

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

Title: Reversible taste and smell dysfunction associated with sodium valproate and quetiapine in bipolar depression: a case report

Pilar Álvarez, Esther Papaseit, Víctor Pérez, Antoni Bulbena, Magí Farré

Resumen: Se presenta el caso de un hombre de 47 años, hospitalizado por depresión bipolar con síntomas psicóticos, que presentó disgeusia y cacosmia tras iniciar tratamiento con valproato de sodio. El único tratamiento concomitante prescrito fue quetiapina. Tras disminución de la dosis de valproato se observó remisión completa de la alteración del gusto y del olfato. La estrecha relación temporal entre la alteración del gusto y olfato y la prescripción de valproato sugiere un efecto adverso inducido por dicho fármaco. Hasta donde sabemos, este es el primer caso de alteración reversible del gusto y del olfato descrita en el ámbito clínico en un paciente hospitalizado por depresión bipolar y tratado con valproato de sodio y quetiapina. Durante la administración de valproato, se recomienda supervisar la posible aparición de alteraciones del gusto y del olfato.

Abstract: A 47-year-old man, hospitalized with a diagnosis of bipolar psychotic depression, developed dysgeusia and cacosmia after starting valproate sodium pills. Quetiapine was the only concomitant treatment. Complete remission of taste/smell dysfunction was observed after decreasing valproate dose. The close temporal relationship between taste/smell dysfunction and valproate prescription suggest a drug-induced disorder. To our knowledge, this is the first case of reversible taste/smell dysfunction described in a clinical setting in a depressive bipolar inpatient treated with valproate sodium and quetiapine. Monitoring of taste/smell dysfunction should be kept in mind when administering valproate.

Palabras clave: Valproato; quetiapina; efectos adversos; alteración del gusto; alteración del olfato; alteración de los sentidos.

Keywords: valproate; quetiapine; adverse effects; taste dysfunction; smell dysfunction; senses dysfunction.

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 afectados 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 maniacos 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 (màxima 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

recaidas, 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (rango terapéutico: 50 a 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$). 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 valproico 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, et al. Dysgeusia in epileptic patients treated with lamotrigine: report of three cases. *Neurolog.* 2001;57:1521.
3. Storey JR, Calder CS, Hart DE, et al. 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 et al. 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, 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. doi: 10.1002/14651858.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.* 16 Feb;15(2):210-218. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00314-2.
10. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. 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/2006/18081s44"s,
18723s33,19680s22,20593s15,21168s14lbl.pdf. Accessed 23 February, 2011.
14. Abbott FS, Burton R, Orr J, Wladichuk D, et al. 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, Bowden CL. 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 et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.