



Casos clínicos de Digestivo

¿Pero esto qué es? ¿El ácido valproico es el culpable?

Gabriela Labjaková^a, Miguel Díez Román^b, Iván Carabaño Aguado^c

Publicado en Internet:
27-septiembre-2024

Gabriela Labjaková:
gabriela.labjakova@gmail.com

^aServicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España

• ^bServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España

• ^cSección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

La pancreatitis aguda en la edad pediátrica se debe a etiología muy variada, siendo una de ellas la toxicidad por fármacos. Aunque la lista de fármacos que pueden causar pancreatitis aguda es muy amplia, en la literatura se relaciona con más evidencia con el uso de 6-mercaptopurina, azatioprina, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), metronidazol, asparaginasa, paracetamol y el ácido valproico.

El ácido valproico es un medicamento frecuentemente utilizado en Pediatría. A pesar de que la mayoría de los efectos adversos asociados al uso de este medicamento son benignos, puede asociarse a reacciones adversas graves. Las más frecuentemente descritas son: hepatotoxicidad, teratogenicidad y pancreatitis aguda. La pancreatitis aguda inducida por ácido valproico se debe a una reacción idiosincrásica, que no depende de los niveles del fármaco en la sangre y puede ocurrir en cualquier momento tras el inicio del tratamiento.

Palabras clave:

- Ácido valproico
- Pancreatitis aguda
- Reacción adversa

But what is this? Is valproic acid a potential culprit?

Abstract

Acute pancreatitis in children can result from a wide variety of etiologies, one of them being drug toxicity. Although the list of medications associated with acute pancreatitis is extensive, the literature provides stronger evidence for drugs such as 6-mercaptopurine, azathioprine, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, metronidazole, asparaginase, acetaminophen and valproic acid.

Valproic acid is a drug frequently used in pediatrics. Although most side effects associated with its use are benign, it may also be linked to severe adverse reactions. The most commonly reported include hepatotoxicity, teratogenicity, and acute pancreatitis. Valproic acid-induced acute pancreatitis is thought to occur due to an idiosyncratic reaction, which is independent of drug levels in the blood and can happen at any time during treatment.

Key words:

- Acute pancreatitis
- Adverse event
- Valproic acid

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) en la edad pediátrica está frecuentemente asociada a cálculos biliares (hasta el 30% de los casos). Sin embargo, puede ser

secundaria a anomalías biliopancreáticas, traumatismos, enfermedades sistémicas, infecciones virales y toxicidad por fármacos^{1,2}. Los síntomas de PA presentes en la población pediátrica incluyen: irritabilidad, dolor epigástrico o abdominal difuso

Cómo citar este artículo: Labjaková G, Díez Román M, Carabaño Aguado I. ¿Pero esto qué es? ¿El ácido valproico es el culpable? Rev Pediatr Aten Primaria. 2024;26:307-10. <https://doi.org/10.60147/c1bc667b>

(reportado en el 80-95% de los casos), náuseas y vómitos (en el 40-80% de los casos), fiebre, distensión abdominal, disnea, irritabilidad y alteración de la conciencia^{1,2}. El tratamiento inicial incluye la nutrición enteral temprana, la hidratación con soluciones cristaloides y la administración de analgésicos, como la morfina¹. A continuación se expone un caso de pancreatitis aguda en relación con un fármaco muy usado en nuestro medio: el ácido valproico.

CASO CLÍNICO

Niño de 3 años derivado de su centro de salud a urgencias por mal estado general, diarrea y decaimiento de 5 días de evolución. En las últimas 24 horas asocia dolor abdominal y vómitos, sin fiebre. Como antecedente personal presenta epilepsia genéticamente determinada (síndrome de Dravet). Está en tratamiento con ácido valproico, cannabidiol, clobazam y carnicor.

A su llegada a urgencias presenta triángulo de evaluación pediátrica alterado en el lado de la apariencia, con tendencia al sueño. Se encuentra hemodinámicamente estable con constantes en rango y auscultación cardiopulmonar normal. En la exploración destaca abdomen distendido, doloroso a la palpación generalizada, sin signos de irritación peritoneal. Se canaliza acceso vascular periférico y se extrae analítica sanguínea, donde destaca: leucocitosis con neutrofilia (35 000 leucocitos/mm³, 31 400 neutrófilos/mm³), Hb 17,8 g/dl, plaquetas en límite (159 000/mm³) con aumento de reactantes de fase aguda (PCR 145 mg/l), hipalbuminemia (2,5 g/dl), elevación de LDH 365 U/l, normocalcemia y niveles de ácido valproico en rango terapéutico. Se realiza ecografía abdominal, donde se observa ascitis con dilatación inespecífica de asas intestinales, así como focos de heterogeneidad pancreática (Figura 1a). Se completa el estudio con TAC abdominal, donde, además de lo previo, se evidencia inflamación y heterogeneidad pancreática con focos de necrosis y derrame pleural bilateral. Se amplían enzimas pancreáticas, que están elevadas (amilasa 489 U/l y lipasa 3108 U/l).

Es diagnosticado de pancreatitis aguda grave, por lo que es trasladado a UCIP para continuar tratamiento. Se suspende el ácido valproico por sospecha de pancreatitis aguda inducida por fármacos.

Se establece manejo conservador, consistente en dieta absoluta, sueroterapia, analgesia iv y pantoprazol iv. Ante balance hídrico positivo y acúmulo de derrames pleurales, inicia el tratamiento con furosemida iv. Al ingreso, se extrae hemocultivo periférico en el contexto de pico febril y se mantiene actitud expectante sin antibioterapia. No obstante, dado el aumento de reactantes de fase aguda en controles seriados (PCR 225,6 mg/l, PCT 0,8 ng/ml), se decide cobertura antibiótica con meropenem a 60 mg/kg/día.

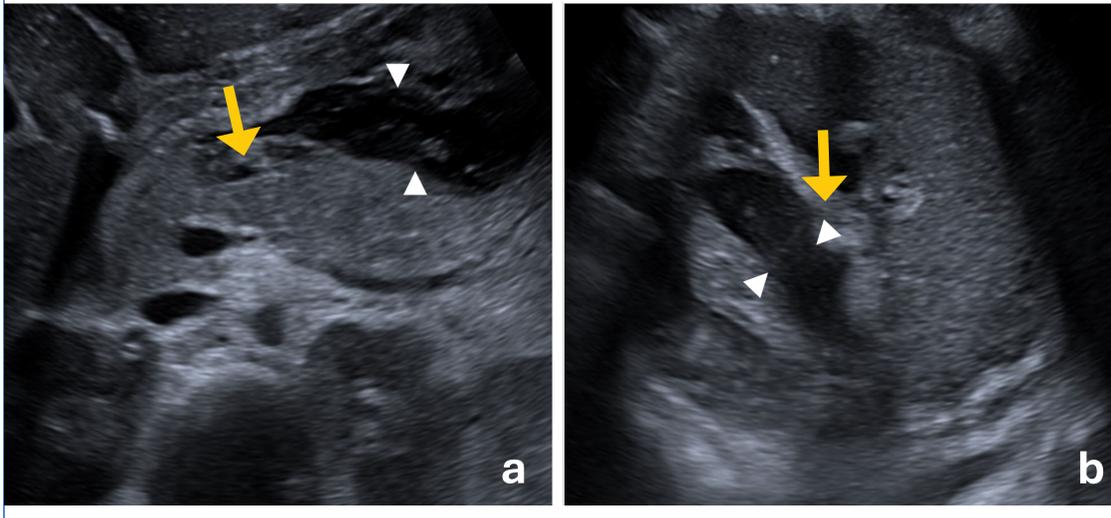
Dada la evolución favorable, se inicia nutrición enteral a partir de las 48 horas del ingreso por SNG. Asimismo, inicia ingesta oral de líquidos en pequeñas cantidades. Se repite control ecográfico abdominal a las 72 horas sin desarrollo de complicaciones ni colecciones drenables (Figura 1b). La evolución posterior es favorable, pudiendo suspender meropenem iv tras descartar complicaciones asociadas, y se da alta a los 7 días.

DISCUSIÓN

La incidencia global de la pancreatitis aguda durante la última década es entre 10 y 15 casos por cada 100 000 niños y niñas anualmente¹. La edad media del diagnóstico es 9,2 años con predominio de afectación del sexo femenino (mujeres/varones 2:1)². Las causas de la pancreatitis aguda más frecuentes durante la edad pediátrica son los cálculos biliares, anomalías biliopancreáticas, traumatismos, enfermedades sistémicas, infecciones virales y toxicidad por fármacos^{1,2}. Las anomalías biliares que se relacionan con más frecuencia con la pancreatitis aguda son los quistes del colédoco¹.

En la literatura están descritos alrededor de 500 fármacos causantes de pancreatitis aguda. Sin embargo, la evidencia científica de la mayoría de ellos es escasa^{3,4}. Solo tres medicamentos han demostrado causalidad en ensayos clínicos aleatorizados

Figura 1. (a) Imagen axial de ecografía abdominal en la cual visualizamos la glándula pancreática aumentada de tamaño con áreas de ecogenicidad heterogénea en cuello-cuerpo pancreático (flecha amarilla) con líquido libre en espacio retroperitoneal, ecogénico y heterogéneo, sin delimitarse una clara pared (Δ). (b) Imagen axial de ecografía abdominal que muestra cambios inflamatorios en la grasa adyacente a la cola pancreática (flecha amarilla) y presencia de líquido libre no coleccionado en dicha localización (Δ).



controlados: 6-mercaptopurina, azatioprina y didanosina. Asimismo, 14 fármacos han sido relacionados con la pancreatitis aguda en estudios epidemiológicos y en estudios de casos y controles, entre ellos, el paracetamol, los IECA, los antipsicóticos típicos, las benzodiazepinas, el metronidazol, la asparaginasa, los ISRS y el ácido valproico⁴.

El ácido valproico se utiliza como tratamiento de la epilepsia, los trastornos bipolares y como tratamiento preventivo de la migraña². A pesar de que se trata de un medicamento seguro, se asocia a aparición de exantemas, hepatotoxicidad, teratogenicidad, hiperamonia y supresión de la médula ósea^{2,3}. Es conocido como causante de la pancreatitis aguda desde 1979. Los estudios recientes señalan que la toxicidad se debe al cúmulo de los radicales libres en el páncreas por el bloqueo de los eliminadores de los radicales (los *scavengers*). La toxicidad no depende de los niveles del fármaco en la sangre ni de la duración del tratamiento. En las series publicadas, se ha visto que dos tercios de los pacientes afectados eran menores de 16 años³. Además, se ha observado una recaída de la pancreatitis aguda en el 80% de los pacientes tras la

reiniciación del ácido valproico, por lo que, en general, se desaconseja retomar su uso tras este efecto adverso^{2,3}.

A modo de resumen, es fundamental tener en mente la posibilidad de pancreatitis aguda en pacientes pediátricos en tratamiento con ácido valproico que inician con dolor abdominal epigástrico agudo, afectación del estado general y vómitos. Un diagnóstico y tratamiento precoz asociado a retirada del fármaco causante es la medida adecuada para mejorar la morbimortalidad de estos pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido de forma equivalente en la elaboración del manuscrito publicado.

Los autores confirman que cuentan con el consentimiento escrito de los padres/tutores para publicar información sobre su hijo/a.

ABREVIATURAS

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

• **ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina • **PA:** pancreatitis aguda • **SNG:** sonda nasogástrica • **TAC:** tomografía computarizada • **UCIP:** Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez García D, Sánchez Bonilla E, Montiel Zárate MJ. Pancreatitis aguda en pediatría. *Rev Méd Sinerg.* 2023;8:e1088. <https://doi.org/10.31434/rms.v8i8.1088>
2. Cofni M. Valproic acid-induced acute pancreatitis in pediatric age: case series and review of literature. *G Chir.* 2015;36:158-60.
3. Bischof MCM, Stadelmann MIE, Janett S, Bianchetti MG, Camozzi P, Goeggel Simonetti B, et al. Valproic Acid-Associated Acute Pancreatitis: Systematic Literature Review. *J Clin Med.* 2023 Sep 19;12(18):6044. <https://doi.org/10.3390/jcm12186044>
4. Saini J, Marino D, Badalov N, Vugelman M, Tenner S. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Classification (Revised). *Clin Transl Gastroenterol.* 2023;14:e00621. <https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000621>