

A. Catalán Alcántara<sup>1</sup>  
M. Sánchez Pérez<sup>1</sup>  
M. Domezain del Campo<sup>2</sup>  
G. Ruiz Irastorza<sup>3</sup>

# Derrame pleural eosinofílico secundario a tratamiento con ácido valproico

Servicios de <sup>1</sup>Psiquiatría, <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos y <sup>3</sup>Medicina Interna  
Hospital de Cruces  
Baracaldo (Vizcaya)

### Sr. Director:

El derrame pleural eosinofílico es una entidad frecuentemente asociada a neumotórax, hemotórax, malignidad y a infecciones parasitarias o fúngicas<sup>1</sup>. Asimismo, se ha relacionado con la administración de muchos fármacos y, entre ellos, existen cuatro casos clínicos publicados en la literatura de derrame pleural eosinofílico secundario al uso continuo del ácido valproico en pacientes con patología neurológica o psiquiátrica<sup>1-4</sup>.

Presentamos el caso clínico de una joven en tratamiento con ácido valproico que desarrolló un derrame pleural eosinofílico. Se trata de una mujer de 19 años de edad que acude a nuestra consulta por primera vez por un probable cuadro psicótico. Entre los antecedentes familiares destaca el fallecimiento del padre a los 40 años por embolia pulmonar. Previamente al contacto actual no presentaba antecedentes médicoquirúrgicos de interés. Fumadora de 4-5 cigarrillos al día. Consumidora habitual de cannabis. Niega el consumo de otros tóxicos.

En diciembre de 2003 acude al servicio de urgencias de nuestro hospital, derivada desde el centro de salud mental de referencia, por un cuadro de intensa angustia y labilidad afectiva importante. Se decide su ingreso para observación y valoración diagnóstica, instaurándose tratamiento con olanzapina a dosis crecientes, ácido valproico 1.000 mg y ansiolítico, con paulatina mejoría de su situación clínica. Es dada de alta en 10 días con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, y episodio mixto con síntomas psicóticos.

En febrero de 2004 la paciente es ingresada de urgencia en el servicio de medicina interna por presentar dolor abdominal difuso, intenso, sin alteración del ritmo intestinal ni fiebre. Presenta además dolor pleurítico a nivel de costado

derecho sin disnea. No se apreciaban datos de clínica articular, exantema cutáneo, fotosensibilidad o aftas orales. En la exploración física se observan los siguientes signos clínicos: afebril, consciente, orientada. Estable hemodinámicamente. Auscultación cardíaca: sin alteraciones. Auscultación pulmonar: hipoventilación en base derecha. Abdomen: defensa a nivel de todo el abdomen, más intensa en fosa ilíaca derecha, con signos de irritación peritoneal. EESS: edema en todo el brazo izquierdo hasta la mano, sin edema a otros niveles, sin artritis activa. Se decide la realización de las siguientes pruebas complementarias que arrojan los resultados a continuación expuestos: en el hemograma destaca una leucocitosis con desviación a la izquierda y 212.000/μl de plaquetas. Velocidad de sedimentación globular: 31 mm. Bioquímica, estudio de coagulación y sedimento urinario sin alteraciones patológicas de interés. PCR: 7,8 mg/l, ANA, FR, Mantoux negativos. C3 y C4: sin alteraciones. Hemocultivos: negativos. Se practica una toracocentesis con análisis del líquido: exudado con glucosa 77, proteínas 4,2, 5.900 células con citología normal y predominio de linfocitos, ADA 25, LDH 922, C3 y C4 normales, ANA negativos. BK negativo. Gram y cultivo negativo.

Se aprecia en la radiografía de tórax un derrame pleural derecho. Ecografía abdominal: líquido libre intraperitoneal con quiste anexial izquierdo de 3 cm. En la TC torácica se confirma un derrame pleural derecho importante con atelectasia pasiva. Tras la realización de un doppler venoso en el miembro superior izquierdo se aprecia una trombosis de subclavia izquierda con signos de recanalización. En la venografía del miembro superior izquierdo se describe una trombosis completa de subclavia izquierda con circulación colateral organizada, compatible con trombosis antigua, aunque sin descartar retrombosis reciente. Angio-RM cerebral: sin alteraciones. Se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular por trombosis de la extremidad superior izquierda, resolviéndose así el edema en dicha extremidad. La evolución resultó favorable con mejoría del estado general, aunque al alta persistía derrame pleural derecho que ocupaba en torno al 50% del hemitórax.

Se mantiene entonces el tratamiento psiquiátrico anteriormente pautado y se añade anticoagulación según pauta de laboratorio hasta nueva consulta ambulatoria.

Correspondencia:  
Ana Catalán Alcántara  
Ntra. Sra. de Begoña, 1, 2.º A izq.  
48980 Santurce (Vizcaya)  
Correo electrónico: ana.catalan@bilbao.com

Diez días después del alta del servicio de medicina interna la paciente es reingresada por dolor torácico. La exploración física no difiere a la previa, salvo en el abdomen, que aparece depresible y no doloroso. No se aprecian edemas en las extremidades. Se percibe una hipoventilación en base y campo medio derechos a la auscultación pulmonar.

Al estudio realizado anteriormente se le añaden las siguientes exploraciones: cuantificación de inmunoglobulinas (incluyendo IgE): normal; VDRL: negativo; serología de amebas; *Echinococcus* y *Fasciola*: negativas; VHB, VHC y VIH: negativos; inmunofenotipo en sangre periférica: normal, salvo discreto aumento del porcentaje de células NK. Se practica nuevamente una toracocentesis: exudado con proteínas totales, 5,6; LDH, 175; ADA, 21; 170 células con 51 % de eosinófilos y 23 % de linfocitos. Citometría de flujo de líquido pleural sin detectarse clonalidad. Auramina negativo. Cultivo negativo. ANA, C3 y C4 normales. En el ecocardiograma no se aprecia derrame pericárdico. TC torácico-abdomino-pélvica: derrame pleural derecho masivo con atelectasia pasiva. Pleuroscopia: microscópicamente pleura con aspecto inflamado, sin masas visibles. Biopsias pleurales negativas.

Ante este segundo ingreso, y después de revisar la bibliografía existente al respecto, se plantea la hipótesis diagnóstica de derrame pleural eosinofílico secundario a tratamiento con ácido valproico, suspendiéndose dicha medicación. Seis meses después del alta la paciente no ha presentado clínica similar a la anteriormente descrita.

Hasta el momento actual se han descrito cuatro casos clínicos en la literatura médica en los que el tratamiento con ácido valproico ha sido relacionado con la producción de derrame pleural eosinofílico<sup>1-4</sup>.

El derrame pleural eosinófilo se define por la presencia de más del 10 % de eosinófilos en el líquido pleural. Entre sus causas podemos encontrar el neumotórax, el hemotórax, las infecciones pulmonares, el infarto pulmonar y varios fármacos, entre los que se hallan la mesalamina<sup>5</sup>, el dantroleno, la nitrofurantoína<sup>6</sup> y la fluoxetina<sup>7</sup>. No se debe olvidar que

hasta un tercio de los derrames pulmonares eosinófilos son de causa idiopática<sup>5</sup>.

El ácido valproico es un ácido carboxílico utilizado clásicamente como anticonvulsivo y más recientemente en la práctica psiquiátrica como estabilizador del estado de ánimo.

La causa última de la relación entre el derrame eosinofílico y el ácido valproico se desconoce, y el diagnóstico actualmente se basa en la negatividad del resto de las pruebas realizadas y en la relación temporal del cuadro, ya que tras suspender la terapia con este fármaco desaparece la sintomatología por completo.

En el caso de nuestra paciente, tras la negatividad del exhaustivo estudio realizado y el hecho de que tras la retirada del fármaco el derrame no recidivara, nos llevó a pensar en la hipótesis del ácido valproico como causante del derrame pleural eosinofílico. A día de hoy la paciente continúa asintomática.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Kaufman J, O'shaughnessy IM, Milwaukee, Wiss. Eosinophilic pleural effusion associated with valproic acid administration. *South Med J* 1995;88:881-2.
2. Kravetz JD, Federman DG. Valproic acid-induced eosinophilic pleural effusion. *South Med J* 2003;96:803-6.
3. Tonnelier JM, Mocquard Y, Broch C, Vandhuick O, Goas P, Goas JY. Pleuropéricardite febrile lors d'un traitement par acide valproïque. *La Presse Médicale* 2001;30:62-3.
4. Chiles C, van Wattum PJ. Pleural fluid eosinophilia with combined pharmacotherapy. *Psychosomatics* 2003;44:436-7.
5. Kalomenidis I, Light RW. Eosinophilic pleural effusions. *Cur Opin Pulmon Med* 2003;9:254-60.
6. Le-Quang B, Calmels P, Valayer-Chaleat E, Fayolle-Minon I, Gautheron V. Dantrolene and pleural effusion: case report and review of literature. *Spinal Cord* 2004;42:317-20.
7. Behnia M, Dowdeswell I, Vakali S. Pleural fluid and serum eosinophilia: association with fluoxetine hydrochloride. *South Med J* 2000;93:611-3.