

Ácido valproico, una causa infrecuente de pancreatitis aguda en pediatría. Reporte de un caso

Autores: Dr. Carlos Torres Salinas ¹
Dra. Rosa Salazar Aguilar ²
Dra. Katia Arce Recuay ³

Recibido para publicación: 08 de julio 2018

Aceptado para publicación: 20 de julio 2018

Resumen

El ácido valproico es una droga ampliamente usada desde su autorización por la FDA y a la fecha es usada en esquemas de monoterapia o combinada con otros anticonvulsivantes para diferentes tipos de crisis. El ácido valproico muestra ventajas sobre otros anticonvulsivantes por mostrar menores efectos adversos, así como una menor frecuencia de disfunción cognitiva y efectos del sistema nervioso central, lo que permite estar más alerta; dentro de sus efectos adversos están las náuseas, vómitos y temblores. Los efectos tóxicos pueden ser dependientes de dosis o idiosincrásicos. De las idiosincrasias se describe la alopecia, aplasia medular, hepatotoxicidad inmunomediada y pancreatitis. Los casos reportados de pancreatitis asociados a ácido valproico son pocos y en general la mayoría son leves y autolimitados. Reportamos un caso de pancreatitis con efusión pleural izquierda, trombosis venosa portal y esplénica con subsecuente pseudoquistes pancreático.

Palabras claves: ácido valproico, pancreatitis aguda, pseudoquistes pancreático.

Summary

Valproic acid is a widely used drug since its authorization by the FDA and to date it is used in monotherapy schemes or combined with other anticonvulsants for different types of seizures. Valproic acid shows advantages over other anticonvulsants because it shows less adverse effects, as well as a lower frequency of cognitive dysfunction and central nervous system effects, which allows to be more alert; Nausea, vomiting and tremors are among its adverse effects. The toxic effects can be dose dependent or idiosyncratic. Alopecia, medullar aplasia, immune-mediated hepatotoxicity and pancreatitis are described in the idiosyncrasies. The reported cases of pancreatitis associated with valproic acid are few and in general most are mild and self-limiting. We report a case of pancreatitis with left pleural effusion, portal vein thrombosis and splenic with subsequent pancreatic pseudocyst.

Keywords: valproic acid, acute pancreatitis, pancreatic pseudocyst.

Conflicto de Interés: No existe ningún conflicto de interés.

¹ Médico Pediatra, Auditor, Hospital Nacional "Ramiro Prialé Prialé" – EsSalud – Huancayo, Perú

² Jefe del Servicio de Pediatría, Hospital Nacional "Ramiro Prialé Prialé" – EsSalud – Huancayo, Perú

³ Médico Intensivista Pediatra, Hospital Nacional "Ramiro Prialé Prialé" – EsSalud – Huancayo, Perú

Correspondencia: e-mail: ctorresmh@yahoo.com – Teléfono: +51 947459408

Introducción

La incidencia de esta entidad oscila entre 3.6 a 13.2 por 100,000/año⁽¹⁾. Se postula una respuesta de calcio citoplásmico secundario al insulto pancreático mediada por fármacos, metabolito de ácidos biliares y etanol.^{3,4} Asimismo el factor de necrosis tumoral α , e interleucina - 1, contribuyen a la activación del factor nuclear κ B; así como la quinasa C, que media la activación de NF κ B produciendo lesión pancreática ^{2,5}

El diagnóstico exige una alta sospecha en el contexto de un paciente que inicia tratamiento con ácido valproico y presenta clínica sugerente: epigastralgia, náuseas, distensión abdominal, fiebre y malestar; en este grupo de pacientes es necesario sopesar la posibilidad de que estemos frente a esta entidad nosológica haciendo uso de herramientas clínicas debidamente validadas, así como estudios laboratoriales la cual mostrará hallazgos particulares como amilasemia leve, requiriendo su confirmación con lipasa por ser más específica, y de ser posible dosaje de niveles séricos de fármacos.

El diagnóstico y manejo oportuno son fundamentales ya que el ello marcará el pronóstico, asimismo en estos casos se recomienda el retiro del fármaco de forma inmediata y obligatoria; así como la no reintroducción, dado su alta probabilidad de recaída y subsecuente muerte.

Caso clínico

Paciente femenina de 12 años, procedente de Huancayo. Peso: 50kg Talla: 141cm T/E: -1.80DE IMC/E: +1.94DE.

Antecedentes Patológicos

Apendicectomía hace 6 meses y con diagnóstico de epilepsia sintomática desde los 8 años de edad en tratamiento irregular con lamotrigina 0.2mg/kg/día, topiramato 2mg/kg/día e inicio de valproato de sodio 50 mg/kg/día (dividido en tres dosis) hace aproximadamente 7 días de forma irregular.

Cuadro clínico

Ingresó al servicio de emergencia del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé (H.N.R.P.P) con funciones vitales estables FC: 98 lpm FR: 28 lpm T°:37C P.A.:100/65mmHg, con 1 día de enfermedad caracterizado por dolor abdominal en flanco izquierdo de intensidad 8/10, asociado a vómitos de contenido alimentario en 4 ocasiones; al examen peritonismo difuso se realiza ecografía con hallazgo de líquido libre en cavidad pélvica aproximadamente 420cc, realizándose una

laparoscopia diagnóstica hallando líquido sero-hemático en cavidad en aproximadamente 500cc, sin otro hallazgo significativo.

Resultados de Laboratorio

Se reporta estudio de líquido obtenido con resultados: hematíes abundantes, crenocitos 1%, recuento celular: 28,261 cél/mm³ PMN:76% MN:24%, Gram no se observó gérmenes, Glucosa:77mg/dL, Proteínas: 4.52 g/dL, Albúmina: 2.66 g/dL, LDH:2456 U/L, por ello se plantea la posibilidad peritonitis aséptica por ello se buscó la etiología cursando con estudios de proteinuria en orina de 24 hrs: 3mg/dL, TFG: 2.9 mg/m²/h, excreción 105mg/24h, Triglicéridos: 64 mg/dL, Colesterol: 97mg/dL, HDL: 18.9 mg/dL, LDL: 50 mg/dL, ANA: Negativo, β 2 microglobulina: 1520 ng/mL, Proteína C reactiva: 138.6 mg/L, panel completo antifosfolípidos negativo, TGO: 21.1 U/L, TGP: 16.3 U/L, BT: 0.27 mg/dL, BD: 0.12 mg/dL GGTP: 23.8 U/L.

Evolución

Presentó persistencia de dolor abdominal y por ello al 3er día de enfermedad se le realiza un estudio TEM abdominal con hallazgo en páncreas de formación hipodensa heterogénea a nivel corporal con atenuación de 17UH (fase no contrastada) y 29UH (fase contrastada – arterial tardía), área de necrosis <30%, con alteración de la grasa peripancreática y colecciones líquidas peripancreáticas, asociado a efusión pleural izquierda y líquido libre en cavidad abdomino pélvica, IST modificado mortelle 4+2+2=8 puntos así como ausencia de pasaje de sustancia de contraste en rama izquierda de vena portal y esplénica (figura 1), el mismo se corrobora por ecografía doppler; se dosa amilasa sérica en valor 160 U/L, sin realizar Lipasa sérica por no disponer de dicho estudio.

Se inició cobertura antibiótica con Ciprofloxacino 700mg EV BID y Metronidazol 500mg EV TID por 21 días, y nutrición por sonda nasoyeyunal desde el 4^{to} al 14^{vo} día (figura 2), luego inició alimentación fisiológica cursando con evolución favorable y remitiendo por completo el dolor.

Al control ecográfico de la 1ra semana se visualizó permeabilidad restaurada de vena porta y esplénica. A la 4^o semana se evidenció imagen sugerente de pseudoquistes pancreáticos de 10cm³, saliendo de alta con seguimiento ambulatorio de estudio tomográfico a las 6 semanas de enfermedad, siendo esta sin hallazgos patológicos.

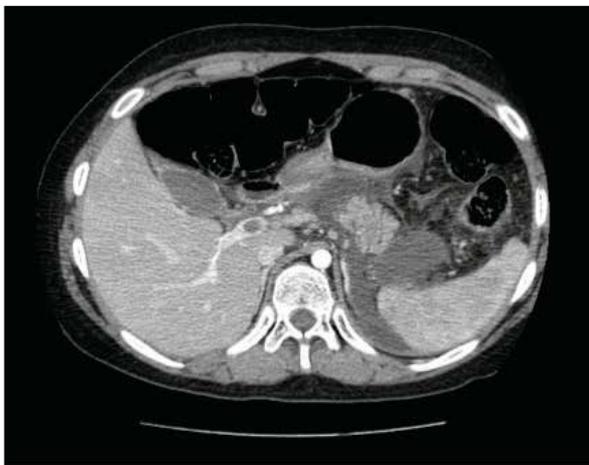


Fig 1. Tomografía abdominal con contraste.



Fig 2. Sonda nasoyeyunal guiada por fluoroscopia.

Discusión

La frecuencia de los diversos factores etiológicos involucrados en la pancreatitis aguda pediátrica es variable dado que la gran mayoría de los estudios publicados son de naturaleza retrospectiva y no usan un estándar de referencia para su diagnóstico. Así la recomendación propuesta por el consorcio INSPPIRE no es utilizada unánimemente en la literatura debido a su publicación reciente.^(4,5,7)

Se describe hasta un 25% de casos de causa farmacológica, ya sea por reacción idiosincrásica, relacionada a dosis, ser un "co-factor o un espectador". De ellos los más comunes incluyen ácido valproico, L-asparaginasa, prednisona, azatioprina o 6-mercaptopurina.^{8,9}

Se han postulado que esta entidad se deba a un efecto secundario relacionado con la dosis. Por otro lado, algunos plantean que las reacciones idiosincrásicas, probablemente mediadas por efectos inmunológicos directos son la causa de la pancreatitis relacionada con la azatioprina⁸

Los síntomas típicos descritos en el adulto no siempre están presentes en niños pequeños, el dolor abdominal asociado con el dolor de espalda solo se describe en el 7% y la irradiación a la espalda afecta a una minoría de pacientes en comparación con la presentación en adultos¹⁰. En segundo lugar, los niños de 0 a 2 años presentan menos síntomas típicos de dolor abdominal (43%), epigastralgia (57%), náuseas y vómitos (29%) en comparación con niños mayores, del mismo modo se documentó que el dolor abdominal o la irritabilidad estaban presentes en el 46% de los pacientes menores de tres años con pancreatitis aguda¹¹.

Es por lo descrito previamente que en esta entidad reviste suma importancia abordar el contexto del paciente, considerando el inicio reciente de tratamiento con ácido valproico, seguido de clínica sugerente.

En cuanto a la analítica, en general la amilasa se detecta primero de 2 a 12 horas después del inicio de síntomas; con pico máximo a las 12-72 horas, normalizándose en 2-5 días. La lipasa aumenta entre 4 a 8 horas después del inicio de los síntomas, alcanza su punto máximo a las 24 horas y se normaliza después de 8 - 14 días, y muestra una vida media más baja que la amilasa entre 6.9 - 13.7 horas.^{12,13,14}

En los pacientes con pancreatitis por ácido valproico el valor de amilasemia es normal o ligeramente elevado, por lo tanto, no es un buen marcador ya que en el 44% de los casos no supera más de 300 y en 25% de los casos se encuentra normal, siendo la lipasa un mejor marcador laboratorial^{17,18}.

Ante ello es importante hacer uso de herramientas validadas que refuercen nuestras sospechas como el Score de Naranjo¹⁹.

Dicho score aplicado a nuestro paciente obtuvo 6 puntos, siendo catalogado como caso probable Tabla 1.

Escala de probabilidad de Naranjo de reacción adversa a la droga				
EVALUACION	Si	No	No conocido	Score Paciente
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 descontinuada o un antagonista específico fue administrado	+1	0	0	1
La reacción adversa reaparece cuando la droga fue 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

Los hallazgos radiológicos nos ayudan a establecer el diagnóstico, etiologías subyacentes, como trastorno obstructivo, y también para evaluar complicaciones; estos estudios se realizan en la mayoría de los casos de pancreatitis pediátrica (84%)¹⁴. Las características morfológicas de la pancreatitis aguda se definieron en la clasificación de Atlanta, basada en la pancreatitis por tomografía computarizada puede manifestarse como. Tabla 2.^{15,16}

Tabla 2. Clasificación de Atlanta, que describe características morfológicas en pacientes con pancreatitis aguda.

Clasificación de Atlanta
a) Pancreatitis edematosa intersticial (PEI): inflamación aguda de la parénquima pancreático y tejidos peripancreáticos, pero sin necrosis tisular reconocible.
b) Recolección aguda de líquido peripancreático (APFC): un líquido peripancreático asociado con PEI sin necrosis peripancreática.
c) Pseudoquistes pancreáticos (PPC): una colección encapsulada de líquido con una pared inflamatoria bien definida generalmente fuera del páncreas con necrosis mínima o nula. Por lo general, ocurre más de 4 semanas después inicio de la PEI.
d) Pancreatitis necrotizante (PN): inflamación asociada con necrosis parenquimatosa y / o necrosis peripancreática.
e) Recolección necrótica aguda (RNA): una colección que contiene variables cantidades tanto de líquido como de necrosis asociadas con NP; la necrosis puede involucrar el parénquima pancreático y / o el peripancreático tejidos.
f) Necrosis amurallada (NA): una colección madura encapsulada de necrosis pancreática y / o peripancreática que ha desarrollado un pozo pared inflamatoria definida. Ocurre generalmente más de 4 semanas después el inicio de un PN.

Y fue la tomografía el estudio que nos dio la certeza del diagnóstico en nuestra paciente a raíz del cual se inició el manejo. Los casos de pancreatitis asociada a ácido valproico suele ser subdiagnosticada; además los reportes hallados son de poblaciones que no comparten idiosincrasia y rasgos similares por lo mismo es difícil de medir el riesgo asociado.

Conclusiones

La pancreatitis asociada a ácido valproico en general es una entidad de buen pronóstico, si es abordada de forma oportuna. Es por ello que recomendamos mantener un alto índice de sospecha de pancreatitis aguda ante un contexto que reúna a un niño con inicio reciente de ácido valproico seguido de dolor abdominal inespecífico; así como hacer uso del score de Naranjo seguido del componente laboratorial e imagenológico, a fin de mejorar el pronóstico del paciente.

Consideraciones éticas

El presente trabajo cuenta con autorización explícita de los padres para la publicación del caso, asimismo los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Morinville VD, Husain SZ, Bai H et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of current clinical practices: Report from INSPPIRE (International study group of pediatric pancreatitis: In search for a cure). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):261-65. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824f1516
- Park A, Latif SU, Shah AU et al. Changing Referral Trends of Acute Pancreatitis in Children: A 12-year Single-center Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49(3):316-22. doi:10.1097/MPG.0b013e31818d7db3
- Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What Have We Learned About Acute Pancreatitis in Children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(3): 262-70. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182061d75
- Fayyaz Z, Cheema HA, Suleman H, Hashmi MA, Parkash A, Waheed N. Clinical presentation, aetiology and complications of pancreatitis in children. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015;27(3):628-32.
- Gorelick F, Pandol S, Thrower E. Protein kinase C in the pancreatic acinar cell. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23 Suppl. 1:S37-41.
- Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2012;28(5):507-515. doi: 10.1097/MOG.0b013e318283567f52.
- Ji B, Logsdon CD. Digesting new information about the role of trypsin in pancreatitis. *Gastroenterology.* 2011;141(6):1972-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.021. Epub 2011 Oct 25.

8. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, Sommerville KW. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia*. 2002;43(11): 1421-4.
9. de Boer NK, Derijks LJ, Gilissen LP et al. On tolerability and safety of a maintenance treatment with 6- thioguanine in azathioprine or 6-mercaptopurine intolerant IBD patients. *World J Gastroenterol*. 2005;11(35):5540-4.
10. Duvoisin G, Yee Ooi C. Acute Pancreatitis in childhood. In *Acute pancreatitis health effects, clinical aspects and emerging therapies*. 1st edition. Shane Copeland Editor. 2016. 1-16
11. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(5):591-5.
12. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2008;152(1): 106-10, 10.e1.
13. Nydegger A, Couper RT, Oliver MR. Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar;21(3):499-509.
14. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999 Feb;94(2):463-9.
15. Quiroz Moreno R, Lagunas Torres JC, Rodríguez Montiel LE, Hernández Toledo CG, Martínez Solís M. Pancreatitis aguda. Relación clínico-tomográfica. *Anales de Radiología México* 2004;1:33-38.
16. Dias de Souza G, Queiroz Souza L, Mafia Cuenca R, de Medeiros Jeronimo BS, Medeiros de Souza G, Martins Vilela V. Entendendo o consenso internacional para as pancreatites agudas: Classificação de Atlanta 2012. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (Sao Paulo)*. 2016;29(3):206-210 DOI/ 10.1590/0102-6720201600030018.
17. Working Group IAP/APA. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13(4 Suppl 2)e1-15. doi: 10.1016/ j.pan.2013.07.063.
18. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7): 1223-44. Epub 2007 Mar 26.
19. Ponte M, Noferi L, Paso F, Fernandez Acuña JM, Bergallo G. Drug-induced acute pancreatitis. *Prensa Médica Argentina* 2017;103(4)196-199.