

Alteración reversible del gusto y del olfato asociada con valproato sódico y quetiapina en la depresión bipolar: a propósito de un caso

Pilar Álvarez, PhD^{1,2}
Esther Papaseit, PhD^{3,4}
Víctor Pérez, PhD^{1,2,4,5}
Antoni Bulbena, PhD^{1,2,4}
Magí Farré, PhD^{3,4}

¹Hospital del Mar, Departamento de Psiquiatría. Barcelona, España

²MIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques). Barcelona, España

³Hospital Universitari Germans Trias i Pujol-IGTP, Unidad de Farmacología Clínica. Badalona, España

⁴Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Barcelona, España

⁵CIBERSAM

Correspondencia:

Pilar Álvarez

Hospital del Mar

Paseo Marítimo de la Barceloneta 25-29,

08003 Barcelona (España)

Tel.: 652443247

Fax: 93 2483254

Correo electrónico: 94854@parcadesalutmar.cat

Estimado Editor,

Los fármacos son la segunda causa más frecuente de alteraciones del sentido del gusto¹ y los antidepresivos, anticonvulsivantes y el litio, los fármacos psicótropos más frecuentemente implicados²⁻⁷.

El valproato sódico (2-propilpentanoato, ácido valproico) es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro, utilizado sobre todo en neurología en el tratamiento de las epilepsias generalizadas o parciales⁸ y en la profilaxis de la migraña⁹, y en psiquiatría, especialmente en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar¹⁰.

Los acontecimientos adversos más frecuentemente descritos incluyen síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, astenia, dolor abdominal y dispepsia), somnolencia, sedación, mareo, temblor y rash^{11,12}. Se trata de efectos adversos generalmente moderados, dosis-dependiente y suelen remitir a los pocos días a pesar de mantener el tratamiento o tras disminuir la dosis.

Los trastornos del gusto han sido descritos en menos del 1% de los pacientes tratados con divalproex sódico de liberación retardada en estudios controlados en trastorno bipolar, episodio maniaco¹³, con mayor incidencia que el placebo. Sin embargo, la revisión de la literatura no ha mostrado ningún caso descrito en la práctica clínica habitual en pacientes afectos de trastorno bipolar.

La absorción de los comprimidos de valproato comienza inmediatamente tras su administración y su vida media es de 8-20 horas. La unión a proteínas es dosis-dependiente

(80-90%) y su metabolismo es preferentemente hepático (conjugación glucurónica y γ -oxidación mitocondrial). La excreción de valproato o sus metabolitos en la saliva puede alterar la composición o el flujo de la saliva, generando un sabor desagradable¹⁴. Además, probablemente se excreta también en el aire expirado¹⁵, lo que podría contribuir al trastorno olfatorio.

La quetiapina, un antipsicótico atípico derivado de la dibenzotiazepina, fue originalmente aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia y, más recientemente, para el tratamiento en fase aguda de los episodios maníacos del trastorno bipolar, tanto en monoterapia como en combinación con litio o divalproex sódico. Los trastornos del gusto constituyen una reacción adversa infrecuente, que oscila entre 1/100 y 1/1000 pacientes tratados con quetiapina en los ensayos clínicos realizados¹⁶. De igual forma, la disgeusia figura entre las reacciones adversas descritas en ensayos clínicos controlados con una frecuencia de un 1% o más de los sujetos tratados con dosis de 300 y 600 mg/d de quetiapina por depresión bipolar durante un máximo de 8 semanas¹⁶. La revisión de la literatura sobre las alteraciones del gusto y del olfato en pacientes tratados con valproato sódico y/o quetiapina no ha mostrado ninguna comunicación similar en la práctica clínica.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 47 años, ingresado en la unidad de agudos de psiquiatría por depresión bipolar.

Entre sus antecedentes destaca diagnóstico de trastorno bipolar a los 27 años, once hospitalizaciones previas por episodios maníacos con síntomas psicóticos (ideas delirantes) y atención en Hospital de Día por depresión. Previamente había recibido tratamiento con quetiapina, litio y terapia electroconvulsiva (TEC). No constan otros trastornos médicos o psiquiátricos asociados y no existe consumo de sustancias tóxicas.

El actual ingreso se produce nueve días después del alta hospitalaria por episodio maniaco moderado. Al ingreso recibía tratamiento con quetiapina 500 mg/d y carbonato de litio 1000 mg/d.

La familia refería un rápido empeoramiento caracterizado por déficits mnésicos, movimientos repetitivos, alteración conductual, insomnio y discurso incoherente.

A la exploración se observó un paciente vigil y orientado, poco colaborador, con agitación psicomotriz moderada y ausencia de contacto ocular. Presentaba bajo estado anímico, discurso escaso, con respuestas breves, periodos de mutismo que impedían realizar una exploración psicopatológica completa y expresaba ideación delirante de catástrofe.

Los signos vitales y la exploración física fueron normales, El hemograma, la bioquímica de rutina, la TSH y T4 y el electrocardiograma no mostraron alteraciones. La litemia realizada obtuvo niveles de 0,24 mmol/l (rango terapéutico 0,4-1,0 mmol/l). El screening toxicológico en orina para drogas de abuso fue negativo.

La orientación diagnóstica al ingreso fue depresión bipolar con síntomas psicóticos y dada la severidad sintomática y la buena respuesta previa, se inició TEC asociada a quetiapina (máxima dosis: 1100 mg/d). Tras 12 sesiones, la TEC fue suspendida por negativa del paciente a continuar el tratamiento tras haber conseguido remisión parcial de los síntomas (normalización de la conducta y de la psicomotricidad y remisión de los síntomas psicóticos).

Dada la persistencia de ánimo bajo, apatía, aislamiento y cogniciones negativas, se disminuyó la quetiapina progresivamente hasta 300 mg/d. Ante la elevada frecuencia de descompensaciones a pesar de presentar concentraciones de litio en rango terapéutico antes de la mayoría de las recaídas, se instauró valproato sódico, opción de primera línea en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar¹⁰ y eficaz y bien tolerado en la depresión bipolar¹⁷.

Catorce días después de iniciar el valproato y dos días después de aumentar la dosis de 700 a 1000 mg/d, el paciente empezó a quejarse de mal sabor y olor continuos, compatibles con disgeusia y cacosmia, que le recordaban el sabor de los comprimidos de valproato. El único tratamiento concomitante era quetiapina 300 mg/d.

La exploración de cabeza y cuello excluyó procesos inflamatorios u obstructivos y no se observaron otros síntomas/signos asociados. Los niveles plasmáticos de valproato fueron 64 µg/ml (rango terapéutico: 50 a 100 µg/ml). El litio había sido suspendido 44 días antes y los niveles plasmáticos fueron indetectables. Tres días después del inicio de los síntomas, la dosis de valproato se redujo a 500 mg/d por mala tolerancia del paciente, con marcada mejoría de las alteraciones del gusto y olfato a los tres días y remisión completa dos días después. Debido a la rápida remisión sintomática no se realizaron exploraciones complementarias adicionales como pruebas de identificación o de umbral para sabores y olores.

La ausencia de alteraciones sensorio-perceptivas en descompensaciones previas, la aparición de la disfunción del gusto y del olfato tras la mejoría y la remisión de los síntomas psicóticos que presentaba al ingreso y, de forma especial, la cercana relación temporal entre la aparición de la disgeusia y cacosmia y el aumento de dosis de valproato y la remisión de los mismos tras la reducción de la dosis de valproato, hizo sospechar un efecto adverso a fármacos.

Para determinar la causalidad de la relación entre los efectos adversos y el tratamiento con valproato se utilizó

el algoritmo de Naranjo¹⁸. Se obtuvo una puntuación de 6, sugestiva de probable reacción adversa a algún fármaco.

Hasta donde tenemos noticia, éste es el primer caso clínico que describe una alteración del gusto y del olfato asociado a valproato y quetiapina. El paciente fue tratado con una dosis fija de quetiapina antes de iniciar el tratamiento con valproato, lo que sugiere una probable reacción adversa a valproato. Consideramos que el estrecho margen terapéutico del valproato, su metabolismo hepático, excreción salivar, administración oral y la cercana relación temporal justifican la relación causal entre el fármaco y dichos efectos secundarios.

En conclusión, a la luz de este caso, debería considerarse la implicación del valproato en la aparición de alteraciones del gusto y del olfato (incluso a niveles terapéuticos). El tratamiento concomitante con fármacos potencialmente capaces de producir trastornos de los sentidos (en este caso la quetiapina) puede ser un factor de riesgo para experimentar trastornos del gusto y del olfato secundarios al valproato. Estos efectos secundarios parecen ser dosis-dependiente, pueden responder a una reducción en la dosis, suspensión del tratamiento o cambio a otro fármaco y deben tenerse en cuenta por su interferencia con el bienestar del paciente, su calidad de vida y la cumplimentación terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomita H, Yoshikawa T. Drug-related taste disturbances. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;546:116-21.
2. Avoni P, Contin M, Riva R, Albani F, Liguori R, Baruzzi A. Dysgeusia in epileptic patients treated with lamotrigine: report of three cases. *Neurolog.* 2001;57:1521.
3. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2001;41:968-75.
4. Ghanizadeh A. Loss of taste and smell during treatment with topiramate. *Eat Weight Disord.* 2009;14:e137-8.
5. Zeller JA, Machetanz J, Kessler C. Ageusia as an adverse effect of phenytoin treatment. *Lancet.* 1998;351:1101.
6. Deguchi K, Furuta S, Imakiire T, Ohyama M. Case of ageusia from a variety of causes. *J Laryngol Otol.* 1996;110:598-601.
7. Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders. *Drug Saf.* 2008;31(3):199-215.
8. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 24;(6):CD010611.
9. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.* 2016 Feb;15(2):210-8.
10. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15(1):1-44.
11. Available at: HREF="http://www.rxlist.com/stavzor-drug.htm". Accessed February 23, 2011.

12. Available at: HREF="http://www.drugs.com/monograph/valproate-sodium.html". Accessed February 23, 2011.
13. Available at: HREF="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/18081s44s, 18723s33, 19680s22, 20593s15, 21168s14lbl.pdf. Accessed 23 February, 2011.
14. Abbott FS, Burton R, Orr J, Wladichuk D, Ferguson S, Sun TH. Valproic acid analysis in saliva and serum using selected ion monitoring (electron ionization) of the tert.-butyldimethylsilyl derivatives. *J Chromatogr.* 1982;227:433-44.
15. Bertolino M, Acerbi D, Canali S, et al. 14C-NaVP and 14C-PEV repeated dose study in rat. Pharmacokinetic study in rats after repeated oral administrations of 14C-valproic acid sodium salt and 14C-valproic acid pivaloyl oxymethyl ester. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1998;23:223-9.
16. Available at: HREF="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022047s011s016s017s019s022lbl.pdf. Accessed February 23, 2011.
17. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2010;122(1-2):1-9.
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.

Perfusión intravenosa de tiaprida en un caso de delirium resistente a tratamiento

Cecilia Calero-Mora¹
Paloma Cano-Ruiz²
Alicia Gómez-Peinado¹

¹Facultativo especialista en Psiquiatría. Hospital General de Villarrobledo

²Facultativo especialista en Psiquiatría. Hospital General de Almansa

Correspondencia:
Cecilia Calero Mora
Correo electrónico: cecilya87@gmail.com

Estimado Editor,

El delirium es un síndrome mental orgánico caracterizado por una disfunción cerebral y una actividad neuronal desorganizada. Habitualmente se relaciona con alteraciones de la percepción, del estado de consciencia y por desorganización del pensamiento, pudiendo dividirse en: (a) hiperactivo, cuando existe una clínica predominante de agitación, hiperactividad y excesiva respuesta o alerta ante estímulos externos; (b) hipoactivo, si hay una predominancia de la falta de respuesta a estímulos; (c) mixto, cuando existe una alternancia entre agitación y letargia¹. El cuadro aparece por una mezcla de factores tanto predisponentes como precipitantes, entre los que se pueden incluir las alteraciones intracraneales como lesiones tumorales, lesiones causadas por traumatismos, ictus, abscesos, vasculitis, encefalopatías, embolismos o desmielinización aguda. Entre el 3 y el 48% de los pacientes con delirium presentan patología intracraneal en pruebas de imagen².

Los cuadros de delirium se han asociado con un aumento del tiempo de ventilación mecánica y de estancia hospitalaria, con un mayor daño cognitivo y tasas más altas de mortalidad³, por lo que un tratamiento optimizado e individualizado del mismo beneficiarían su recuperación y podría reducir las secuelas y complicaciones.

Presentación del caso

Presentamos el caso de un varón de 33 años que ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con diagnóstico de politraumatismo tras sufrir un accidente de tráfico. Inicialmente es intubado y sedado mediante propofol y remifentanilo. Durante su estancia en UCI se objetiva en el electroencefalograma un estado de mal epiléptico de expresión bilateral y sugestivo origen focal anterior, que posteriormente cede tras inicio de tratamiento con levetiracetam y fenitoina, modificándose la sedoanalgesia por midazolam y fentanilo. En electroencefalogramas posteriores no se observa actividad epileptógena, pero sí signos de encefalopatía difusa. Se realiza inicialmente un TAC craneal en el que se observa un hematoma subgaleal parietal posterior derecho y bifrontal con mínimo contenido hemático en astas occipitales de ambos ventrículos laterales, pero sin signos de fractura ni afectación del parénquima cerebral.

Tras diez días de sedación en UCI, se procede a inicio de retirada de la misma, apareciendo un cuadro de agitación/delirio hiperactivo con muy mal control farmacológico. Ante la sospecha de que la mala evolución del cuadro de agitación estuviese motivada por una lesión axonal difusa, se realiza una resonancia magnética craneal en la que ésta se descarta, pero en la que se observa una retracción cortical frontal izquierda que asocia hidroma subdural adyacente y restos de sangrado crónico en áreas medial del lóbulo temporal derecho e interventricular (Figura 1).

Desde UCI intentan controlar la agitación mediante múltiples tratamientos farmacológicos como son benzodiazepinas (diazepam, cloracepato), antipsicóticos tanto típicos como atípicos (haloperidol, levomepromazina, risperidona, tiaprida) y otros (dexmedetomidina, clonidina), precisando contención mecánica para evitar lesiones, respondiendo únicamente con la sedación.

Debido a las dificultades de manejo que presentaba el paciente, deciden solicitar valoración al Servicio de Interconsulta de Psiquiatría. Recogidos los antecedentes perso-

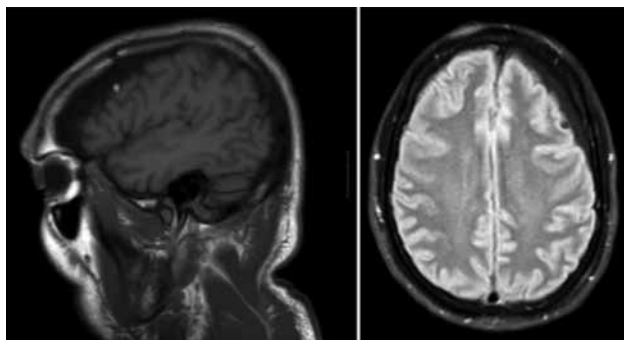


Figura 1

Imágenes de RMN en las que se observa un retracción cortical frontal izquierda que asocia hidroma subdural adyacente

nales por medio de los familiares, el paciente carecía de ellos tanto a nivel somático como psiquiátrico, también a nivel familiar. A la exploración psicopatológica, el paciente está consciente pero sin respuesta clara a estímulos y sin conexión franca con el medio, aunque impresiona de fijación de mirada ocasional, presentando un cuadro de agitación con un predominio de movimientos continuos de dudosa finalidad y que nos refieren es fluctuante a lo largo del día. En el momento en que acudimos a valorar el paciente, el tratamiento pautado consistía en: tiaprida 100mg/6horas intravenoso, risperidona 2mg/12horas por sonda nasogástrica (SNG), sertralina 50mg/24horas por SNG y diazepam 5mg si precisaba también por SNG. Se decide por nuestra parte iniciar una perfusión continua de tiaprida de 600mg en 500mL de suero fisiológico a 21mL/hora ayudado, si así lo precisase, de 2,5mg de haloperidol intravenoso cada 6 u 8 horas. Retiramos el resto de medicación, salvo propofol, que indicamos se tratase de administrar únicamente durante la noche.

Pasadas 48 horas de este ajuste de tratamiento, el paciente está mucho más tranquilo, es capaz de conectar con el ambiente, reconoce a sus familiares y no precisa de contención mecánica. En este tiempo, ha requerido únicamente propofol durante la noche para favorecer descanso nocturno y un rescate de haloperidol cada 24horas.

A las 72 horas de nuestro ajuste, el paciente está centrado, tranquilo y colaborador con sus cuidados, empieza a tolerar dieta oral y es capaz de sentarse y responder a órdenes sencillas. No precisa tratamiento con propofol u otros fármacos similares y lleva 24 horas sin precisar rescates de haloperidol.

Discusión

Los antipsicóticos son el pilar del tratamiento del delirium, salvo aquel que se produce por una abstinencia a al-

cohol o benzodiacepinas, siendo el haloperidol el fármaco utilizado con más frecuencia. Estudios recientes han comparado el papel de otros antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, en el manejo de esta patología⁴.

La tiaprida es un antipsicótico considerado atípico perteneciente a la familia de las benzamidas. A nivel receptorial, se trata de un neuroléptico con selectividad por los receptores dopaminérgicos D2 y D3, careciendo de afinidad alguna por los receptores de los principales neurotransmisores centrales (incluyendo serotonina, noradrenalina e histamina). En la ficha técnica del fármaco se recoge que la vida media de eliminación del mismo, tanto por vía oral como por vía intramuscular, es de 3-5 horas en voluntarios sanos jóvenes y que una de sus indicaciones más frecuentes es el tratamiento de trastornos del comportamiento en adultos (pacientes dementes o en desintoxicación etílica)⁵.

La vida media corta que presenta el fármaco nos hace pensar que su dispensación a modo de perfusión continua puede favorecer una mejor y más estable concentración plasmática del fármaco, hallándose algunos estudios que afirman que se trata de una administración segura y que el fármaco mantiene su estabilidad, tanto física como química, durante 48 horas al disolverse en soluciones de suero salino fisiológico al 0,9% o glucosado al 5%⁶. Ante estos hallazgos, y la buena evolución que presentó nuestro caso, consideramos que debería ser un fármaco a tener en cuenta para el tratamiento del delirium.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Herrera da Costa F, Adilson Herrera P, Pereira-Stabile CL, Vitti Stabile GA. Postoperative delirium following orthognathic surgery in a young patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 75(2):184.e1-184.e4.
- Hijazi Z, Langea P, Watsona R, Maiera AB. The use of cerebral imaging for investigating delirium aetiology. *Eur J Intern Med.* 2018 Jun;52:35-9.
- Kudchadkar SR. Benzodiazepines and delirium in the young and old: truth be told or still not sold? *Crit Care Med.* 2017; 45(9):1562-4.
- Jain R, Aurn P, Sidana A, Sachdev A. Comparison of efficacy of haloperidol and olanzapine in the treatment of delirium. *Indian J Psychiatry.* 2017;59(4):451-6.
- Tiaprida® 100 mg solución inyectable. Ficha técnica. [Consultado el 22/3/2018]. Available in: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/54263/54263_ft.pdf
- Mendoza-Otero F, Gómez Vidal JA, Vila-Clérigue N, Muros-Ortega M, García-Molina O, De La Rubia Nieto A. Estudio de la estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua. *Farm Hosp.* 2013;37(1):10-4.