

Espectro de la pancreatitis ocasionada por el ácido valproico

Steven L. Werlin, MD, y Daryl L. Fish, DO, MPH

OBJETIVO: Caracterizar la pancreatitis inducida por ácido valproico (AVP) en niños.

PACIENTES Y MÉTODOS: Durante un período de 10 años se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con pancreatitis inducida por AVP, diagnosticada mediante criterios estrictos. Se extrajeron los resultados clínicos y de laboratorio.

RESULTADOS: Durante el período de estudio se trataron 22 pacientes con pancreatitis inducida por AVP. Los síntomas fueron similares a los de pacientes con la entidad debida a otras etiologías e incluyeron dolor/hipersensibilidad abdominal 19/23 (83%), vómitos/arcadas 17/23 (74%), distensión abdominal 7/23 (30%) y fiebre/escalofríos 6/23 (26%). En todos los pacientes excepto en uno el nivel sérico de AVP se encontró dentro del intervalo terapéutico. Antes del inicio de la pancreatitis la duración media del tratamiento era de 32 meses. La lipasa sérica era de más de tres veces el límite superior de lo normal en todos los pacientes pero en un 39% de los examinados no se identificó un aumento significativo de la concentración sérica de amilasa. Los estudios de diagnóstico por imagen sólo alteraron el tratamiento clínico en un paciente. En general, la duración de la estancia hospitalaria fue breve (media, 8 días). Fallecieron 2 pacientes. En 4 de 5 pacientes sometidos a una nueva provocación se produjeron recidivas.

CONCLUSIONES: La pancreatitis inducida por AVP no depende del nivel sérico de este fármaco y puede producirse en cualquier momento tras el inicio del tratamiento. Este proceso es grave o mortal con más frecuencia que el debido a otras causas. La concentración sérica de lipasa es más sensible que la de amilasa y debe obtenerse en caso de sospecha de la enfermedad. Es poco probable que los estudios de diagnóstico por imagen efectuados precozmente sean útiles en el tratamiento de los pacientes.

Department of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Medical College of Wisconsin, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, WI, Estados Unidos.

Correspondencia: Steven L. Werlin, MD, Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, 8701 Watertown Plank Rd, Milwaukee, WI 53226, Estados Unidos.

Correo electrónico: swerlin@mcw.edu

El presente estudio se presentó en forma de póster en la reunión anual de la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition el 22 de octubre de 2005 en Salt Lake City, UT, Estados Unidos.

FUNDAMENTO

Desde el primer informe de pancreatitis por ácido valproico (AVP) publicado por Batalden et al en 1979¹, se han publicado una serie de informes de caso y series de pequeño tamaño de 5 o menos pacientes que han descrito esta entidad en poblaciones mixtas de niños y adultos (revisados en las referencias 2-4). Muchos de estos casos fueron mortales o graves, lo que sugiere la posibilidad de un sesgo de publicación. El informe de mayor tamaño de una institución individual sólo incluye a 11 pacientes visitados durante un período de 6 años⁵.

En una revisión reciente de pancreatitis en el Children's Hospital de Wisconsin identificamos 14 casos del proceso debido a AVP, incluidos varios niños que se sometieron a una nueva provocación con el fármaco⁶. El AVP fue la causa más frecuente de pancreatitis farmacológica y representó el 7,6% de todos los casos de la entidad observados en nuestra institución durante el período de estudio. Para caracterizar mejor esta pancreatitis en niños revisamos estos casos y 8 casos adicionales tratados en nuestra institución y describimos la experiencia de nuestro grupo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2005 se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con pancreatitis en el Children's Hospital de Wisconsin, tratados con AVP. Como se ha descrito previamente, se aceptó el diagnóstico de pancreatitis si el paciente manifestaba síntomas compatibles con su diagnóstico y su concentración sérica de amilasa o lipasa fue mayor del triple del límite superior de lo normal o si se identificaron hallazgos de los procedimientos por imagen o quirúrgicos compatibles con este diagnóstico. Se excluyeron otras etiologías.

Los datos obtenidos incluyeron la duración del tratamiento con AVP, fármacos concurrentes, duración de la enfermedad antes de la hospitalización o visita al departamento de urgencias, y antecedentes previos de pancreatitis. Se registraron los síntomas pertinentes, estudios de laboratorio incluidos AST, ALT, concentración máxima de amilasa y lipasa, tiempo hasta la normalización de las enzimas pancreáticas, procesos comórbidos, duración de la estancia hospitalaria, resultado y recidivas. El laboratorio clínico del Children's Hospital de Wisconsin efectuó las pruebas de laboratorio.

Aprobó el presente estudio el Research and Publications Committee/Human Rights Review Board del Children's Hospital de Wisconsin.

RESULTADOS

Durante el período del estudio se identificaron 22 pacientes con pancreatitis y tratados con AVP. El fármaco

se administraba para convulsiones en 17 pacientes y como estabilizador del humor en 5. En 10 pacientes estaban presentes procesos comórbidos o los desarrollaron concomitantemente incluida insuficiencia renal crónica (2), mononucleosis (1), síndrome de Fanconi (1), hepatoblastoma (1), diabetes mellitus (1), parálisis cerebral (1), hidrocefalia (1), síndrome de Asperger (1) y trastorno bipolar (1).

En el momento del diagnóstico la edad media era de 9,9 años (mediana, 9,5; límites 2-18 años). El proceso afectó por igual a ambos sexos. En el momento de la presentación los síntomas incluyeron dolor/sensibilidad abdominal 19/23 (83%), vómitos/arcadas 17/23 (74%), distensión abdominal 7/23 (30%) y fiebre/escalofríos 6/23 (26%).

En los 22 pacientes se halló un aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de más de tres veces los límites de lo normal. La concentración sérica media de amilasa fue de 373 UI/l (límites 14-713 UI/ml; normal < 81 UI/l). La concentración sérica de amilasa era normal o el aumento era de menos de tres veces los límites de lo normal en 9 (39%) y no se determinó en un paciente. La concentración sérica media de lipasa era de 6.580 UI/l (normal < 300 UI; límites 947-17.874 UI/l). La concentración sérica de lipasa estaba aumentada en todos los pacientes. Puesto que las enzimas pancreáticas no se habían normalizado en el momento del alta hospitalaria de muchos pacientes, no pudo determinarse el intervalo transcurrido hasta su normalización. Aunque en 7 de 22 (30%) pacientes se encontró un aumento de AST o ALT, sólo era mayor de tres veces los límites de lo normal en uno.

En 19 pacientes se efectuaron uno o más estudios de diagnóstico por imagen. Los hallazgos en los 15 pacientes sometidos a TC fueron los siguientes: pancreatitis aguda (8), presencia de líquido libre (2), pseudoquiste (1), rotura de apéndice con absceso (1), síndrome de la gastrostomía oculta (*buried bumper syndrome*) con páncreas normal (1), resultados normales (1) y pancreatitis seguida de un pseudoquiste en el examen de seguimiento (1). Los hallazgos en los 9 niños sometidos a evaluación ecográfica incluyeron: pancreatitis (4), resultados normales (2), presencia de líquido libre (1), colédoco prominente (1) y resultados normales tras pancreatitis observada en una TC previa (1). Se demostró una pancreatitis aguda mediante colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) en un paciente y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en otro. En 3 pacientes no se llevaron a cabo estudios de diagnóstico por imagen. Excepto en un paciente con un pseudoquiste observado en un estudio de diagnóstico por imagen demorado, los estudios radiológicos no alteraron el tratamiento.

En el momento del diagnóstico la dosis media de AVP era de 45 mg/kg/día (límites, 14-88 mg/kg/día). Antes del inicio de la pancreatitis, la duración media del tratamiento con AVP era de 32 meses (mediana, 26 meses; límites, 2-84 meses). En el momento del diagnóstico el nivel sérico medio de AVP era de 73 µg/ml (límites, 5-207 µg/ml; intervalo terapéutico, 50-150 µg/ml). El nivel sérico de AVP sólo era superior al intervalo terapéutico en un paciente. De los 5 pacientes que recibieron AVP después de restablecerse del acontecimiento agudo, 3 experimentaron recaídas y uno fue ingresado

tres veces por vómitos pero no se efectuaron determinaciones de las enzimas pancreáticas. Un paciente falleció durante un episodio ulterior de pancreatitis. Aun cuando se suspendió el tratamiento con AVP, experimentaron una recidiva 2 pacientes (9%), uno de los cuales era portador de una enfermedad poliquística renal, por lo que era sometido a diálisis.

Característicamente la duración de la estancia hospitalaria fue breve (mediana 6 días, límites un día a 5,5 meses). Fueron dados de alta del hospital al cabo de 8 días o menos 14 pacientes; y fueron dados de alta al cabo de 34 días o menos 21/22 pacientes. Un paciente fue hospitalizado durante 5,5 meses. En general, la hospitalización prolongada se debió a procesos comórbidos como una sepsis. Fallecieron 2 pacientes (9%), uno de una pancreatitis necrosante y otro, de un shock séptico.

DISCUSIÓN

Uno de los anticonvulsivos más utilizados en niños, el AVP, posiblemente es la causa más frecuente de pancreatitis inducida por fármacos en niños norteamericanos⁶. Desde el primer informe de Batalden et al hecho en 1979¹, se han publicado múltiples informes de casos, y series de pequeño tamaño incluidas tres revisiones con una superposición considerable de los casos²⁻⁴. Muchas de las publicaciones han incluido tanto a niños como a adultos. Sin ninguna duda, estos informes de casos tan selectivos introdujeron la posibilidad de un sesgo de publicación.

En 1993, Asconape et al describieron 3 casos y revisaron 24 casos a partir de un sondeo de médicos "con un especial interés en la epilepsia", al igual que 12 casos a partir de los estudios publicados². La edad media de sus pacientes era de 16,4 años. Eran adultos 9 pacientes. La definición de pancreatitis no quedó clara ya que no se especificó el grado de aumento de la concentración sérica de amilasa y/o lipasa. La mayor parte de pacientes desarrollaron la pancreatitis en los 6 primeros meses de tratamiento aunque un 18,8% de pacientes presentaron el proceso después de más de 2 años de tratamiento con el fármaco. El 76% de pacientes recibía múltiples fármacos. No se identificó una relación entre la dosis de AVP y el desarrollo de la entidad. Experimentaron pancreatitis hemorrágica 6 pacientes. Se sometieron a una nueva provocación 9 pacientes de los que 6 presentaron una recaída. Se produjeron 3 muertes (12,5%).

Chapman revisó a 45 pacientes adultos y pediátricos a partir de 31 publicaciones³. Según la tabla en su artículo, 20 eran niños. En dicha revisión el diagnóstico de pancreatitis no se estandarizó o documentó. En algunos pacientes no se efectuaron determinaciones de la concentración sérica de amilasa o lipasa; en otros se detectaron valores normales que ponen en duda el diagnóstico de pancreatitis. El 58% de pacientes desarrolló el proceso al cabo de un año de iniciar el tratamiento con AVP. Fallecieron 13 pacientes (29%).

Yazdani et al describieron 2 casos de pancreatitis aguda mortal en adultos tratados con AVP y revisaron 36 casos de pancreatitis inducida por el fármaco a partir de los estudios publicados incluidos 9 casos mortales⁴ (25%). Se evidencia una superposición considerable entre estos casos y los revisados por Asconape et al² y por Chapman et al³. La concentración sérica de enzimas

pancreáticas no se determinó en todos los pacientes y en algunos era normal, lo que, de nuevo, suscita la duda de si todos estos pacientes experimentaban pancreatitis. Se sometieron a una nueva provocación 10 pacientes y 6 desarrollaron el proceso después de ésta. No se identificó una relación entre la dosis de ácido valproico y el desarrollo de pancreatitis.

Sinclair et al describieron a 11 niños de 4-16 años de edad con pancreatitis inducida por AVP observados en un período de 6 años⁵. No se proporcionó el grado de aumento de la concentración sérica de lipasa requerido para el diagnóstico de pancreatitis. De los 3 pacientes cuya concentración sérica de lipasa no era mayor de tres veces los límites de lo normal, 2 presentaban un páncreas anómalo en los procedimientos de diagnóstico por imagen. El tercero no se sometió a ningún procedimiento de diagnóstico por imagen. No se identificó ninguna asociación entre la dosis de AVP, el nivel sérico, duración del tratamiento, uso de otros fármacos y desarrollo de pancreatitis. Todos los pacientes se restablecieron tras la suspensión del tratamiento con AVP. Ningún paciente se sometió a una nueva provocación. No se observaron muertes.

Nuestro grupo revisó las pancreatitis en 22 niños tratados con AVP durante un período de 10 años en nuestra institución. Puesto que usamos criterios de inclusión estrictos, aceptados, es posible que no incluyéramos todos los casos⁶. A pesar de que la concentración sérica de lipasa fue mayor de tres veces los límites normales en todos los pacientes, la amilasa sérica fue menor de tres veces los límites normales en 9 pacientes. Por esta razón, la lipasa sérica fue más sensible que la amilasa sérica en los pacientes del presente estudio.

En 10 de los pacientes del presente estudio se observaron procesos comórbidos significativos incluida insuficiencia renal y diabetes, procesos conocidos por asociarse tanto con una hiperamilasemia benigna como con una pancreatitis. No se observó una relación entre la incidencia de pancreatitis, la duración del tratamiento con AVP, dosis, nivel sérico y uso de otros anticonvulsivos. La pancreatitis inducida por AVP no fue benigna ya que dos pacientes fallecieron. De los 5 pacientes sometidos a una nueva provocación con AVP, 3 desarrollaron una pancreatitis documentada. Un cuarto paciente manifestó síntomas compatibles con una recaída del proceso pero no se determinaron los niveles séricos de enzimas pancreáticas.

En algunos pacientes tratados con AVP sin el desarrollo de esta pancreatitis puede observarse un aumento de la concentración sérica de amilasa. Por ejemplo, Bale et al describieron que, durante un período de un año de monitorización, se identificó un aumento sérico de la enzima, en 12/61 (20%) pacientes tratados con este fármaco, sólo uno de los cuales desarrolló pancreatitis⁷. En otro estudio, en 32 de 134 (23%) pacientes tratados con AVP se identificó hiperamilasemia. Ninguno de ellos presentó pancreatitis. El 5,6% de los pacientes de estos autores no tratados con AVP desarrollaron hiperamilasemia⁸. No se han publicado informaciones sobre la concentración sérica de lipasa en pacientes tratados con AVP. Por lo tanto, es importante que en un paciente tratado con este fármaco el diagnóstico de pancreatitis no se base en el hallazgo de un aumento sérico de amilasa sérica sin un cuadro clínico compatible.

Partiendo de los hallazgos del presente estudio y de las publicaciones previas, la pancreatitis por este fármaco difiere ligeramente pero de modo importante de las de otra etiología. Los síntomas de presentación –dolor/sensibilidad abdominal, vómitos/arcadas, distensión abdominal y fiebre/escalofríos– fueron similares a los de otros pacientes observados con pancreatitis en nuestro hospital. En la serie del presente estudio la tasa de mortalidad fue más alta (9%) que en nuestra población de pancreatitis total (5%), pero menor que la descrita en los estudios previos. Esto sugiere que la pancreatitis por ácido valproico puede ser más grave que la debida a otras causas. Puesto que la tasa de mortalidad del proceso en el presente estudio es menor que la identificada en la mayor parte de otras series, es posible que en los informes de casos y series de pequeño tamaño haya tenido lugar un sesgo de publicación en favor de los casos más graves de pancreatitis.

En 21/22 de los pacientes del presente estudio el nivel sérico de AVP se encontró en el intervalo terapéutico. La duración del tratamiento había sido de 2-84 meses, similar a la descrita en publicaciones previas. Por lo tanto, en cualquier paciente tratado con ácido valproico es preciso considerar el diagnóstico de pancreatitis sin que importe la duración del tratamiento.

Hallamos 2 pacientes por año, una tasa sólo ligeramente mayor que la descrita por Sinclair. El diagnóstico de la pancreatitis por AVP puede ser insuficiente debido a la falta de concienciación del proceso y al hecho de que la concentración sérica de lipasa es mucho más sensible que la de amilasa y debe ser la prueba diagnóstica de elección puesto que en la serie del presente informe la amilasa sérica no fue diagnóstica en el 39% de pacientes. En muchos hospitales, cuando se está considerando una pancreatitis la concentración sérica de amilasa es la prueba de elección.

Aunque típicamente los estudios radiológicos fueron anómalos en los 15 pacientes sometidos a exploraciones, sólo en un paciente alteraron el tratamiento médico. Este paciente desarrolló un pseudoquistes en un estudio demorado. Las directrices actuales recomiendan que en pacientes con pancreatitis aguda sólo se obtenga un procedimiento precoz de diagnóstico por imagen cuando se sospeche coledocolitiasis o cuando la pancreatitis sea de carácter grave⁹.

El tratamiento de pacientes con esta entidad no difiere del de pacientes cuya etiología es diferente excepto que es obligado interrumpir el tratamiento con el fármaco. La recidiva, que puede ser mortal, afecta a un porcentaje elevado de pacientes en los que se reanuda el fármaco. Los analgésicos se administran según las necesidades. En presencia de vómitos se inserta un tubo nasogástrico o se practica un orificio de gastrostomía. Se administran líquidos intravenosos cuando el paciente no tolera la alimentación enteral. Cuando se han resuelto los vómitos se inicia de nuevo la alimentación. No es necesario esperar a la normalización de la concentración sérica de enzimas pancreáticas.

Es preciso considerar la pancreatitis debida a AVP la causa más frecuente de pancreatitis inducida por fármacos en nuestra población, siempre que un niño tratado con el fármaco desarrolle síntomas incluido dolor abdominal, fiebre, vómitos, distensión o fiebre. La concen-

tracción sérica de lipasa es más sensible que la de amilasa. Un paciente con este proceso nunca debe someterse a una nueva provocación ya que la tasa de recidiva es alta. En niños, esta entidad se caracteriza por una mayor tasa de mortalidad que la debida a otras causas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Batalden PB, Van Dyne BJ, Cloyd P. Pancreatitis associated with valproic acid therapy. *Pediatrics*. 1979;64:520-2.
2. Asconape JH, Kiffin Penry J, Dreifuss Fritz E, Riela A, Mirza W. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia*. 1993;34: 177-83.
3. Chapman SA, Wacksman GP, Patterson BD. Pancreatitis associated with valproic acid: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2001;21:1549-60.
4. Yazdani K, Lippmann M, Gala I. Fatal pancreatitis associated with valproic acid, review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:305-10.
5. Sinclair DB, Berg M, Breault R. Valproic acid-induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. *J Child Neurol*. 2004;19:498-5502.
6. Werlin SL, Kugathasan S, Cowan Frautschy B. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:591-5.
7. Bale JF Jr, Gay PE, Madsen JA. Monitoring of serum amylase levels during valproic acid therapy. *Ann Neurol*. 1982;11:217-8.
8. Jimenez-Rodriguezvila M, Caro-Paton A, Conde M, et al. Sideeffects of sodium valproate, mainly related to its hepatic and pancreatic toxicity. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1986;6:217-24.
9. Munoz-Bongrand N, Panis Y, Soyer, P, et al. Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a positive study in 102 patients. *J Am Coll Surg*. 2001;193:146-52.