



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Reporte de caso

Ácido valproico y riesgo de sangrado perioperatorio. Reporte de caso y revisión de la literatura

Angélica Fajardo^{a,*}, Francisco Olmos^b y Lina Sarmiento^c

^a Anestesióloga, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^b Anestesiólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^c Estudiante de posgrado en Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de julio de 2012

Aceptado el 20 de julio de 2012

On-line el 25 de septiembre de 2012

Palabras clave:

Ácido valproico

Hemorragia

Coagulación sanguínea

Epilepsia

R E S U M E N

El ácido valproico es uno de los medicamentos más usados para el tratamiento de la epilepsia en niños y adultos desde inicios de 1967 hasta la actualidad, y es útil también para el tratamiento de epilepsia refractaria y múltiples enfermedades. Sin embargo, el uso de este medicamento se ha asociado con alteraciones hematológicas que incluyen supresión medular, alteración de la cascada de la coagulación, disminución del factor VIII y factor Von Willebrand, y alteración del número y función de las plaquetas, que en el contexto del paciente llevado a cirugía mayor representa un aumento del riesgo de sangrado perioperatorio y mayor requerimiento de transfusión en el postoperatorio. Todavía es tema de discusión si la presencia de estas alteraciones establece una relevancia en la morbilidad de los pacientes, y si existe evidencia clínica de que la suspensión del ácido valproico antes del procedimiento representa un beneficio para el paciente. Muchos centros hospitalarios recomiendan la suspensión del ácido valproico de una a dos semanas antes del procedimiento quirúrgico, a pesar de que esta recomendación está basada en una evidencia controvertida. Es de nuestro interés presentar un reporte de caso de hemorragia uterina anormal en el postoperatorio inmediato de un legrado obstétrico por aborto incompleto con antecedente de ingesta crónica de ácido valproico.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Valproic acid and the risk of perioperative bleeding. Case report and literature review

A B S T R A C T

Valproic acid is one of the most widely used drugs for the treatment of epilepsy in children and adults since early in 1967 to the present, and it is also useful for the treatment of refractory epilepsy and multiple conditions. However, the use of this drug has been associated with blood disorders, including bone marrow suppression, alteration of the coagulation cascade and reduction of factor VIII and Von Willebrand factor, in

Keywords:

Valproic acid

Hemorrhage

Blood coagulation

Epilepsy

* Autor para correspondencia: Salas de cirugía, Hospital Universitario San Ignacio, Cr 7 N.º 40-62, 4.º piso, Bogotá, Colombia.

Correos electrónicos: apfajardoe@gmail.com (A. Fajardo), olmos.Francisco@Gmail.Com (F. Olmos), linitasar@hotmail.com (L. Sarmiento).

0120-3347/\$ - see front matter © 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2012.07.009>

addition to changes in the platelet numbers and function. In terms of the major surgery patient, all of these issues result in an increased risk of perioperative bleeding and a higher requirement of perioperative blood transfusion. A topic for discussion should then be whether the presence of these disorders is relevant for the morbidity and mortality of the patients and whether there is any clinical evidence of benefits for the patient when the drug is interrupted prior to surgery. Many hospital centers recommend stopping the use of valproic acid one to two weeks prior to surgery, though this recommendation is based on controversial evidence. It is our intent to submit a report of an abnormal uterine hemorrhage in the immediate postoperative period of curettage due to incomplete abortion with a history of chronic intake of valproic acid.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Presentación del caso

Se trata de una paciente de 29 años de edad que ingresa al servicio de urgencias del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá por cuadro clínico de 12 horas de evolución de sangrado transvaginal asociado a dolor en hipogastrio y amenorrea, a quien se le realizó ultrasonido diagnóstico el cual reportó un aborto incompleto de 10 semanas, por lo que se programó para legrado uterino, momento en el cual es conocida por nuestro servicio. Como antecedentes patológicos, la paciente presenta un síndrome convulsivo en tratamiento desde hace un año con ácido valproico 250 mg cada 12 horas. No presentaba diátesis hemorrágica o alteraciones menstruales. Ingresa a salas de cirugía normotensa y taquicárdica (frecuencia cardiaca, 110 lpm), al examen físico sin hallazgos relevantes excepto por conjuntivas hipocrómicas. Se realiza procedimiento bajo inducción intravenosa con fentanilo y propofol y mantenimiento anestésico con sevoflurano administrado por máscara facial. El procedimiento es corto, transcurre sin complicaciones y la paciente es trasladada a la unidad de cuidados postanestésicos. A los 10 minutos la paciente presenta sangrado transvaginal abundante, por lo cual es valorada por parte del servicio tratante, quien inicia tratamiento con cristaloides y bolo de 10 unidades de oxitocina manteniendo una infusión continua; sin embargo, tras la persistencia del sangrado administran una dosis intramuscular de metilergonovina, sin obtener una respuesta favorable. Durante este periodo de tiempo la paciente permanece estable pero persiste taquicárdica y con sangrado evidente, por lo que, considerando el antecedente de ingesta crónica de ácido valproico y su potencial riesgo de disminución de factores de la coagulación, se administra una dosis de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de desmopresina intravenosa, logrando una disminución considerable del sangrado a los 20 minutos. No hubo requerimiento de transfusión de hemoderivados. Se solicitó posteriormente hemograma con hemoglobina de 8 g/dl y recuento plaquetario > 150.000 . No se midieron los niveles plasmáticos de ácido valproico.

Discusión

El ácido valproico es un ácido graso de cadena corta ramificada derivado del ácido valérico extraído de la valeriana¹. Es un anticonvulsivante utilizado para el tratamiento de un amplio espectro de epilepsias focales y generalizadas.

Además, se ha demostrado beneficio para múltiples patologías neurológicas, para el tratamiento de la dependencia a sustancias psicoactivas, enfermedades psiquiátricas, cáncer y asma, entre otras²⁻⁴. Su mecanismo de acción consiste en potenciar la actividad inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico, atenuar la excitación mediada por N-metil D-aspartato y bloquear los canales de sodio, calcio y potasio dependientes de voltaje¹. Los niveles terapéuticos se logran en un rango entre 50 y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El uso crónico de este medicamento se encuentra relacionado con alteraciones hematológicas, hepáticas, endocrinas y cambios morfológicos en los capilares cerebrales y de las células glía, las cuales se registran con valores superiores a 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

El ácido valproico produce supresión de la médula ósea, comprometiendo la producción de células rojas y de plaquetas, y disminuye la agregación plaquetaria al prolongar los tiempos de sangría, debido a un efecto tóxico sobre las células precursoras del tejido hematopoyético, el cual se demuestra con valores mayores de 120 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ⁵. La trombocitopenia es uno de los hallazgos más frecuentes, con una incidencia del 5 al 60% secundaria a una disminución de la producción plaquetaria o al aumento de su consumo por la presencia de anticuerpos tipo IgM inducidos por este anticonvulsivante⁵⁻⁷. Szupera et al. demostraron que el mecanismo de la disminución de la agregación plaquetaria se debe al compromiso de las ciclooxigenasas y el ácido araquidónico en una acción similar a la de los antiinflamatorios no esteroideos con la disminución del tromboxano A₂⁸. Sin embargo, varios estudios indican que esta trombocitopenia no es clínicamente significativa, dado que la trombocitopenia con trombopatía es evidente con un recuento < 50.000 ^{5,6}. Existen reportes de casos de pacientes con sangrado severo y ácido valproico; Tetzlaff publicó en 1991 el caso de un niño de 12 años con parálisis cerebral y epilepsia refractaria en tratamiento con ácido valproico, fenitoína y fenobarbital, llevado a tratamiento quirúrgico de contracturas musculares en los miembros inferiores con un recuento plaquetario de 150.000 y tiempos de coagulación normales, quien en el transoperatorio presentó un sangrado de 600 ml para una cirugía menor sin compromiso óseo, lo que sugiere una posible etiología plaquetaria atribuida al ácido valproico⁹. Así mismo, Sleiman et al. publicaron en el 2000 un caso de una paciente de 30 años con retardo mental con hemorragia pulmonar fatal inducida por trombocitopenia secundaria a monoterapia con ácido valproico, con un recuento plaquetario de 15.000 y niveles séricos de ácido valproico de 124 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹⁰.

Tabla 1 – Pacientes con alto riesgo de sangrado con uso crónico de ácido valproico

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niños y adolescentes (<8 años) |
| Enfermedad neuromuscular |
| Parálisis cerebral |
| Epilepsia refractaria en tratamiento con múltiples anticonvulsivantes, incluido el ácido valproico |
| Adultos con enfermedad psiquiátrica (en especial TAB) en tratamiento con ácido valproico |
| Enfermedad de Von Willebrand o hipofibrinogenemia primaria |
| Pacientes con las anteriores características llevados a cirugía de ortopedia, neurocirugía o cirugía mayor |

Fuente: creación propia.

Entre otras alteraciones de la cascada de la coagulación se encuentran la reducción del fibrinógeno por alteración en la síntesis hepática, la disminución de los factores dependientes de la vitamina K por inhibición sobre la gamma-carboxilación de los residuos del ácido glutámico y de la epóxido reductasa, la disminución del factor XIII y la disminución del factor Von Willebrand^{1,2,5,6,11}. Existen recomendaciones que sugieren el tratamiento con concentrado de factor VIII derivado del plasma, porque el uso de la desmopresina se ha asociado con aumento de las convulsiones e hiponatremia^{6,12,13}.

Existen estudios retrospectivos que demuestran que el uso de ácido valproico produce mayor sangrado en cirugías ortopédicas y neurológicas. En 2011, Manohar et al. evaluaron a 84 niños en tratamiento con ácido valproico que requirieron tratamiento quirúrgico de epilepsia refractaria, encontrando que en el posoperatorio el 28% de los pacientes tenían parámetros sanguíneos anormales y el 4,7% presentaban tiempos de protrombina y tiempos de tromboplastina activados en un rango mayor a 1,5 veces el rango de referencia, lo que determina que existe un riesgo potencial de sangrado³. Así mismo, Carney y Minter revisaron en 2005 las historias clínicas de 29 niños con parálisis cerebral en tratamiento con ácido valproico llevados a osteotomía bilateral de fémur, encontrando que 6 de ellos (21%) presentaban disminución del recuento plaquetario <200.000 y aumento de la necesidad de transfusión con una pérdida sanguínea mayor (>30 cc/kg)¹⁴.

La controversia de esta discusión radica en 2 estudios, publicados en 1996 y 1997, que demuestran que las alteraciones hematológicas no tienen relevancia clínica. En 1997 Anderson et al. publicaron un estudio de 313 pacientes llevados a cirugía cortical para el tratamiento de epilepsia refractaria, encontrando ausencia de complicaciones sanguíneas en los pacientes que recibían ácido valproico aunque existiera una disminución de glóbulos rojos, del hematocrito y de la hemoglobina, del fibrinógeno y del recuento plaquetario¹⁵. Igualmente, Ward et al. presentaron en 1996 un estudio de 87 pacientes llevados a cirugía de epilepsia en quienes no encontraron una diferencia significativa en las pérdidas sanguíneas estimadas, en el recuento de glóbulos rojos o en la incidencia de transfusión¹⁶.

Con la evidencia descrita y en el contexto de nuestra paciente, el uso crónico de ácido valproico podría ser el responsable del desenlace y la respuesta favorable al tratamiento con desmopresina al elevar los niveles plasmáticos de factor VIII y factor Von Willebrand y de esta manera disminuir

el sangrado, teniendo en cuenta que la desmopresina no tiene efecto en el recuento plaquetario ni en la agregación plaquetaria, pero sí puede aumentar la adhesión de las plaquetas a las paredes vasculares; sin embargo, es difícil establecer una causa directa responsable del sangrado perioperatorio en esta paciente¹⁷.

Conclusión

Hasta el momento no existen estudios que establezcan una relación directa entre el ácido valproico y el riesgo de sangrado perioperatorio. Teniendo en cuenta que existe una asociación potencial de mayor sangrado en cierto grupo de pacientes (tabla 1), estos pueden continuar recibiendo ácido valproico a menos de que exista una anomalía evidente en el perfil hematológico preoperatorio.

Financiación

Recursos propios de los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010;1-18.
2. Koenig S, Gerstner T, Keller A, Teich M, Longin E, Dempfle CE. High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19:375-82.
3. Manohar C, Avitsian R, Lozano S, Gonzalez-Martinez J, Cata JP. The effect of antiepileptic drugs on coagulation and bleeding in the perioperative period of epilepsy surgery: The Cleveland Clinic experience. *J Clin Neurosci.* 2011;18:1180-4.
4. Vasudev K, Keown P, Gibb I, McAllister-Williams RH. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:282-5.
5. Köse G, Arhan E, Unal B, Ozaydin E, Guven A, Sayli TR. Valproate-associated coagulopathies in children during short-term treatment. *J Child Neurol.* 2009;24:1493-8.
6. Gerstner T, Teich M, Bell N, Longin E, Dempfle CE, Brand J, et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia.* 2006;47:1136-43.
7. Verrotti A, Greco R, Matera V, Altobelli E, Morgese G, Chiarelli F. Platelet count and function in children receiving sodium valproate. *Pediatr Neurol.* 1999;21:611-4.
8. Szupera Z, Mezei Z, Kis B, Gecse A, Vécsei L, Telegdy G. The effects of valproate on the arachidonic acid metabolism of rat brain microvessels and of platelets. *Eur J Pharmacol.* 2000;387:205-10.
9. Tetzlaff JE. Intraoperative defect in haemostasis in a child receiving valproic acid. *Can J Anaesth.* 1991;38:222-4.
10. Sleiman C, Raffy O, Roué C, Mal H. Fatal pulmonary hemorrhage during high-dose valproate monotherapy. *Chest.* 2000;117:613.

11. Pohlmann-Eden B, Peters CN, Wennberg R, Dempfle CE. Valproate induces reversible factor XIII deficiency with risk of perioperative bleeding. *Acta Neurol Scand.* 2003;108:142-5.
12. Eberl W, Budde U, Bentele K, Christen HJ, Knapp R, Mey A, et al. Acquired von Willebrand syndrome as side effect of valproic acid therapy in children is rare. *Hamostaseologie.* 2009;29:137-42.
13. Kaufmann JE, Visher UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effect of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost.* 2003;1:682-9.
14. Carney BT, Minter CL. Is operative blood loss associated with valproic acid? Analysis of bilateral femoral osteotomy in children with total involvement cerebral palsy. *J Pediatr Orthop.* 2005;25:283-5.
15. Anderson GD, Lin YX, Berge C, Ojemann GA. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. *J Neurosurg.* 1997;87:252-6.
16. Ward MM, Barbaro NM, Laxer KD, Rampil IJ. Preoperative valproate administration does not increase blood loss during temporal lobectomy. *Epilepsia.* 1996;37:98-101.
17. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Hemophilia.* 2000;6 Suppl. 1:60-7.