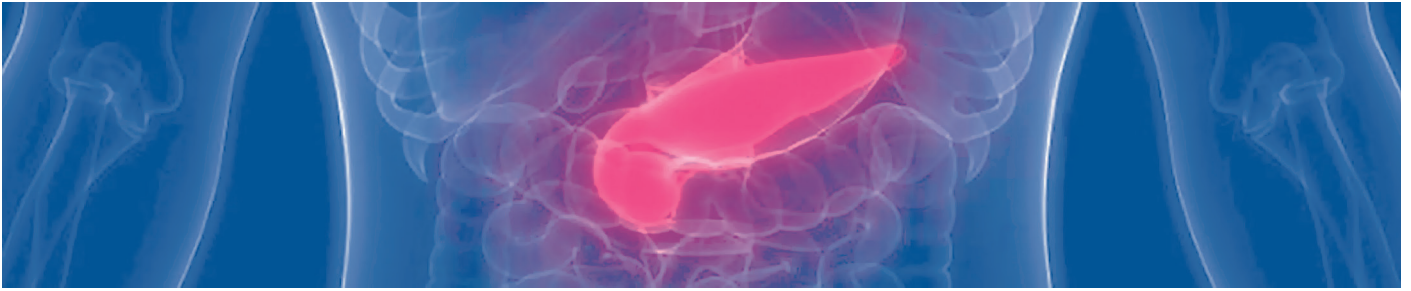


Reporte de Caso



Pancreatitis en niña con tratamiento anticonvulsivante

Anticonvulsant treatment of pancreatitis over a child girl

Dr. Augusto A. Álvarez T. ^{1A}; Dra. María A. Álvarez S. ^{2B};

Dra. Ximena Cárdenas L. ^{3C}; Dra. Gabriela Romo R. ^{4D}

¹ Especialista en Pediatría del Hospital Clínica San Agustín. Loja, Ecuador

² Especialista en Neonatología Tratante del Hospital Regional Isidro Ayora. Loja, Ecuador

³ Especialista en Neurología del Hospital Clínica San Agustín. Loja, Ecuador

⁴ Especialista en Gastroenterología del Hospital Clínica San Agustín. Loja, Ecuador

Fecha recepción: 06-11-2024

Fecha aceptación: 13-01-2025

Fecha publicación: 28-01-2025

RESUMEN

En la población pediátrica, el diagnóstico de pancreatitis es poco común. Se ha establecido una frecuencia de alrededor de 10 casos en 100 000 niños/año. La etiología biliar es la causa predominante, sin embargo, un porcentaje no menos importante (13%) se relaciona con medicamentos, y de estos, el ácido valproico (AVP) es la principal causa de pancreatitis en edad pediátrica. Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino, de 6 años 10 meses, con crisis de ausencia y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en tratamiento con anticonvulsivantes, que ingresa por dolor abdominal intenso. Durante manejo se establece diagnóstico de pancreatitis. Se realiza tratamiento clínico, suspensión de medicación, con lo que se logra controlar el problema.

PALABRAS CLAVE:

Pancreatitis, ácido valproico, efecto colateral.

ABSTRACT

In the pediatric population the diagnosis of pancreatitis is uncommon. A frequency of around 10 cases in 100 000 children/year has been established. Biliary etiology is the predominant cause, however, a no less important percentage (13%) is related to drugs and of these, Valproic Acid (VA) is the main cause of pancreatitis in pediatric age. We present the case of a female patient, 6 years 10 months old, with Absence Seizure and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), in treatment with anticonvulsants; who was admitted for severe abdominal pain. During management a diagnosis of Pancreatitis was established. Clinical treatment is performed, suspension of medication, which achieves control of the problem.

KEYWORDS:

Pancreatitis, valproic acid, adverse reaction.

A E-mail: anibalfranc1949@gmail.com

 ORCID iD: 0000-0002-1362-6737

B  ORCID iD: 0009-0001-9001-1461

C  ORCID iD: 0009-0000-4886-4885

D  ORCID iD: 0009-0004-8078-1069

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda en niños es muy rara; sin embargo, en los últimos años se reportan casos con más frecuencia. Así, la incidencia establecida en la actualidad se encuentra en 13.2 casos por 100.000 niños cada año. Por supuesto, la principal causa está relacionada con vías biliares, pero igualmente las enfermedades sistémicas y los medicamentos son otras causas importantes del problema ^(1,2,3,4,5).

Los medicamentos relacionados con la producción de pancreatitis en niños son L-Asparinas, prednisona y ácido valproico ^(1,2,3).

El ácido valproico pertenece al grupo de los anticonvulsivantes, medicamentos que tienen algunas indicaciones: manejo de convulsiones, estabilizadores de estados de ánimo, coadyuvantes en el tratamiento del dolor neuropático y dependencias; en consecuencia, su uso es muy frecuente ^(6,7,8). Asimismo, son altas las posibilidades de intoxicaciones, como lo demuestran datos en los Estados Unidos, donde la incidencia es del 3 al 8.2% de los tratamientos con anticonvulsivantes; los principales involucrados son la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico ⁽⁸⁾.

La dosis del ácido valproico -que es un ácido carboxílico- tiene un rango desde los 15 mg/kg, hasta 60 mg/kg. La concentración terapéutica (50 a 150 mcg/mL) alcanza su pico entre una y cuatro horas, su volumen de distribución es de 0.2L/kg, y su unión a proteínas está entre el 80 y el 90%, aunque es menor en grupos especiales: niños, neonatos, ancianos, en disfunción renal o hepática y en casos de sobredosis ^(6,7). El riesgo de hepatotoxicidad es muy importante en niños menores de dos años. Un dato a tenerse en cuenta es la vida media del ácido valproico, que varía notoriamente de acuerdo a la edad; así, en neonatos es de 60 horas, en niños 3.5 a 20 horas, en adultos de 9 a 19 horas ^(6,7).

Por otra parte, se mencionan como efectos adversos del ácido valproico los siguientes: alopecia, temblores, trombocitopenia, trastornos gastrointestinales, hiperamonemia, alteraciones hepáticas y pancreáticas. De igual forma, se ha reportado un síndrome igual al de Reye, con fiebre, encefalopatía e hiperamonemia ^(6,7). La lesión en páncreas se determina por efecto tóxico, dependiente de radicales libres y por depleción de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa); por supuesto, la probabilidad de afectación va a depender de la susceptibilidad individual ^(8,9,10,11).

La presentación de un caso de nuestra práctica profesional, correspondiente a una niña de 6 años 10 meses con pancreatitis, tiene dos objetivos: el primero, concientizar la necesidad de realizar la prescripción de medicamentos considerando cuidadosamente el riesgo-beneficio de su uso. El segundo, tener presente la posibilidad de sintomatología -poco frecuente- pero de nítida importancia en el manejo de pacientes con anticonvulsivantes. Es recomendable el control de niveles séricos en este tipo de medicamentos.

CASO CLÍNICO

Niña de 6 años 10 meses, con antecedentes de crisis de ausencia y TDAH, en tratamiento con ácido valproico 1000mg (30mg/kg), metilfenidato 18 mg QD y fexofenadina, penicilina benzatínica por cuadro respiratorio previo; que acude al servicio de Emergencia por dolor abdominal intenso. En forma inicial se maneja con hidratación parenteral, ondansetrón, paracetamol. La evolución es aparentemente adecuada en las primeras horas, pero luego se agudiza el dolor, la exploración de la paciente es difícil por su condición.

La valoración de resultados de exámenes de laboratorio y de imagen exige modificación de tratamiento con ingreso de la paciente a hospitalización y las solicitudes de interconsultas requeridas.

Lo que aparentemente era un dolor abdominal relacionado con una posible infección intestinal, se torna en un cuadro de manejo difícil. Los estudios complementarios muestran leucocitosis con desviación a la izquierda, datos de transaminasas, lipasa y amilasa elevados. Es llamativo e inquietante el valor bajo de plaquetas, comprobado por laboratorio en dos muestras. La ecosonografía abdominal estableció alteraciones a nivel de páncreas y líquido libre en cavidad. Se establece diagnóstico de pancreatitis.

La valoración de Neurología establece que el TDA y el EEG (electroencefalograma) patológico, tipo onda lenta de alto voltaje primariamente generalizado, habían determinado el uso del anticonvulsivo. El ácido valproico con seguridad estaba involucrado en la hepatopatía medicamentosa y pancreatitis, y era perentorio discontinuarlo. Se recomienda reiniciar terapia anticonvulsivante con carbamazepina.

La valoración de Gastroenterología establece el diagnóstico de pancreatitis sin criterios de gravedad; se planifica ayuno por 48 horas.

Luego de suspender la medicación, al día siguiente, la niña está tranquila, comunicativa, colaboradora, lo que nos orienta a pensar que la suma de los efectos adversos de los medicamentos estaba afectándola. El dolor abdominal cede progresivamente y cuando se le reinicia alimentación oral con dieta líquida la tolera adecuadamente.

Examen de sangre:

Leucocitos: 12590 mm³

Neutrófilos: 82%

Linfocitos 11.8%

Monocitos: 5.5%

Eritrocitos: 5´120 mm³

Hemoglobina: 14.4 g/dL

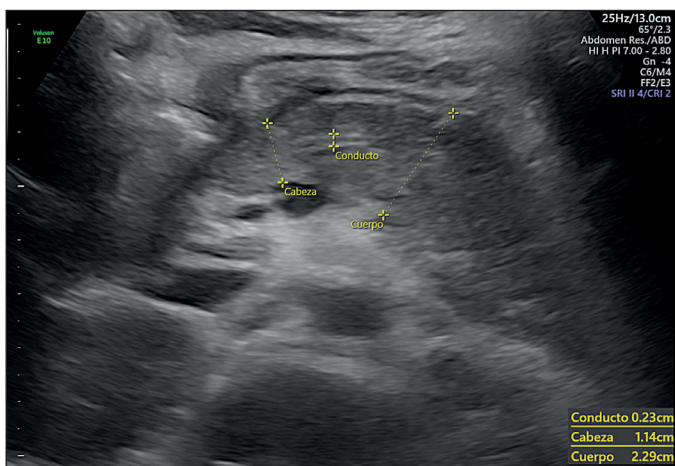
Hematocrito 41.9%

Plaquetas 71000 mm³ (confirmado en 2 muestras de sangre)

Urea: 32mg/dL

Creatinina: 0.45mg/dL

STGO(AST): 120 U/L / TSGO:95U/L
Gamma GT 17 U/L
Bilirrubina total: 0.26mg/dL
Bilirrubina directa: 0.17 mg/dL
Bilirrubina indirecta: 0.09 mg/dL
Fosfata alcalina: 249 U/L
Amilasa en suero: 354 U/L
Lipasa en suero: 516 U/L
PCR: 38.8mg/L
Electrolitos en suero:
Sodio 137 mol/L
Potasio: 3.5 mol/L
Calcio iónico: 1.18 mol/L
Panel de enfermedades infecciosas: Negativo
Examen de orina:
Densidad 1015
Proteínas: vestigios
Cuerpos cetónicos: ++
Estudio de imagen: Ultrasonido abdominal superior



Hallazgos: glándula pancreática impresión de ecogenicidad heterogénea, mide 11 mm a nivel de segmento cefálico y 22 mm a nivel de segmento corporal; conducto pancreático de aspecto dilatado, con 2.3 mm de diámetro. El bazo mide 83 x 34 x 83 mm, con un volumen de aprox. 125.6 cm³. Presencia de moderada cantidad de líquido libre a nivel de espacios de Morrison, esplenorenal, correderas parietocólicas derecha e izquierda, así como fondo de saco de Douglas.

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA: 1. Cambios de ecogenicidad y volumen del parénquima pancreático, en probable relación con proceso inflamatorio agudo. 2. Líquido libre en cavidad abdominal en moderada cuantía. 3. Resto de órganos explorados de la cavidad abdominal sonográficamente dentro de la normalidad.

DISCUSIÓN

El ácido valproico, o sus sales sódica y magnésica, es un anti-convulsivante con una amplia actividad antiepiléptica. Su estructura química es única y no se relaciona con otros anticonvulsivos. Se lo usa, además, en el manejo de migraña, como estabilizador del estado de ánimo y, recientemente, en atrofia muscular espinal y demencia inducida por VIH. Sus propiedades parecen relacionarse con aumento de los niveles cerebrales del aminoácido inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA), inhibiendo las enzimas encargadas de su catabolismo ^(6,7).

Su descubrimiento (1962), estudio y aprobación por la FDA (1978), así como su comercialización y uso son relativamente recientes ⁽⁷⁾.

El valproato (sódico o magnésico), como también se conoce al ácido valproico, se utiliza en dosis de 15mg/kg hasta 60mg/kg; sus concentraciones plasmáticas terapéuticas fluctúan entre 50 y 150 µg/ml (300 a 352µmol/l) ^(6,7).

La fisiopatología de la pancreatitis tiene difícil explicación, se desconoce cuál es el mecanismo que inicia la secuencia de reacciones enzimáticas que llevan a un proceso de autodigestión; al parecer, existe una activación precoz de las proenzimas (zimógenos) que a su vez activan las enzimas digestivas dentro del páncreas. En el caso del ácido valproico, se produce por acción directa de radicales libres en el tejido pancreático, depleción de superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa ⁽⁸⁾.

Luego de que, en la década de los setenta (Batalden *et al.*) se describió la relación entre la administración de ácido valproico y la pancreatitis, han sido varias las series divulgadas en las cuales se concreta esta posibilidad ^(10,11). Entre ellas tenemos: Gerstenr T. *et al.* Pancreatitis inducida por ácido valproico: 16 nuevos casos y revisión de la literatura, publicada en enero del 2007; en la misma, se establece como conclusión que, un efecto secundario grave como es la pancreatitis, en la terapia con ácido valproico, está subnotificada. Cofini M. *et al.* Pancreatitis aguda inducida por ácido valproico en edad pediátrica: serie de casos y revisión de la literatura, publicada en agosto del 2015, en la que se reportan 4 casos de pancreatitis inducida por ácido valproico.

Es importante la información que señala que, el riesgo de pancreatitis aparentemente no tiene relación, con las dosis utilizadas ni el tiempo de administración ^(10,11).

La enseñanza principal del caso expuesto, alude a la cuidadosa manera de enfrentar los casos de niños con dolor abdominal, que tienen como antecedente patología por la que ha sido necesario el tratamiento con ácido valproico.

CONCLUSIONES

El ácido valproico es un medicamento utilizado por varias décadas como anticonvulsivo, manejo de la migraña y de trastornos bipolares, con aprobación de la FDA y otros entes que controlan el uso de medicamentos.

Considerando sus particulares propiedades y efectos secundarios, debe usarse midiendo cuidadosamente el riesgo-beneficio. Los efectos adversos comunes del ácido valproico son en general benignos, pero pueden presentarse otros, menos comunes y más graves, entre ellos la pancreatitis. No es aconsejable el reinicio de la administración de ácido valproico, luego de un episodio de pancreatitis, por la posibilidad de que se reactive el proceso.

El tratamiento con ácido valproico debe vigilarse en forma propia con controles periódicos tanto clínicos como de laboratorio.

En razón de que la prescripción del ácido valproico se realiza en niños con alteraciones neurológicas, en los cuales en muchas ocasiones la exploración es difícil, se debe tener en cuenta la posibilidad de pancreatitis. En estos niños, el dolor abdominal, la náusea y el vómito son síntomas clásicos, pero igualmente debe considerarse la posibilidad de manifestaciones atípicas.

REFERENCIAS

1. Jordan Nicolle, Gastroenterología, Pancreatitis. Manual Harriet Lane de pediatría. Pag. 340-344. 18ª. Edición. 2010. Editorial Elsevier. Barcelona. España.
2. Alemán Vivian, González Diana, Rivera Juan. Pancreatitis aguda. Bases de pediatría crítica. Pag. 248-252. 6ta. Edición. 2022. Imprenta Noción. Quito. Ecuador.
3. Uc A, Fishman DS. Pancreatic Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Jun;64(3):685-706
4. Espín Jaime B., Martínez Rodríguez A., Pancreatitis aguda y crónica. Cruz. Tratado de pediatría. Pag. 1477-1482. 11ª Edición. 2014. Editorial Médica Panamericana S.A. Madrid. España.
5. Werlin Steven L., Páncreas exocrino, Pancreatitis. Nelson. Tratado de Pediatría. Pag. 1300-1303. 17ª Edición. 2004. Editorial Elsevier. Barcelona. España.
6. NIH Biblioteca Nacional de Medicina. MedlinePlus. Ácido valproico. 2019.
7. Academia Española de Pediatría. Comité de Medicamentos. Ácido Valproico. Pag. 1-6. 2021.
8. Batalden PB, Van Dyne BJ, Cloyd J. Pancreatitis associated with-valproic acid therapy. *Pediatrics*. 1979;64:520-22.
9. Steven L. et al. Espectro de la pancreatitis ocasionada por el ácido valproico. *Pediatrics* (Ed. española). 2006;62(4):674-677.
10. Torres Salinas, Carlos; Salazar Aguilar, Rosa; Arce Recuay, Katia. Ácido valproico, una causa infrecuente de pancreatitis aguda en pediatría: Reporte de un caso. *Pediatr. Panamá*; 47(2): 29-33, agosto-septiembre 2018.
11. Baena Gallego, F., Berrouet Mejía, M. C. (2023). Pancreatitis inducida por ácido valproico: reporte de caso. *Medicina UPB*, 42(1), 96-99. <https://doi.org/10.18566/medupb.v42n1.a12>

INFORMACIÓN ADICIONAL

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Como citar el presente artículo:

Álvarez A, Álvarez M, Cárdenas X, Romo G. Pancreatitis en niña con tratamiento anticonvulsivante. Reporte de caso. *Indexia*. Abril 2025.