

REPORTE DE CASO: INTOXICACIÓN POR ÁCIDO VALPROICO Y HALLAZGOS NEUROPSIQUIÁTRICOS.

CASE REPORT: VALPROIC ACID INTOXICATION AND NEUROPSYCHIATRIC FINDINGS.

Samuel Andrés Barrientos Guevara ¹, François Gerard García Maldonado ², José Luis Cerrato Lemus ²

RESUMEN

PEI Ácido Valproico (AVP), fármaco ampliamente conocido por sus propiedades antiepilépticas para el manejo de la epilepsias parciales y simples. Es también utilizado dentro de la Psiquiatría como estabilizador del humor y apoyo en el tratamiento de episodios de manía donde el uso del litio está contraindicado. Presentamos el caso de un hombre de 53 años con trastorno esquizoafectivo no específico y mala adherencia al tratamiento, quien al iniciar manejo con AVP desarrolló una intoxicación por este fármaco, independiente a los niveles en suero de este, resolviéndose con líquidos intravenosos y reajuste de dosis.

ABSTRACT

Valproic Acid (VA), a widely known medication being used in partial and simple epilepsy treatment because of its antiepileptic properties. It's also used within Psychiatry as a mood stabilizer and the support in the treatment for manic episodes on which lithium its contraindicated. We present the case of a 53-year-old man with non-specified schizoaffective disorder and poor adherence to treatment, when initiated treatment with VA developed drug toxicity that was independent of VA serum levels, resolving with intravenous fluids and dose readjustment.

INTRODUCCIÓN

El ácido valproico ha sido incluido en el Arsenal terapéutico anticomicial a partir de 1978¹. El AVP es uno de los estabilizadores del humor más utilizado en psiquiatría. Actualmente se usa como coadyuvante en tratamientos de esquizofrenia². Este es un compuesto de cadena ramificada de ácido carboxílico³ que posee una estructura química similar a los ácidos grasos de cadena corta. Se destaca su alta unión a proteínas plasmáticas, que desciende al tener niveles tóxicos de la droga, esto hace posible su eliminación extracorpórea por lo que se considera un fármaco generalmente bien tolerado en casos de intoxicación⁴ asociado con varios efectos adversos, algunos relacionados a la dosis, y otros, de carácter idiosincrático.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 53 años conocido desde hace 13 años por trastorno esquizoafectivo, manejado anteriormente

con risperidona, decanoato de flufenazina, carbamazepina y difenhidramina. Llevado a consulta con el psiquiatra por sus familiares con apoyo de varios policías municipales. Con historia de verborrea, alucinaciones auditivas y visuales, ideas de daño y agresiones recurrentes hacia sus familiares en un lapso de 3 meses de evolución, rehusándose a tomar medicamento. Al momento de la entrevista se encuentra en el examen mental desorientado tanto en espacio como en persona, actitud inquieta, con pensamiento, juicio y percepción inadecuados. No colaborativo en la realización del examen físico. Debido a este estado, se decide ingresar a la sala de varones agudos el día de su visita en el Hospital Psiquiátrico con el siguiente esquema farmacológico: Difenhidramina 100 mg vía intramuscular (IM) cada 12 horas y Haloperidol 10 mg IM cada 12 horas por 4 días. El mismo día por la tarde, al ser evaluado por médico internista a modo de interconsulta se encuentra presión arterial (PA) de 180/100 en ambos brazos. Se inicia manejo con Bisoprolol 5 mg vía oral (VO) e Irbesartán 300 mg VO diarios como manejo antihipertensivo.

¹ Doctor en Medicina y Cirugía UNAH

² Médico en Servicio Social FCM-UNAH

Correspondencia a:

Samuel Andrés Barrientos Guevara

Correo electrónico: samuel-7guevara@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5502-9674>

Palabras clave: Ácido Valproico, Psicofarmacología, Neuropsiquiatría

Keywords: Valproic Acid, Psychopharmacology, Neuropsychiatry

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación: 21 de abril de 2020

Aceptado para publicación: 25 de diciembre de 2020

Citar como:

Barrientos Guevara SA, García Maldonado FG, Cerrato Lemus JL. Reporte de caso: intoxicación por ácido valproico y hallazgos neuropsiquiátricos. Rev Cient Cienc Med. 2020; 23(2): 247-251

Después de cinco días en sala obtuvo mejoría de clínica psiquiátrica en relación al ingreso y se inicia tratamiento con Ácido Valproico tableta de 500mg cada 8 horas (1-1-1) al día junto a risperidona 3 mg Horas Sueño (HS). A los 20 días de su ingreso Paciente permanece con alteración del juicio e ideas delirantes, dificultad para dormir, irritable, percepción II/VI, Se aumenta dosis de Ácido Valproico 500mg (2-1-2) y Risperidona 3 mg HS. Se solicita realizar niveles de AVP dentro de 7 días. Al día siguiente vuelve a presentar cifras elevadas de PA por lo que se añade Hidroclorotiazida 25 mg VO cada día, previa valoración por médico internista. Posteriormente el paciente obtiene estabilidad de cifras tensionales y obteniendo mejoría gradual de síntomas psiquiátricos. Al día siguiente se obtiene el primer resultado de niveles de AVP sérico de 140 mg/dL con biometría hemática y química sanguínea sin alteraciones.

A los 44 días de su ingreso el paciente es reportado por enfermería debido a que este se encuentra inquieto, bañándose múltiples veces durante el día. No se encuentran alteraciones al examen mental. Tres días después es reportado por encontrarse mutista, no colaborador a la entrevista, tembloroso, tomando su tratamiento de forma asistida, y deambulando sumado a pérdida del equilibrio durante la noche anterior por lo que después prefiere permanecer en cama, con dificultad para la deambulación y marcada marcha atáxica en sala. Se decide ingresar a sala de observación, en donde se disminuye dosis de AVP 500mg a (1-1-1) y se inician soluciones mixtas en vía parenteral y vigilancia estricta. Se solicita control de niveles de ácido valproico.

Al día siguiente permanece con estado general deteriorado, hipotenso con PA de 70/50, bradicárdico con 58 lpm, sin alteración en el patrón respiratorio. Paciente se encuentra con escala de coma de glasgow de (GCS) 13/15 V:4 O:4 M:5 desorientado en tiempo lugar y persona, habla incoherente, con delirios marcados, ideas de daño y de persecución, luciendo somnoliento, con disminución de conducta motora, pupilas isocóricas, poco reactivas a la luz, soliloquios, temblor fino distal en extremidades, incapaz de seguir órdenes. Al intentar caminar por voluntad propia, presenta marcha atáxica con pérdida del equilibrio, las extremidades se tornan pálidas,

con llenado capilar lento (mayor a 2 segundos) sin alteración del pulso, deteriorando más su aspecto general pese a estar con líquidos de mantenimiento IV. Ese mismo día por la tarde se obtienen resultados de niveles séricos control de AVP de 145 mg/dL, biometría hemática y química sanguínea dentro de los parámetros normales nuevamente.

Se omiten antihipertensivos y antipsicóticos. Se inician líquidos de mantenimiento con Ringer Lactato y vigilancia estricta por personal de salud.

Al día siguiente se observa mejoría clínica notable, al examen mental se encuentra orientado en persona y tiempo, sin conducta alucinatoria ni síntomas extrapiramidales, habla coherente. Permanece con líquidos de mantenimiento. A la mañana siguiente se observa al paciente con mejoría general, colaborador a la entrevista, sin alteraciones del movimiento ni conducta alucinatoria y con lenguaje coherente. Se reinicia tratamiento con antihipertensivos y también se reinicia esquema con AVP 500mg (1-1-1) y Risperidona 3 mg 2 Tab H.S.

Al mes posterior el paciente egresa de sala con esquema de antipsicóticos y antihipertensivos brindado en sala sin haber otra complicación, con diagnósticos de F25.9 Trastorno Esquizoafectivo no Especificado e Hipertensión Arterial Controlada y seguimiento vía consulta externa.

Tabla 1:

Toma de Niveles en Sangre	Ácido Valproico en Sangre	Síntomas Clínicos de Intoxicación
Primera Toma	140 mg / d L	Negativo
Segunda Toma	145 mg / d L	Positivos
Al Egreso	90 mg / d L	Negativo

*140mg/dL equivale a 970.76µmol/L, 145mg/dL equivale a 1005.43 µmol/L y 90mg/dL equivale a 624.06 µmol/L

DISCUSIÓN

El AVP Tiene como mecanismo de acción, incrementar los niveles del ácido gamma amino butírico (GABA) y prolongar la recuperación de los canales de sodio inactivados responsables de su acción depresora sobre

el sistema nervioso central. También altera el metabolismo de los ácidos grasos, la β -oxidación y el ciclo de la urea. Puede ejercer efectos directos sobre membranas excitables y alterar la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica⁴. Es un fármaco sumamente reconocido por sus efectos anticomiciales y epilépticos, pero dentro del campo de la psiquiatría se le ha encontrado un uso variado llegando a ser aplicado en estados de ansiedad, trastornos de estrés postraumático, y Trastornos de pánico² entre otros con evolución satisfactoria. Estudios realizados en pacientes esquizofrénicos tratados con AVP en combinación con otros antipsicóticos, muestran mejoría respecto a los resultados en función de la duración del tratamiento. En el estudio de Casey et al, se realizó un seguimiento inferior a un mes y los resultados de la monoterapia con olanzapina o risperidona frente a la terapia combinada con AVP reflejaron una mejoría de los síntomas psicóticos en ambos grupos, que fue superior en los pacientes esquizofrénicos tratados en combinación⁵. Base que es usada para definirlo como coadyuvante terapéutico junto a los antipsicóticos para el manejo de varios trastornos psicóticos.

El trastorno esquizoafectivo (TEA) es un trastorno psicótico en el que coexisten simultáneamente criterios de los trastornos afectivos de intensidad moderada o grave con los síntomas nucleares de la esquizofrenia la mayor parte del tiempo⁶. Un "episodio esquizoafectivo" es la manifestación de síntomas exacerbados esquizofrénicos y afectivos⁷ de forma notoria en el paciente ya conocido, ayudando a reconocer la efectividad del tratamiento utilizado.

El tratamiento psicofarmacológico es un clave para el tratamiento global del TEA, en conjunto al empleo de antipsicóticos, utilizados en conjunto con reguladores del ánimo y antidepresivos. Actualmente no existen guías de práctica clínica específicas del trastorno y la mayor parte de la información sobre su tratamiento se basa en evidencia indirecta a partir de estudios de pacientes con esquizofrenia o con otros trastornos psicóticos⁸. Un estudio abordó la efectividad del ácido valproico en 20 pacientes con TEA. Obteniendo mejoría Clínica en el 75% de los pacientes⁶.

El AVP tiene una concentración plasmática mínima efectiva de 50 mg/l (347 mol/L) y la concentración plasmática máxima efectiva es de 100 mg/l (693 mol/l), por encima de la cual se asocia a las reacciones adversas¹⁰. En su administración oral se absorbe rápidamente, observándose el pico plasmático máximo entre 1-4 horas¹¹. Su vida media oscila entre las 7 y 15 horas³.


Respecto a las reacciones adversas, está descrito que la mayoría de los pacientes, experimentan letargia leve a moderada, sumándose al cuadro la depresión severa del sistema nervioso centra¹⁴. Sin embargo, las complicaciones más frecuentes fuera de las anteriores, descritas en la literatura son en orden descendente Depresión respiratoria, hipotensión, acidosis metabólica, lactato elevado, convulsiones, edema cerebral e hipernatremia³, también pueden producir otras reacciones como: hepatotoxicidad, desarrollo de encefalopatía, trastornos de la coagulación, pancreatitis y supresión de la médula ósea².

La trombocitopenia es la manifestación de toxicidad hematológica más frecuente, seguida por la leucopenia y la anemia¹, hallazgos que no se vieron reflejados dentro de los laboratorios del caso expuesto ya que en exámenes control no se presentaron alteraciones en serie roja, serie blanca ni del desarrollo plaquetario.

El electroencefalograma (EEG) muestra enlentecimiento difuso el cual junto a las manifestaciones clínicas tienden a normalizarse con la suspensión del AV¹¹, examen no realizado en este caso.

Se sabe que no son infrecuentes los efectos tóxicos asociados a una dosis terapéutica, en especial cuando la cantidad diaria ingerida se aproxima a 1800 mg, con niveles sanguíneos asociados superando los 100 μ g/ml, lamentablemente, la correlación entre concentración plasmática y efectos clínicos no está suficientemente definida¹³ la dosis inicial del paciente presentado fue de 2500mg de AVP cada día, con esta se obtuvieron síntomas, la dosis corregida con sintomatología recuperada fue de 1500 mg diarios.

Con niveles mayores a 450 μ g/ml se observan síntomas severos, con depresión del sensorio, que van desde la somnolencia al coma profundo. Cuando se ven superados



los 850 µg/ml de AV, al cuadro de coma se le agrega inestabilidad hemodinámica y acidosis metabólica¹⁴. Extendiéndose a reportes, referentes a intoxicaciones por dosis letales del fármaco, se ha definido anteriormente que la dosis media ingerida oscila entre 4 y 160g¹².

Cabe mencionar que la intoxicación por AVP no tiene una correlación marcada entre la dosis administrada y sus concentraciones séricas debido a su elevada unión a las proteínas plasmáticas².

Una parte importante de la farmacocinética del AVP es que su metabolismo es hepático, con la producción de múltiples metabolitos biológicamente activos que contribuyen a sus acciones antimicrobiales, pero que también pueden ser responsables de su acción tóxica, incluso cuando los propios niveles del AV sean normales⁴. Una de las finalidades para disminuir la clínica por intoxicación es eliminar metabolitos tóxicos³. En relación a nuestro paciente, el uso de líquidos IV contribuyó a disminuir la intoxicación de manera extracorpórea mediante una micción aumentada.

CONCLUSIÓN

La intoxicación por ácido valproico es un fenómeno que no depende de niveles de concentración plasmática, asimismo tiene una gama amplia de reacciones adversas en distintos órganos y sistemas del ser humano, que no se relacionan siempre con la dosis utilizada y que no están estandarizados para los pacientes que lo utilizan como tratamiento. Dentro de la psiquiatría el manejo de pacientes con trastornos psicóticos representa una oportunidad para la utilización del AVP como parte del tratamiento adecuado, los síntomas a presentarse pueden variar dada la condición de patología de base del paciente psiquiátrico. En este reporte se manifestó con sintomatología neurológica y psiquiátrica: deterioro del estado de conciencia, alteración del contenido del lenguaje, temblor y ataxia los cuales precedieron a síntomas cardiovasculares y otros más generales. La adecuada supervisión de síntomas del paciente con patología psiquiátrica y los síntomas cambiantes puede ser indicador clínico para identificar una intoxicación por AVP.

REFERENCIAS

1. Martínez Arias J, Velez Paez J, Ponce Trujillo F. **Intoxicación Severa Con Ácido Valproico: Dosis letal, amplio espectro clínico y utilidad de la hemodiálisis. Reporte de caso.** PRO-SCIENCES: REVISTA DE PRODUCCIÓN, CIENCIAS E INVESTIGACIÓN [Internet]. 2020 [cited 20 April 2020];(2):33-37. Available from: <http://journalprosciences.com/index.php/ps/article/view/96/232>
2. Martínez-Lazcano M^a Teresa, Esplá-González Sara, Herraiz-Robles Paola, Hernández-Pérez Pilar, Chillerón-Cuenca Raquel, Pol-Yanguas Emilio. **Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada.** Farm Hosp. [Internet]. 2015 Abr [citado 2020 Abr 20]; 39(2):92-101. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432015000200004&lng=es <http://dx.doi.org/10.7399/fh.2015.39.2.8460>
3. Berrour M, zulaga M, estrada A, goinzales S. **Utilidad de la hemodiálisis en intoxicación por antionvulsivantes: reporte de dos casos.** revista de toxicología. 2020;(36):138-141. <http://rev.aetox.es/wp/wp-content/uploads/2019/12/vol-36-2-45-48.pdf>
4. Docampo, P., Parodi, C., Dominguez, M., Rodriguez, E., Gallo, I., & Laquado Nieto, M. (2014). **INTOXICACIÓN SEVERA POR ÁCIDO VALPROICO.** Acta Toxicológica Argentina, 22(2). Consultado de <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata/article/view/4136>
5. Martínez-Lazcano M^a Teresa, Esplá-González Sara, Herraiz-Robles Paola, Hernández-Pérez Pilar, Chillerón-Cuenca Raquel, Pol-Yanguas Emilio. **Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada.** Farm Hosp. [Internet]. 2015 Abr [citado 2020 Abr 21]; 39(2): 92-101. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432015000200004&lng=es <http://dx.doi.org/10.7399/fh.2015.39.2.8460>
6. José E. Muñoz-Negro, Laura Cuadrado y Jorge A. **Evidencias actuales sobre el tratamiento psicofarmacológico del Trastorno Esquizoafectivo. Revista Actas Españolas de Psiquiatría.** [Internet] 2019 [Citado 2020 Abril 20] 47(5):190-201. Disponible en: <https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/21/121/ESP/21-121-ESP-190-201-172283.pdf>
7. Marneros, A. **Trastorno esquizoafectivo: una realidad clínica y una controversia teórica.** El desarrollo de un concepto. [Internet]. 2015 Abr [citado 2020 Abr 20]. Editorial Médica Panamericana. Disponible en: <http://www.herrerobooks.com/pdf/PAN/9788498359039.pdf>
8. Muñoz j, cuadrado l, cervilla j. **Evidencias actuales sobre el tratamiento psicofarmacológico del Trastorno Esquizoafectivo** [Internet]. granada, españa; 2020 p. 190-201. Available from: <https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/21/121/ESP/21-121-ESP-190-201-172283.pdf>
9. Cotuá Urzola Juan Camilo, Morales Ortiz Alexis, Delgado Nilo Maryori, Muñoz Jáuregui Ana María, Quiñones Sepúlveda Luis, Salazar-Granara Alberto et al. **Determination of valproic acid dose level and influence of enzyme-inducing and non-enzyme-inducing drugs in volunteer patients of the city of Mérida, Venezuela.** Horiz. Med. [Internet]. 2017 Jul [citado 2020 Abr 20]; 17(3): 29-34. Disponible en: http://www.scielo.org/pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000300006&lng=es <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2017.v17n3.06>
10. Goodman L, Bunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, Gilman A, Gilman A et al. **Las bases farmacológicas de la terapéutica.** 13th ed. México D.F. [etc.]: McGraw-Hill; 2019.
11. Soto V Álvaro, Ramírez C Darío. **Encefalopatía inducida por ácido valproico: serie de siete casos.** Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet]. 2011 [citado 2020 Abr 20]; 49(3): 243-250. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272011000300004&lng=es <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272011000300004>
12. Marc Ghannoum, Martin Laliberté, Thomas D. Nolin, Robert MacTier, Valery Lavergne, Robert S. Hoffman, Sophie Gosselin & On behalf of the EXTRIP Workgroup (2015) **Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations** from the EXTRIP workgroup, Clinical Toxicology, 53:5, 454-465
13. PINKSTON R, WALKER LA. **Multiorgan system failure caused by valproic acid toxicity.** Am J Emerg Med 1997; 15: 504-506.
14. Burns M., Palmer B, Traub S, Grayzel J. **Valproic acid poisoning.** [en línea]. UpToDate Versión 18.2. UpToDate Inc. Wellesley, USA, 2010.1800