marie Claire Berrouet Mejía²

RESUMEN

La pancreatitis en pediatría se consideraba anteriormente una enfermedad poco frecuente; en la actualidad se reportan 13.2 casos por 100 000 niños/año. La causa más importante de pancreatitis en la población pediátrica, después de la etiología biliar, son los medicamentos (13% de los casos). Uno de los principales medicamentos como causa de pancreatitis en pediatría es el ácido valproico (AV); el cual puede inducir una pancreatitis aguda. Aquí se presentará el primer caso de pancreatitis por AV en población pediátrica reportado en Colombia. Se trata de un paciente de cuatro años, con trastorno en el neurodesarrollo por un síndrome de TORCH, quien tomaba AV a largo plazo por un trastorno de la conducta. Ingresó a una institución de alta complejidad donde se diagnosticó pancreatitis aguda con signos de necrosis en tejido pancreático secundario a uso de AV. Se suspendió el medicamento con resolución de su cuadro clínico y alta médica hacia el día 15.

Palabras clave: ácido valproico; pancreatitis; reacción adversa.

ABSTRACT

Pediatric pancreatitis was previously considered a rare disease. Currently, 13.2 cases are reported per 100,000 children/year. The most important cause of pancreatitis in the pediatric population, after biliary etiology, are medications (13% of cases). One of the main medications as a cause of pediatric pancreatitis is valproic acid (VA), which can lead to acute pancreatitis. Here we will present the first case of VA pancreatitis in the pediatric population reported in Colombia. This is a four-year-old patient, with a neurodevelopmental disorder due to TORCH syndrome, who was taking VA long-term for a conduct disorder. He was admitted to a highly complex institution where acute pancreatitis was diagnosed with signs of necrosis in pancreatic tissue secondary to the use of VA. The medication was discontinued with resolution of his set of symptoms and medical discharge around day 15.

Keywords: valproic acid; pancreatitis; adverse reaction

RESUMO

A pancreatite pediátrica era anteriormente considerada uma doença rara; atualmente, 13,2 casos por 100 000 crianças/ano são relatados. 000 crianças/ano. A causa mais importante de pancreatite na população pediátrica, depois da etiologia biliar, são os medicamentos (13% dos casos). Uma das principais medicações como causa de pancreatite em pediatria é o ácido valpróico (VA); que podem induzir pancreatite aguda. Aqui apresentaremos o primeiro caso de pancreatite AV na população pediátrica relatado na Colômbia. Trata-se de uma paciente de quatro anos de idade, com transtorno do neurodesenvolvimento devido à síndrome TORCH, que fazia uso de AV de longa duração para um transtorno de conduta. Ele foi internado em uma instituição de alta complexidade onde foi diagnosticado pancreatite aguda com sinais de necrose no tecido pancreático

Forma de citar este artículo: Baena F, Berrouet MC. Pancreatitis inducida por ácido valproico: reporte de caso. Med UPB. 2023;42(1):96-99. DOI:10.18566/medupb.v42n1.a12

¹ Universidad CES. Medellín, Colombia.

² Hospital General de Medellín, Docente pre y posgrado CES, Grupo de investigación clínica HGM-CES. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia:
Felipe Baena Gallego.
Correo electrónico:
fbaenag003@gmail.com

secundário ao uso de AV. A medicação foi suspensa com resolução do quadro clínico e alta médica por volta do 15º dia.

Palavras-chave: ácido valproico; pancreatite; reação adversa.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis en pediatría se consideraba anteriormente una enfermedad poco frecuente; sin embargo, cada año se reportan más casos. Hoy en día tiene una incidencia de pancreatitis aguda en niños de 13.2 casos por 100 000 niños cada año^{1,2}. Las etiologías de origen biliar, enfermedades sistémicas y los medicamentos se identifican comúnmente en la población pediátrica infantil, la duración de la hospitalización es en promedio entre cinco y ocho días, y los costos anuales en Estados Unidos por pancreatitis pediátrica ascendieron los 52 millones de dólares por año³.

La causa más importante de pancreatitis en la población pediátrica después de la etiología biliar son los medicamentos, que corresponde a un 13% de las causas totales, pero es un dato, que puede ser subestimado por el subreporte. Los tres principales medicamentos relacionados con pancreatitis en pediatría son L - Asparaginasa, prednisona y ácido valproico^{4,5}.

Los anticonvulsivantes tienen una amplia variedad de indicaciones, dentro de ellas están el tratamiento y la prevención de convulsiones, como estabilizadores del estado de ánimo, el tratamiento del dolor neuropático o como coadyuvantes en el manejo de dependencias. Por lo anterior, la probabilidad de exposición a estos fármacos es grande. En los Estados Unidos, las intoxicaciones por antiepilépticos se reportan con una frecuencia entre el 3% y 8.2% de todos los casos, donde los agentes más implicados son los antiepilépticos de primera generación, como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico^{6,7}.

El ácido valproico es un ácido carboxílico, las dosis terapéuticas van desde 15 mg/kg hasta un máximo 60 mg/kg, y sus concentraciones terapéuticas oscilan entre 50 y 150 µg/mL. Una vez administrado alcanza concentraciones pico entre uno y cuatro horas, tiene un volumen de distribución de 0.2 L/kg y una unión a proteínas entre el 80% y 90%, que disminuye en poblaciones especiales como neonatos, niños, ancianos, en pacientes con disfunción hepática o renal y en sobredosis⁸.

La vida media varía en las diferentes poblaciones: 60 horas en neonatos, 13 horas en niños, 3.5 y 20 horas en adolescentes y entre 9 y 19 horas en adultos. En los niños es importante resaltar que, en los menores de dos años hay mayor riesgo de hepatotoxicidad⁸.

Dentro de los efectos adversos del ácido valproico están los gastrointestinales, alopecia, temblor, trombocitopenia,

hiperamonemia, alteraciones hepáticas y pancreáticas. En niños se ha descrito un síndrome similar al de Reye (Reye like), con fiebre, encefalopatía e hiperamonemia⁸.

El ácido valproico induce pancreatitis aguda por lesión directa del parénquima pancreático por efecto tóxico, debido a radicales libres y por depleción de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa. El riesgo con el ácido valproico es variable, pues depende de la susceptibilidad de cada organismo^{5,8}.

Una intoxicación por ácido valproico es difícil de manejar, ya que no existe un antídoto específico. Además, dada la farmacocinética y sobre todo la fisiología del paciente pediátrico, la excreción es lenta. En Medellín, en el 2019, se reportó un caso, de un adulto, con intoxicación por ácido valproico, en el que los niveles elevados en sangre condujeron a encefalopatía tóxica y requirió intubación orotraqueal para asegurar la vía aérea por el compromiso neurológico. Fue manejado con terapia de reemplazo renal, con hemodiálisis continua durante cinco horas, con resolución de sus síntomas y alta a los cinco días, sin secuelas neurológicas⁹. Este caso muestra la importancia, de reconocer a tiempo el tóxico implicado y si va a requerirse una medida invasiva para resolver de forma temprana los síntomas y evitar secuelas.

Nuestro caso es el primero reportado de pancreatitis por ácido valproico en un niño de cuatro años, en Colombia. Nuestro objetivo es sensibilizar al personal de salud sobre la importancia de la prescripción racional de medicamentos, en condiciones adecuadas, donde exista evidencia de que el beneficio supera al riesgo y la importancia de identificar síntomas asociados y poco frecuentes en una población que puede ser difícil para una valoración semiológica.

CASO CLÍNICO

Paciente de cuatro años residente en el área urbana, con antecedentes de retraso en el neurodesarrollo por síndrome TORCH, específicamente por toxoplasmosis. Con microcefalia y trastorno impulsivo de la conducta. En tratamiento a largo plazo con risperidona 4 mg/día, clonidina 300 mcg al día, ácido valproico 500 mg día y fluoxetina 20 mg/día. Refiere la madre que hace aproximadamente nueve meses le habían aumentado la dosis del ácido valproico. Ingresa a un hospital de alta complejidad por alteración del sensorio, fiebre, irritabilidad y dolor abdominal, síntomas referidos por la madre, ya que

es difícil una valoración objetiva por su estado clínico.

En la valoración inicial en el servicio de urgencias pediátricas presenta superversión de la mirada, sin respuesta adecuada a estímulos. Por lo que considera el diagnóstico de estatus convulsivo y es manejado con midazolam 3 mg IV en dosis única, con mejoría parcial.

Durante la estancia en el servicio de urgencias se torna irritable con facies de dolor a la palpación del abdomen, sin un punto específico del dolor. Además hay gran dificultad para valorar al paciente, por su trastorno neurocognitivo de base. Por el cuadro clínico y la falta de objetividad del examen físico, se decide realizar una tomografía contrastada de abdomen, que muestra un páncreas con incremento de tamaño, pérdida de lobulaciones, imágenes hipodensas en el cuerpo de dicho órgano. Hallazgos que evidencian áreas necróticas, con líquido ascítico de moderada cantidad. Ante esto, se diagnostica pancreatitis aguda, con signos de complicaciones pancreáticas.

Se solicitan paraclínicos complementarios para estudiar la pancreatitis aguda: TP 15.9 segundos, INR 1.35, TPT 31.4 segundos. Hemograma: Hb 15.3 gramos, Hto 42%, plaquetas 454 000, leucocitos 20 100, PMN 89%, PCR 3.6 gr/dl, albúmina 2.8 Gr/dl, amilasa 1032 U/Lt, bilirrubina total 0.4 mg/dl, bilirrubina indirecta 0.4 mg/dl, cloro 106 mEq/Lt, potasio 4.4 mEq/Lt, sodio 138.8 mEq/Lt, colesterol total 115 mg/dl, colesterol HDL 31.6 mg/dl, colesterol LDL 69.8 mg/dl, triglicéridos 68 mg/dl, gases venosos: Ph 7.38, PO₂ 27.1 mmHg, PCO₂ 39.9 mmHg, HCO₃ 27.1 mEq/Lt, glicemia 126.3 mg/dl, BUN 14.8, creatinina 0.4 mg/dl, AST 21.3 U/Lt, ALT 23 U/Lt.

El diagnóstico: paciente con pancreatitis aguda grave, con un APACHE-II de 15 puntos, con alto riesgo de morir. Con necrosis en tejido pancreático, en el que se sospechan signos de sobreinfección, por lo cual inician tratamiento con piperacilina/tazobactam a 2.5 gramos cada ocho horas, dipirona 500 mg cada ocho horas y líquidos endovenosos. Se considera que la causa de su pancreatitis es la ingesta de ácido valproico, pues no hay signos clínicos ni imagenológicos que sugieran compromiso en vía biliar, no hay alteración en el perfil lipídico y se evidencia el nexo temporal con el uso crónico de ácido valproico. Después de suspender el tratamiento muestra una evolución lenta con descenso de reactantes de fase aguda y enzimas pancreáticas. Es dado de alta alrededor del día 15 después de la resolución de la pancreatitis.

DISCUSIÓN

El ácido valproico está indicado como anticonvulsivante, estabilizador del estado de ánimo y como profiláctico en migraña. Puede ser clasificado como un ácido carboxílico. Las dosis terapéuticas van desde 15 mg/kg

hasta un máximo 60 mg/kg y sus concentraciones plasmáticas terapéuticas oscilan entre 50 y 150 µg/ml. Su mecanismo de acción no es del todo claro, pero tiene un amplio espectro que implica canales de sodio, disminución de las corrientes de calcio tipo T, e indirectamente, es GABAérgico¹⁰. La pancreatitis secundaria a este fármaco se explica por efecto tóxico directo de los radicales libres en el tejido pancreático y por depleción de superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa⁵.

Algunos autores han planteado que el riesgo aumenta después del primer año de terapia en los niños. En el caso enunciado, es importante resaltar que se prescribió un aumento de la concentración del medicamento durante el último año, lo que es también reportado en la literatura mundial. Se debe tener en cuenta que el paciente tomaba múltiples fármacos además del ácido valproico, los cuales también tienen metabolismo hepático y con potencial de sinergismo tóxico, por lo que incluso, sin llegar a dosis tóxicas, pueden ayudar a explicar el desarrollo de la pancreatitis. El dolor abdominal atípico, el letargo o el síndrome pseudogripal deben considerarse como indicadores de toxicidad en estos casos^{11,12}.

Batalden *et al.* describieron por vez primera la asociación entre ácido valproico y pancreatitis en un paciente de ocho años durante la década de los setenta. Alrededor del mundo se han registrado diferentes series y reportes de caso. En Colombia, no se encuentran reportes sobre esta reacción adversa en la población pediátrica^{8,12}.

En el 2015, Cofini *et al.* reportaron una serie de casos de pancreatitis aguda en población pediátrica, donde la primera causa era el trauma, seguido por reacciones adversas a medicamentos, entre estos el ácido valproico fue el principal. En el estudio mencionado, el síntoma cardinal fue el dolor abdominal y vómito, similar a nuestro reporte. Aunque el paciente que reportamos tuvo dolor abdominal, el cuadro comenzó con alteraciones del sensorio e irritabilidad. Con respecto al diagnóstico, los citados autores relatan que se hizo mediante la evaluación de enzimas pancreáticas más ecografía; nuestro caso requirió tomografía contrastada por lo inespecífico del dolor abdominal y la dificultad de la valoración objetiva¹¹.

En el 2017, Gerstenr *et al.* realizaron un estudio descriptivo secundario, de 53 publicaciones, con 90 pacientes desde 1979 hasta 2005. La diferencia entre los hallazgos de este grupo y el presente caso es que en el estudio descriptivo la prescripción del ácido valproico fue por epilepsia, mientras que en el presente caso la indicación fue manejo del trastorno conductual, una condición donde se cuenta con otras alternativas de manejo¹³.

Con respecto a los hallazgos de necrosis pancreática, aunque son inusuales, coinciden con lo reportado por Pawłowska-Kamieniak *et al.* en el 2021, quienes encontraron un niño con necrosis pancreática. La necrosis

aguda es un hallazgo raro en pacientes con pancreatitis aguda, y se debe a la liberación de diferentes mediadores y citoquinas proinflamatorias que llevan a falla multiorgánica. Este hallazgo es más común en adultos que en niños¹⁴.

CONCLUSIONES

La pancreatitis aguda es poco frecuente en la población pediátrica comparado con la población adulta. Es común encontrar niños con tratamientos a largo plazo, que aunque tienen como objetivo controlar una enfermedad de base, pueden no tener en cuenta los efectos adversos.

Los niños son difíciles de evaluar, con la complicación de lograr la objetividad a la hora de diagnosticar, en especial si tienen trastornos del neurodesarrollo y comportamentales de base.

La pancreatitis aguda, aunque se diagnostica por criterios clínicos, imagenológicos y por laboratorio, se debe sospechar en pacientes con consumo crónico de ciertos medicamentos, como el ácido valproico. Reconocer que aunque hay síntomas clásicos y cardinales, los pacientes pueden debutar con manifestaciones atípicas, por lo que con mayor razón, se debe mantener la sospecha ante la prescripción de este tipo de medicamentos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Uc A, Fishman DS. Pancreatic disorders. *Pediatric Clinics of North America*. 2017;64(3):685–706.
2. Nydegger A, Heine RG, Ranuh R. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1313–6.
3. Pohl JF, Uc A. Paediatric pancreatitis: Current Opinion in Gastroenterology. 2015;31(5):380–6.
4. Shukla-Udawatta M, Madani S, Kamat D. An update on pediatric pancreatitis. *Pediatr Ann*. 2017;46(5):e207–11.
5. Mark R, Jones BA. Drug-induced acute pancreatitis: A review. *The Ochsner Journal*. 2015;15:45–51.
6. Doyon S. Anticonvulsants in: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's toxicologic emergencies* Ed McGraw-Hill. 11th Edition, 2017.
7. Gunaydin YK, Akilli NB, Dundar ZD, Koylu R, Sert ET, Cekmen B, Akinci E, Cander B. Antiepileptic drug poisoning: Three-year experience. *Toxicology Reports*. 2015;23:56–62.
8. Ztajnkrycer MD. Valproic acid toxicity: Overview and management. *Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):789–801.
9. Berrouet MC, Zuluaga M, Estrada AF, Diaz J, Gonzalez S. Utilidad de la hemodiálisis en intoxicación por anticonvulsivos: reporte de dos casos *Revista de Toxicología*. 2019;36(2):113–9.
10. McNamara JO. Pharmacotherapy of the epilepsies. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds.). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e New York, NY: McGraw-Hill. 2017.
11. Cofini M, Quadrozzi F, Favoriti P, Favoriti M, Cofini G. Valproic acid-induced acute pancreatitis in pediatric age: Case series and review of literature. *G Chir*. 2015;36(4):158–60.
12. Batalden PB, Van Dyne BJ, Cloyd J. Pancreatitis associated with-valproic acid therapy. *Pediatrics*. 1979;64:520–22.
13. Gerstner T, Büsing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol*. 2007;42(1):39–48.
14. Pawłowska-Kamieniak A, Krawiec P, Pac-Kożuchowska E. Acute pancreatitis as a complication of antiepileptic treatment: Case series and review of the literature. *Pediatric Reports*. 2021;13(1):98–103.