

ÁCIDO VALPROICO o Valproato sódico

Eugenia García Mouriz. Servicio de Urgencias Generales del CHN y Miguel Ángel Pinillos
INTRODUCCIÓN

Antiepiléptico potenciador del GABA, aunque también tiene efecto sobre canales de Na y K de las membranas neuronales (1). Se utiliza, además de en la epilepsia, en el trastorno bipolar, fobia social, dolor neuropático y en la profilaxis de la migraña. Aunque la mayoría de las intoxicaciones son benignas, se han descrito casos mortales.

Tiene una absorción rápida vía oral, el pico sérico se alcanza en 1-4 h, y un metabolismo fundamentalmente hepático, con metabolitos activos que pueden ser responsables en parte de la toxicidad prolongada. Tiene una semivida de eliminación muy larga (hasta 30 h).

Dosis terapéuticas: 300-2400 mg/ día. Las dosis tóxicas algunos autores las sitúan en 30 mg/kg, cercanas a las dosis terapéuticas (1,2), mientras que otros en 200 mg/kg (3)

Niveles plasmáticos terapéuticos: 50-100 mg/l.

Niveles >100-120mg/l son tóxicos, potencialmente graves si >450mg/l, y muy graves por encima de 850 mg/l aunque no hay buena correlación con la clínica. Uno de los motivos de esta discordancia puede ser los metabolitos tóxicos activos que no se detectan y otro la hiperamonemia que se produce en algunas ocasiones, mediada por la disfunción del ciclo de la urea por la supresión de la enzima NAGS (4).

Las intoxicaciones leves cursan con náuseas y vómitos, sedación, letargia, ataxia, miosis, y a veces taquicardia, hipotensión; hay posibilidad de convulsiones.

Las intoxicaciones más graves pueden producir agitación, coma, depresión respiratoria, estatus epiléptico. A veces aparece, generalmente a las 48-72 h de la ingesta, edema cerebral, en cuya génesis parecen intervenir los metabolitos tóxicos y, sobre todo, la hiperamonemia. Puede ser causa de muerte.

A nivel cardiovascular puede haber hipotensión, a veces refractaria. Asimismo, fiebre, pero también hipotermia. A nivel digestivo se han descrito pancreatitis y hepatotoxicidad. A nivel metabólico hipernatremia, hipocalcemia, acidosis láctica, hipocarnitinemia e hiperamonemia. A partir del 3º-5º día puede haber leucopenia y trombopenia transitorias por toxicidad en la médula ósea.

La acidosis láctica es dato de mal pronóstico.

TRATAMIENTO:

- Cuidado de apoyo:

- Manejo de la toxicidad moderada: Cuidado sintomático y de apoyo en todos los pacientes. Monitorizar la progresión de la sedación. Repita los niveles de ácido valproico cada 4 a 6 horas.
- Manejo de la toxicidad grave:
 - Reanimación, cuidados sintomáticos y de apoyo en todos los pacientes.
 - Intubación temprana en pacientes con niveles de conciencia en declive inestabilidad hemodinámica o toxicidad multiorgánica.
 - Hipotensión: Tratar con fluidos intravenosos, si no hay respuesta, iniciar vasopresores.

- Descontaminación digestiva:

- La emesis inducida por el Ipecacuana NO se recomienda en el entorno prehospitalario debido a la posibilidad de aspiración.
- El Carbón Activado (CA) es muy eficaz, puede alargarse pasadas las 2h si la dosis ingerida es alta o comprimidos con recubierta entérica, después de una ingestión significativa, si el paciente está despierto y puede proteger sus vías respiratorias, o si las vías respiratorias están protegidas.
 - CA multidosis (2 dosis o más), en ingestas mayores de 30 mg/Kg, cuando los niveles en sangre van aumentando y la función gastrointestinal esté intacta, con antieméticos si precisa. (Nota: los pacientes con toxicidad grave a menudo tienen una motilidad gastrointestinal deprimida y pueden no tolerar el carbón activado en dosis múltiples).

- Fármacos:

- La Naloxona se ha utilizado para revertir la depresión y el coma inducidos por el ácido valproico, con éxito variable.
- Antídoto: L-CARNITINA: Medicamento huérfano aprobado por la FDA para el tratamiento de la deficiencia de L-carnitina secundaria a la toxicidad del ácido valproico. Parece ser eficaz para aumentar la supervivencia en pacientes con hepatotoxicidad y encefalopatía inducida por el valproato después de la administración terapéutica.
 - Indicación: Pacientes con coma, hiperamonemia, hepatotoxicidad o concentración sérica de valproato superior a 450 µg/mL.
 - Dosis iv 100 mg/kg durante 30 minutos (máximo: 6 g), seguido de 15 mg/kg IV cada 4 horas hasta la mejoría clínica (4,5).
- Recientemente se ha publicado la buena evolución de una serie corta de casos de pacientes con intoxicación por valproico e hiperamonemia tratados con L-arginina, la cual ayuda a restaurar la función de la enzima NAGS, dañada en estas intoxicaciones, y disminuyendo los niveles de amonio (6).
 - La hemodiálisis y la hemoperfusión se reservan para la toxicidad grave con fracaso de la mejoría o el deterioro a pesar del tratamiento de apoyo, especialmente con la perturbación metabólica grave concomitante, y/o una concentración de ácido valproico sérico superior de 900 a 1000 µg/ml. Debido a que la unión de las proteínas se satura a una alta concentración sérica (lo que da lugar a mayores concentraciones de valproato libre) la hemodiálisis parece ser útil en caso de sobredosis grave (3,4).
 - Disposición del paciente (5):
 - Criterios de alta: Los pacientes asintomáticos con ingestión no intencional de menos de 50 mg/kg pueden ser observados en casa.
 - Ingreso en observación: Los pacientes sintomáticos, los que han ingerido deliberadamente y los que han ingerido involuntariamente 50 mg/kg o más deben ser remitidos a un centro médico para su evaluación y tratamiento. Obtener concentraciones de valproato en serie cada 2 ó 3 horas. Los pacientes deben ser observados hasta que las concentraciones de valproato disminuyan claramente en al menos dos mediciones secuenciales y los síntomas se hayan resuelto.
 - LIBERACIÓN INMEDIATA: Los pacientes deben ser observados por un mínimo de 6 horas después de la ingestión de valproato de liberación inmediata.
 - LIBERACIÓN PROLONGADA: Vigilar a los pacientes durante un mínimo de 12 horas después de las preparaciones de liberación prolongada y deben ser admitidos si se desarrollan síntomas.
 - CRITERIOS DE ADMISIÓN: Pacientes con concentraciones de valproato en aumento y aquellos que desarrollan depresión del SNC u otra evidencia clínica o de laboratorio de toxicidad deben ser admitidos. Los pacientes con estado mental alterado persistente, signos vitales anormales, acidosis, compromiso renal o hepático deben ser admitidos en el centro de cuidados intensivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munné P, Saenz Bañuelos JJ, Izura JJ, Burillo Putze G, Nogué S. Intoxicación medicamentosa aguda (II). Analgésicos y anticonvulsivantes. An Sanit Navarra. 2003; 26 Supl 1:65-97.
2. Sanchez Marcos C y Nogué Xarau S. Ácido valproico. En Toxicología Clínica. Nogué S. Ed Elsevier 2019: 357.

3. Ghannoum M, Laliberté M, Nolin T, Macyier R, LavergneV, Hoffman R, Gosselin S. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from de EXTRIP workgroup. *Clinical Toxicology* 2015, 53, 454-465.
4. <https://www.extrip-workgroup.org/valproic-acid>
5. https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/6271BB/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/157BEB/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument
6. Schrettl V, Felgenhauer N, Rabe C, Malkanthi F, Eyer F. L-arginine in the treatment of valproate overdose-five clinical cases. *Clinical toxicology* 2017, 55; 4: 260-266.