

# Derrame pleural asociado al uso de ácido valproico

## Pleural effusion associated with valproic acid use

TOMÁS OMAR ZAMORA, RICHARD FERNANDO IMBACHÍ,  
MARÍA FERNANDA VELASCO • POPAYÁN (COLOMBIA)

### Resumen

Las reacciones adversas medicamentosas son ampliamente conocidas, sin embargo, existen algunas reacciones menos frecuentes que otras. El derrame pleural secundario al uso de ácido valproico, es una entidad clínica excepcional y por lo tanto difícilmente diagnosticada. Se presenta el caso de una mujer de 59 años de edad quien padece de parálisis cerebral y epilepsia; recibió manejo con ácido valproico y presentó múltiples hospitalizaciones en contexto de neumonía y derrame pleural de difícil manejo, del cual no se encontró etiología infecciosa, oncológica o autoinmune. Después de observar eosinofilia en líquido pleural y en sangre, se sospechó asociación a uso de ácido valproico. Se suspendió el medicamento obteniendo resolución del derrame pleural, confirmando así esta asociación. En la literatura se han reportado muy pocos casos y hacen referencia a aquel derrame pleural de etiología no filiada que puede asociarse con eosinofilia o infiltrado linfocítico (menos frecuente) en el líquido pleural y acompañarse o no de eosinofilia sérica. En todos los reportes se ha encontrado un factor común clínicamente relevante. la resolución completa del derrame pleural al suspender la medicación. (**Acta Med Colomb 2017: 42: 68-71.**)

**Palabras clave:** *derrame pleural, ácido valproico, epilepsia, efectos adversos.*

### Abstract

Adverse drug reactions are widely known; however, there are some reactions less frequent than others. The pleural effusion secondary to the use of Valproic acid is an exceptional clinical entity and therefore difficult to diagnose. The case of a 59-year-old woman who suffers from cerebral palsy and epilepsy is presented. She received management with Valproic acid and presented multiple hospitalizations in the context of pneumonia and pleural effusion of difficult management. Infectious, oncological or autoimmune etiology was not found. After observing eosinophilia in pleural fluid and in blood, association with Valproic acid was suspected. The drug was discontinued obtaining resolution of the pleural effusion, thus confirming this association. In the literature, very few cases have been reported and refer to pleural effusion of non-affiliated etiology that may be associated with eosinophilia or lymphocytic infiltrate (less frequent) in the pleural fluid and with or without serum eosinophilia. A clinically relevant common factor has been found in all reports, which is the complete resolution of pleural effusion upon discontinuation of the medication. (**Acta Med Colomb 2017: 42: 68-71.**)

**Keywords:** *pleural effusion, valproic acid, epilepsy, adverse effects.*

Dr. Tomás Omar Zamora Bastidas: Neurólogo Clínico. Internista Hospital Universitario San José, Docente Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca; Dr. Richard Fernando Imbachí Imbachí: Residente de Medicina Interna Universidad del Cauca; Dra. María Fernanda Velasco Hoyos: Médico General Universidad del Cauca, Popayán (Colombia).

Correspondencia: Dra. María Fernanda Velasco Hoyos, Popayán (Colombia).

E-mail: [mfvelasco@unicauca.edu.co](mailto:mfvelasco@unicauca.edu.co)

Recibido: 12/X/2017 Aceptado: 24/II/2017

### Introducción

Se describen en la literatura múltiples reacciones adversas a diferentes medicamentos que utilizamos diariamente en el tratamiento de nuestros pacientes. Algunas de estas reacciones son menos frecuentes que otras, por lo cual existen pocos registros en la literatura de las mismas. En este sentido

vale la pena destacar el compromiso adverso a nivel pleural de algunos medicamentos, en especial del ácido valproico. Este fármaco, es ampliamente utilizado como antiepileptico y en patologías psiquiátricas. Su mecanismo de acción consiste en un incremento de la acción inhibitoria del GABA y una disminución de la acción excitatoria del glutamato,

mediante el bloqueo de los canales de sodio y calcio (2). La literatura reporta aumento de peso, síntomas gastrointestinales, pérdida de cabello, y temblor como reacciones adversas relativamente comunes. Otras reacciones como sedación, fatiga, mareo, cefalea, ataxia, insomnio y problemas de comportamiento se presentan con menor frecuencia. Efectos adversos poco frecuentes incluyen parkinsonismo, encefalopatía, pseudoatrofia cerebral, pancreatitis, y trombocitopenia (3). Sin embargo, reacciones adversas como el derrame pleural eosinofílico se han catalogado como una entidad excepcional (9).

El derrame pleural eosinofílico secundario al suministro de ácido valproico, se ha asociado fisiopatológicamente con altas concentraciones en líquido pleural, de interleuquina-5 y factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos que aumentan y perpetúan las concentraciones de eosinófilos a nivel pleural favoreciendo el proceso de fuga capilar y acumulación de líquido en el espacio pleural. Hasta el 2015 se tiene reporte de esta reacción adversa en 13 pacientes (4) y no se encontraron nuevos reportes a la fecha, en la búsqueda realizada. Nuestro objetivo es describir un caso de derrame pleural eosinofílico asociado al consumo de ácido valproico que se presentó en el Hospital Universitario San José de Popayán, Colombia.

### Informe del caso

Presentamos el caso de una paciente de 59 años de edad, originaria de Popayán, Colombia, residente de hogar geriátrico, con antecedente de parálisis cerebral y epilepsia. Fue manejada con fenitoína 300 mg día hasta el año 2002, cuando exacerbaron sus convulsiones, por lo cual neurología clínica cambió tratamiento anticonvulsivante por ácido valproico 500 mg cada ocho horas. Dosis definitiva desde 2003, ajustada por niveles en sangre de ácido valproico en 5 µg/ml (rango normal entre 30-100 ug/ml).

Desde entonces la paciente presenta mejor control convulsivo, pero requiere múltiples hospitalizaciones por cuadros predominantemente respiratorios, en los cuales se documentaron neumonías y derrame pleural que se interpretaba como paraneumónico. Sin embargo, llamaba la atención que la paciente posterior a los esquemas antibióticos recibidos presentaba mejoría de su patrón respiratorio, respuesta inflamatoria sistémica y estado clínico en general; pero el derrame pleural no resolvía completamente.

Durante 2009 la paciente ingresa nuevamente en contexto de cuadro neumónico y status epiléptico, con dificultad respiratoria, requiere internación en unidad de cuidados intensivos; nuevamente recibió tratamiento antibiótico de amplio espectro y manejo anticonvulsivante con ácido valproico endovenoso y benzodiacepinas. Fue valorada en aquel momento por neumología quien considera estudios de líquido pleural para establecer etiología del derrame pleural persistente, por sospecha de no ser netamente paraneumónico. Los resultados de citología, baciloskopias, test de ADA, cultivo para micobacterias, hongos y gérmenes

comunes fueron negativos. El resultado de citoquímico mostró eosinofilia (Tabla 1).

Después de los hallazgos antes mencionados, neumología concluye que no es posible determinar la etiología del derrame pleural y la paciente es egresada. En el año 2015 la paciente es nuevamente hospitalizada en contexto de status epiléptico. Continuaba con ácido valproico y nuevamente se encuentra derrame pleural derecho; es valorada por parte de neurología clínica quien basado en hallazgos de eosinofilia en citoquímico de líquido pleural y registros de eosinofilia sérica (Figura 1); plantea probabilidad de derrame pleural asociado a consumo de ácido valproico y decide cambiar este anticonvulsivante por levetiracetam y lacosamida. La paciente evoluciona satisfactoriamente y es egresada. Se valora al mes de su egreso en la consulta externa con radiografía de tórax que evidencia radio opacidad compatible con proceso neumónico y área de atelectasia que retrae mediastino, pero hay una resolución completa del derrame pleural (Figuras 2 y 3).

En agosto de 2016 la paciente reingresa en contexto de status epiléptico y en servicio de urgencias realizan impregnación con ácido valproico endovenoso y continúan manejo con 500 mg cada ocho horas. Veinticuatro horas más tarde es valorada por neurología clínica quien se percata del tratamiento administrado a la paciente y solicita radiografía de tórax que evidencia área atelectasia en base pulmonar derecha y nuevamente derrame pleural derecho (Figura 4). Se ordenó suspender inmediatamente ácido valproico y se ajustó dosis de lacosamida y levetiracetam. Se solicita radiografía de tórax 48 horas más tarde que muestra mayor atelectasia con franca retracción del mediastino a la dere-

**Tabla 1.** Estudio de líquido pleural derecho.

Aspecto	Líquido turbio
Color	Amarillo pálido
Volumen	50 cc
Densidad	1.020
pH	8.5
Glucosa	107 mg/dl
Proteínas totales	4.12 g/dl
LDH	200 U/L
Microscópico	
Leucocitos	80 cel/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	4%
Eosinófilos	56%
Linfocitos	38%
Glóbulos rojos	1245 x mm <sup>3</sup>
Gram	No se observa flora bacteriana
Baciloscopía	Negativa
Cultivo para gérmenes comunes	Negativo
Cultivo para micobacterias	Negativo después de un mes de incubación
Test de ADA en líquido pleural	11 U/L (Negativo)
Citológico de líquido pleural	Negativo para malignidad

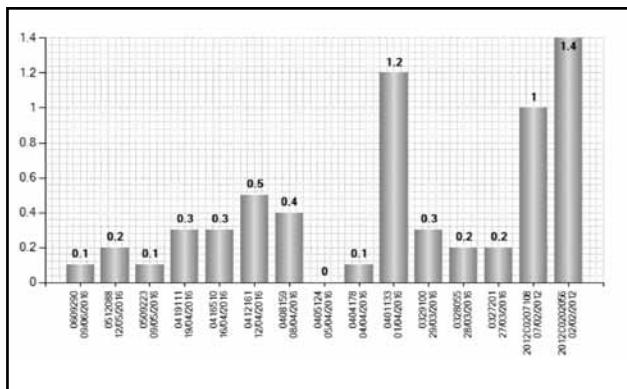


Figura 1. Esquema de niveles de eosinófilos en sangre durante las múltiples hospitalizaciones de la paciente.

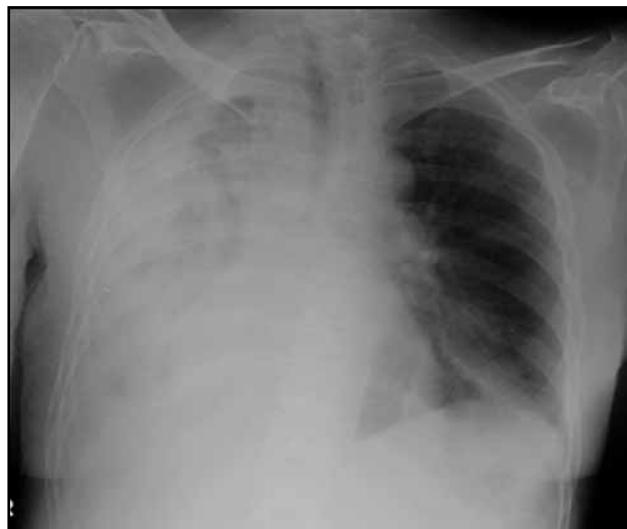


Figura 2.



Figura 4.

cha, pero con resolución completa del derrame pleural (Figura 5).

Lo anterior confirma plenamente la asociación del derrame pleural de la paciente y el consumo de ácido valproico. La atelectasia de la paciente fue manejada con terapia respiratoria e incentivo con adecuada evolución. En el momento la paciente es manejada ambulatoriamente con levetiracetam 1 gr cada 12 horas y lacosamida 100 mg cada ocho horas con adecuado control de las convulsiones y no ha presentado nuevos derrames pleurales.

## Discusión

El derrame pleural debido al uso de fármacos es poco común. Los fármacos más frecuentemente implicados son



Figura 3.



Figura 5.

Figuras 2-5. Radiografías del tórax. Evolución radiológica.

los agentes quimioterapéuticos. El derrame pleural asociado a ácido valproico se ha catalogado como excepcional (5). En la literatura médica se han reportado pocos casos, la mayoría de ellos con eosinofilia pleural, definida como la presencia de > 10% de eosinófilos en el líquido pleural, que puede o no, asociarse con eosinofilia sistémica (1). La fisiopatología no es muy clara, pero se considera que puede estar asociada con incremento en las concentraciones de interleuquina 5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos a nivel pleural favoreciendo el proceso de fuga capilar y acumulación de líquido en el espacio pleural (6). Puede darse en cualquier momento del tratamiento, no necesariamente al inicio, con modificación de dosis y a cualquier dosis (no necesariamente altas) (7). Lo anterior explica quizás, porque en nuestra paciente que recibía ácido valproico desde 2003, solo hasta los últimos años el derrame se hizo más evidente y causó mayor relevancia clínica.

Inicialmente deben descartarse otras patologías que se asocian con mayor frecuencia a eosinofilia pleural como el hemotórax, neumotórax, micosis, parasitos, linfoma Hodgkin, falla cardiaca o tromboembolismo pulmonar, las cuales fueron descartadas en nuestra paciente. En nuestro caso, como en otros casos reportados la paciente presentó eosinofilia periférica (1400 eosinófilos/mm<sup>3</sup>). Reportes de eosinofilia en la literatura existen en un rango desde los 860 hasta 7920 eosinófilos/mm<sup>3</sup> (8, 9).

Haciendo uso de la escala de probabilidad de las reacciones adversas a medicamentos (11), nuestro caso tendría un puntaje de cinco definido como “Probable”, teniendo en cuenta que no se objetivó la reacción adversa al medicamento, sino que se evaluó la respuesta clínica de la paciente a la interrupción del ácido valproico, inicialmente en un lapso de un mes y más contundentemente en la última hospitalización con un lapso de 48 horas; con un periodo de respuesta muy corto comparado con otros reportes en los cuales la respuesta ha demorado entre los 15 días y seis meses (4).

La mayoría de los casos se describen sin afectación pulmonar asociada, con excepción de algunos pacientes, en los que se describen infiltrados pulmonares, que obedecen a hemorragia pulmonar o a neumonitis. La presencia de fiebre y/o la leucocitosis con desviación periférica, no descarta al ácido valproico como responsable del cuadro (7). En nuestro caso se asoció cuadro neumónico que resolvió con la antibioticoterapia, pero persistió el derrame pleural posterior al tratamiento.

El estudio del líquido pleural en estos pacientes, se caracteriza usualmente, por un pH mayor a 7.5 y recuento de eosinófilos mayor a 40% (10). Criterios, que cumplen

los estudios realizados en nuestra paciente. También se ha descrito en la literatura científica el caso de un paciente con derrame pleural de predominio linfocitario secundario al uso de ácido valproico (5).

## Conclusión

El derrame pleural asociado a la medicación con ácido valproico, aunque poco habitual, es una entidad clínica que debe ser conocida y considerada como sospecha diagnóstica en aquellos pacientes que están en tratamiento con ácido valproico y cursan con derrames pleurales de difícil manejo y sin etiología clara. Principalmente cuando el citoquímico de líquido pleural presenta predominio eosinofílico, sin olvidar que existe un reporte de esta asociación, en la cual predomina el infiltrado linfocítico y que puede estar o no asociado a eosinofilia sistémica, en quienes se han descartado otras causas más frecuentes como las infecciosas, cardiopulmonares, oncológicas o autoinmunes. Finalmente se considera importante resaltar la relevancia de reportar esta entidad clínica ante la comunidad científica, dado los pocos informes encontrados en la literatura; siendo hasta la fecha, nuestro caso, el decimocuarto reporte de derrame pleural eosinofílico asociado a ácido valproico a nivel mundial y el primer reporte en nuestro país.

## Agradecimientos

A la enfermera Sonia E. Casas Garzón Magister en Enfermería con énfasis en el cuidado de enfermería del adulto y del anciano. Universidad del Cauca, Universidad del Valle.

## Referencias

- Penizzotto M, Pascansky D. Drogas asociadas a enfermedad pleural. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2008; **8**: 145-150.
- Nanau R, Neuman M. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clinical Biochemistry* 2013; **46**: 1323-1338.
- Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition): Valproic acid. 2016; **16**: 303-337.
- Kamenetsky Z, Da'as N, Esayag Y, et al. Valproic Acid-Induced Eosinophilic Pleural Effusion A Case Report and Review of the Literature. *The Neurologist* 2012; **18**: 39-40.
- Andre'a S, Drowart A, De Bels D. Lymphocytic pleural effusion associated with valproic acid. *European Journal of Internal Medicine* 2005; **16**: 535.
- Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, et al. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; **77**: 915-920.
- López de Uralde S, Prieto M, Blanco E. Eosinofilia pulmonar asociada a ácido valproico. Cartas al Editor / *Med Clin (Barc)*. 2015; **144 (11)**: 525-528.
- Ballya C, Martin C, Kraoua S, et al. Une pleurésie à éosinophiles liée à la prise d'acide valproïque. *Revue de Pneumologie clinique* (2011); **67**: 363-366.
- Abdelhamid M, Percival M, Sivakumaran P. Sodium valproate – a rare cause of eosinophilic pleural effusion. *Internal Medicine Journal*. 2011.
- Joshi P, Kasmani R, Hollingsworth J, et al. Divalproex Sodium–Induced Eosinophilic Pleural Effusion. *American Journal of Therapeutics*. 2009. 16: 593-595.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther*. 1981; **30**: 239-245.