



CASOS CLÍNICOS

Tratamiento con hemoperfusión de la intoxicación aguda por ácido valproico

R. Peces*, E. J. Fernández*, R. J. Sánchez*, C. Peces**, A. Montero* y R. Selgas*

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. **Área de Tecnología del SESCAM. Universidad de Castilla-La Mancha. Ciudad Real. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica.

RESUMEN

La intoxicación aguda por ácido valproico en los intentos autolíticos es un problema clínico relativamente común que puede dar lugar a coma, depresión respiratoria, pancitopenia, inestabilidad hemodinámica y muerte. El fármaco tiene un peso molecular relativamente bajo, un volumen de distribución pequeño y una unión a las proteínas que es saturable. Estas características farmacocinéticas lo hacen potencialmente accesible para su eliminación extracorpórea (hemodiálisis, hemoperfusión o hemofiltración) en caso de sobredosis, pero la experiencia publicada es escasa. Se presenta un caso de intoxicación aguda por ácido valproico, asociado a la ingesta de etanol, que fue tratado exitosamente con medidas de soporte general, lavado gástrico y una única sesión de hemoperfusión con carbón activado. Esta técnica produjo una extracción considerable del fármaco con descenso rápido de sus niveles, acelerando su aclaramiento corporal natural y llegando en 14 horas al rango terapéutico. Asimismo, rápidamente desaparecieron los signos clínicos de intoxicación. Basados en la experiencia con esta paciente y en la revisión de otros casos publicados, en la intoxicación aguda por ácido valproico debe considerarse de elección el tratamiento precoz con hemoperfusión.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Hemoperfusión. Intento de suicidio. Intoxicación por ácido valproico.**

HEMOPERFUSION IN THE TREATMENT OF ACUTE VALPROIC ACID INTOXICATION

SUMMARY

Valproic acid is increasingly used in the treatment of epilepsy, and also prescribed for bipolar affective disorders, schizoaffective disorders, schizophrenia and migraine prophylaxis. Valproic acid intoxication with suicide attempt is a relatively common clinical problem that can result in coma, respiratory depression, pancytopenia, he-

Correspondencia: Dr. R. Peces
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: cpeces@varnet.com

modynamic instability and death. The drug's relatively low molecular weight, small volume of distribution and saturable protein-binding render it potentially amenable to extracorporeal removal (hemodialysis, hemoperfusion or hemofiltration), but published experience is scarce. We describe a case report involving valproic acid intoxication with ingestion of ethanol, who was successfully treated with charcoal hemoperfusion. With this treatment the half-life of valproic acid was reduced with rapid lowering of valproic acid levels and clinical improvement. Based on our experience in this patient and a review of previously reported cases, charcoal hemoperfusion should be considered for serious valproic acid intoxication because free as well as bound drug fractions are eliminated via this technique.

Key words: **Hemodialysis. Hemoperfusion. Valproic acid intoxication. Suicide attempt.**

INTRODUCCIÓN

El ácido valproico se utiliza en el tratamiento de los trastornos bipolares, en la epilepsia, en la esquizofrenia y en la profilaxis de la migraña. La intoxicación por ácido valproico, en los intentos de suicidio, es un problema clínico relativamente común que puede dar lugar a coma, depresión respiratoria, pancitopenia, arritmias, inestabilidad hemodinámica y muerte¹⁻⁴. Otra complicación es la hipocalcemia, que puede producirse cuando el calcio se une a los metabolitos aniónicos del ácido valproico¹. El peso molecular relativamente bajo, el pequeño volumen de distribución y la fijación a las proteínas que es saturable, lo hacen potencialmente accesible para su eliminación extracorpórea (hemodiálisis, hemoperfusión o hemofiltración), pero la experiencia publicada es escasa¹⁻¹⁸. En este artículo se describe una paciente con intoxicación aguda por ácido valproico, asociado a la ingesta de etanol, que fue tratada con éxito con hemoperfusión. Este caso sirve para ilustrar que la hemoperfusión precoz con carbón activado resulta efectiva para disminuir con rapidez los niveles de ácido valproico en casos de intoxicación aguda en los que esté indicado el empleo de técnicas extracorpóreas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 22 años diagnosticada de trastorno de la personalidad y epilepsia cuyo tratamiento de base consistía en ácido valproico 1.900 mg/día, mirtazapina 30 mg/día, venlafaxina retard 300 mg/día, flurazepam 30 mg/día, zaleplón 10 mg/día y clorazepato dipotásico 10 mg/día. El nivel de ácido valproico en el plasma nueve días antes del ingreso actual fue de 40 µg/ml (niveles terapéuticos 50-100 µg/ml). La paciente ingresó por intento de suicidio tras ingerir 50 com-

primidos de 500 mg de ácido valproico, 2 cápsulas de 10 mg de zaleplón y 700 ml de licor Baileys (17% de etanol). Cuando llegó a urgencias habían pasado unas dos horas, aproximadamente, desde la ingesta de los fármacos. La paciente estaba consciente con un Glasgow 8, pupilas midriáticas, con ligera somnolencia y desorientación. Se infundieron 1.000 ml de suero salino isotónico y 1.000 ml de suero glucosado al 5%. La presión arterial fue de 151/88 mmHg, la frecuencia cardíaca de 124 latidos/min y la diuresis de 200 ml/h. Tras varios lavados gástricos primero con suero salino, que dieron salida a restos de los comprimidos, y después con carbón activado, el nivel de ácido valproico en el plasma fue de 335 µg/ml. Otros datos de laboratorio mostraron: Hematocrito 43,5%, hemoglobina 14,5 g/dl, leucocitos 9.000/mm³, plaquetas 313.000/mm³, glucosa 68 mg/dl, urea 16 mg/dl, creatinina 0,6 mg/dl, Na 139 mmol/l, K 4,3 mmol/l, Cl 104 mmol/l, bicarbonato 24 mmol/l, GOT 18 UI/l, GPT 37 UI/l. ECG normal. La paciente fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para ser monitorizada, y dos horas después de su ingreso se inició hemoperfusión utilizando un cartucho de carbón activado (Adsorba 300 C, Gambro, Hechingen, Germany) con un flujo sanguíneo de 150 ml/min. Durante las tres horas que duró la hemoperfusión y tras ella, se mantuvo hemodinámicamente estable y con diuresis de 150-200 ml/h. El nivel de ácido valproico post-hemoperfusión fue de 230 µg/ml. Otros datos de laboratorio mostraron: Hematocrito 42%, hemoglobina 14 g/dl, plaquetas 99.000/mm³, urea 12 mg/dl, creatinina 0,5 mg/dl, Na 139 mmol/l, K 3,9 mmol/l, calcio total 6,3 mg/dl y proteínas totales 5,9 g/dl. Se continuó con la infusión de suero salino isotónico, glucosado al 5% y cloruro cálcico. Catorce horas después el nivel de ácido valproico fue de 62 µg/ml y la paciente fue dada de alta para seguir controles en psiquiatría.

MÉTODOS

Los niveles de ácido valproico en plasma se determinaron mediante un inmunoensayo de polarización fluorescente (Abbott). Se analizaron las muestras obtenidas pre y post-hemoperfusión, así como catorce horas después de finalizado el tratamiento. El rango terapéutico del ácido valproico es de 50 a 100 µg/ml. Para determinar los parámetros farmacocinéticos específicos se utilizaron las concentraciones plasmáticas de ácido valproico pre y post-hemoperfusión, y mediante el empleo de ecuaciones estándar se calcularon la tasa constante de eliminación (K_{el}) y la vida media del ácido valproico ($T_{1/2}$) durante y después de la hemoperfusión:

$K_{el} (h^{-1}) = 1/\text{tiempo} * \ln (C1/C2)$; $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$, donde «tiempo» es el número de horas entre los niveles de ácido valproico «C1» y «C2».

DISCUSIÓN

El ácido valproico tiene un peso molecular de 144 daltons, tras su administración oral se absorbe rápidamente observándose el pico plasmático máximo entre 1-4 horas, se une fuertemente a las proteínas y su volumen de distribución es muy pequeño (0,1-0,5 l/kg), siendo su eliminación fundamentalmente hepática, y también renal de los metabolitos hepáticos. La vida media de eliminación del ácido valproico es de 5 a 20 horas, pero después de una sobredosis puede prolongarse hasta 30 horas¹. En sujetos normales el aclaramiento endógeno de ácido valproico es de 5 a 10 ml/min¹. A niveles terapéuticos el ácido valproico se encuentra fuertemente fijado a las proteínas (90-95%), pero a concentraciones más altas, como sucede en los casos de sobredosis, los sitios de unión llegan a saturarse y se incrementa el ácido valproico libre. Así, a niveles superiores a 300 µg/ml sólo el 35% del fármaco se encuentra unido a las proteínas¹⁹, lo que permite que una mayor fracción del fármaco se encuentre potencialmente accesible para su eliminación renal y extracorpórea.

Los datos disponibles sobre la eliminación del ácido valproico con técnicas extracorpóreas son limitados existiendo algunas publicaciones, la mayoría de casos aislados, que describen el uso de hemodiálisis y/o hemoperfusión en el tratamiento de la sobredosis de ácido valproico¹⁻¹⁸. En un caso en el que no hubo buena respuesta con hemodiafiltración continua veno-venosa (vida media de 16,1 horas), fue tratado con éxito con hemodiálisis de bajo-flujo (vida media de 2,2 horas)⁵. En otro caso con una sobredosis, que fue tratado exitosamente con hemodiálisis de

Tabla I. Farmacocinética del ácido valproico durante y tras la hemoperfusión

Periodo	K (h ⁻¹)	T _{1/2} (horas)
Durante la hemoperfusión	0,125/h	5,5
Tras la hemoperfusión	0,093/h	7,4

K (h₋₁) = tasa de eliminación, T_{1/2} = vida media.

alto-flujo, la vida media del ácido valproico resultó ser de 2,74 horas, comparado con 23,4 horas post-hemodiálisis⁶. En otros casos tratados con hemodiálisis la vida media osciló entre 1,4 y 2,9 horas⁷⁻¹¹, comparado con 22,7 horas post-hemodiálisis¹⁰. En dos casos en los que se utilizó únicamente la hemoperfusión la vida media fue de 1,8 y 3 horas, respectivamente^{12,13}. Ante la eventualidad de que los niveles muy altos de ácido valproico pudieran saturar prematuramente el cartucho de carbón activado, en algunos casos se combinó la hemodiálisis y la hemoperfusión en serie con el objetivo de mejorar la eficacia. En los casos tratados con esta técnica la vida media osciló entre 1,7 y 4,3 horas^{2,3,7,14-16}. Por todo ello, se necesitan estudios adicionales en grupos más amplios de pacientes para validar la eficacia de estas técnicas de depuración.

En nuestra paciente, el poco tiempo transcurrido desde la ingesta de los fármacos (unas 2 horas) permitió la eliminación de una cantidad considerable de los mismos mediante el lavado gastrointestinal y, probablemente también, su adsorción en parte por el carbón activado administrado por la sonda nasogástrica. Con 3 horas de hemoperfusión los niveles plasmáticos de ácido valproico descendieron un 32%, y en las siguientes 14 horas, sólo con diuresis forzada, los niveles llegaron al rango terapéutico sin que se produjera rebote (fig. 1). La vida media esperada del ácido valproico, de alrededor de 30 horas, quedó reducida a 5,5 horas durante la hemoperfusión (tabla I). En esta paciente la vida media del ácido valproico durante la hemoperfusión fue más prolongada que en los casos previamente comunicados^{12,13}. Este hecho pudo estar en relación con la ingesta concomitante de etanol y de otras drogas de metabolismo hepático al interferir en la farmacocinética del ácido valproico. El etanol, además de potenciar sus efectos sobre el sistema nervioso central, retrasa el metabolismo del ácido valproico incrementando la vida media de eliminación^{18,20,21}. Por lo tanto, en este caso la ingesta concomitante de etanol y de otros fármacos metabolizados a nivel hepático por el sistema citocromo P 450 (CYP3A4) pudieron ser responsables de la prolongación de la vida media del ácido valproico. La hemoperfusión produjo una extracción considerable

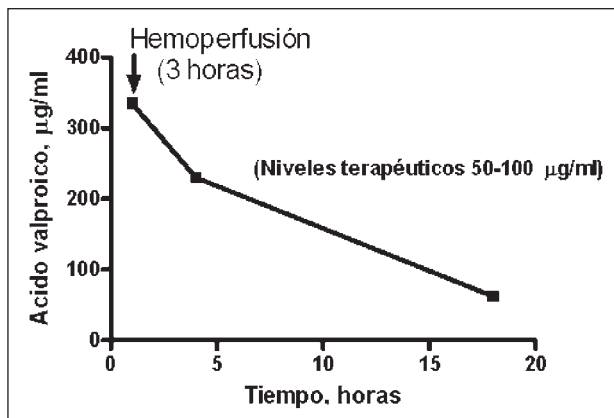


Fig. 1. —Evolución de los niveles de ácido valproico durante el tratamiento.

del ácido valproico circulante y, probablemente también, de una porción de los otros fármacos que estaban retrasando o interfiriendo con su eliminación hepática. Tras la hemoperfusión, cuando sólo contaba la eliminación endógena (hepática y renal), el aclaramiento natural del ácido valproico se vio acelerado, siendo la vida media de eliminación de 7,4 horas. El curso hospitalario únicamente se vio complicado por ligera hipocalcemia y trombocitopenia transitoria consecuencia de la técnica, quedando resuelto el cuadro clínico en menos de 24 horas.

En conclusión, además de las medidas de soporte general, que deben incluir el lavado gástrico con carbón activado y la diuresis forzada que pueden eliminar una cantidad de fármaco libre, la hemoperfusión precoz resulta efectiva para disminuir con rapidez los niveles de ácido valproico en casos de intoxicación aguda en la que esté indicado el empleo de técnicas extracorpóreas.

BIBLIOGRAFÍA

- Burns MJ, Palmer BF: Management of valproic acid intoxication. Version 13.2. UpToDate Inc. Wellesley, USA, 2005.
- Fernández MC, Walter FG, Kloster JC: Hemodialysis and hemoperfusion for treatment of valproic acid and gabapentin poisoning. *Vet Hum Toxicol* 38: 438-442, 1996.
- Franssen EJ, Van Essen GG, Portman AT, De Jong J, Go G, Stegeman CA, Uges DR: Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. *Ther Drug Monit* 21: 289-292, 1999.
- Meyer S, Kuhlmann MK, Peters FT, Limbach HG, Lindinger A: Severe valproic acid intoxication is associated with atrial tachycardia: secondary detoxication by hemoperfusion. *Klin Padiatr* 217: 82-85, 2005.
- Kay TD, Playford HR, Johnson DW: Hemodialysis versus continuous veno-venous hemodiafiltration in the management of severe valproate overdose. *Clin Nephrol* 59: 56-58, 2003.
- Kane SL, Constantiner M, Staubus AE, Meinecke CD, Sedor JR: High-flux hemodialysis without hemoperfusion is effective in acute valproic acid overdose. *Ann Pharmacother* 34: 1146-1151, 2000.
- Singh SM, McCormick BB, Mustata S, Thompson M, Prasad GVR: Extracorporeal management of valproic acid overdose: a large regional experience. *J Nephrol* 17: 43-49, 2004.
- Brubacher JR, Dahghani P, McKnight D: Delayed toxicity following ingestion of enteric-coated divalproex sodium (Epival). *J Emerg Med* 17: 463-467, 1999.
- Johnson LZ, Martínez I, Fernández MC: Successful treatment of valproic acid overdose with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 33: 786-789, 1999.
- Hicks LK, McFarlane PA: Valproic acid overdose and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1483-1486, 2001.
- Dhamidharka VR, Fennell RS 3rd, Richard GA: Extracorporeal removal of toxic valproic acid levels in children. *Pediatr Nephrol* 17: 312-315, 2002.
- Matsumoto J, Ogawa H, Maeyama R, Matsumoto I: Successful treatment by direct hemoperfusion of coma possibly resulting from mitochondrial dysfunction in acute valproate intoxication. *Epilepsia* 38: 950-953, 1997.
- Graudins A, Aaron CK: Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex overdose and treatment with charcoal hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 34: 335-341, 1996.
- Roodhooft AM, Van Dam K, Haentjens D, Verpooten GA, Van Acker KJ: Acute sodium valproate intoxication: occurrence of renal failure and treatment with hemoperfusion-hemodialysis. *Eur J Pediatr* 149: 363-364, 1990.
- Tank JE, Palmer BF: Simultaneous «in series» hemodialysis and hemoperfusion in the management of valproic acid overdose. *Am J Kidney Dis* 22: 341-344, 1993.
- Al Aly Z, Yalamanchili P, González E: Extracorporeal management of valproic acid toxicity: a case report and review of the literature. *Seminars in Dialysis* 18: 62-66, 2005.
- Kielstein JT, Woywodt A, Schumann G, Haller H, Fliser D: Efficiency of high-flux hemodialysis in the treatment of valproic acid intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 41: 873-976, 2003.
- Meek MF, Broekroelofs J, Yska JP, Egbers PH, Boerma EC, Van der Voort PH: Valproic acid intoxication: sense and non-sense of haemodialysis. *Neth J Med* 62: 333-336, 2004.
- Klotz U, Antonin KH: Pharmacokinetics and bioavailability of sodium valproate. *Clin Pharmacol Ther* 21: 736-743, 1977.
- Alonso IG, Lanao JM, Martín MI, Mateos A, Domínguez-Gil Hurlé A, Feroso J: Influence of a single dose of ethanol on the kinetics of valproic acid in rats. *Drug Metab Dispos* 18: 732-734, 1990.
- Bailey DN: Effect of coadministered drugs and ethanol on the binding of therapeutic drugs to human serum *in vitro*. *Ther Drug Monit* 23: 71-74, 2001.