

Intoxicación por carbamazepina

DRES. LAURA PROTASIO¹, ELINA PIZZORNO², OSVALDO BELLO³

Resumen

Se presenta el caso clínico de un paciente de 13 años, portador de una epilepsia secundaria en tratamiento irregular con carbamazepina que consultó en el Departamento de Emergencia por presentar convulsiones y coma. En el momento de la admisión se consideraron varias hipótesis diagnósticas. Se constataron cifras muy elevadas de carbamazepina en sangre y el adolescente relató, luego de recuperar la conciencia, que había ingerido el fármaco intencionalmente. Recibió tratamiento con medidas de sostén y tuvo buena evolución clínica.

Palabras clave: CARBAMAZEPINA-toxicidad
TOXICIDAD DE MEDICAMENTOS

Summary

Hereby we present the case of a 13-year-old boy who, suffering from secondary epilepsy, was receiving an irregular treatment with carbamazepine. At the moment he arrived at our department, several hypothesis concerning his diagnosis were evaluated. The blood analysis showed high levels of carbamazepine and after the patient had regained consciousness he claimed that he had taken the medicine intentionally. Treatment was based on life support measures and activated charcoal showing optimal response.

Key words: CARBAMAZEPINE-toxicity
DRUG TOXICITY

Introducción

La carbamazepina fue utilizada inicialmente en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y se aprobó su uso como fármaco antiepiléptico a partir de 1974^(1,2). Es útil en el control de las crisis tónico-clónicas generalizadas y de las crisis parciales simples y complejas. Su utilización ha ido en aumento en los últimos años. La mayor disponibilidad determinó un aumento del número de intoxicaciones agudas por este fármaco, de causa accidental o intencional.

La carbamazepina está relacionada químicamente con los antidepresivos tricíclicos y es utilizada también en el tratamiento de pacientes con síndrome bipolar^(1,3). Su mecanismo de acción es similar al de la fenitoína: bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes que produce inhibición en el foco epiléptico y en zonas adyacentes. Es además un potente agente anticolinérgico que actúa a nivel de los receptores muscarínicos y nicotínicos^(1,2). Se absorbe lentamente por vía digestiva, un 60–80 % se une a las proteínas plasmáticas y es metabolizada a nivel hepático resultando un metabolito activo (epóxido) con similares propiedades, tanto anticonvulsivantes como tóxicas, que la carbamazepina que cobra importancia en caso de sobredosis.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda se vinculan fundamentalmente a la esfera neurológica y en casos más graves pueden ocurrir complicaciones cardiovasculares y respiratorias⁽⁴⁻⁸⁾.

El tratamiento de la intoxicación con carbamazepina se basa en el soporte de las funciones vitales y en el empleo de carbón activado^(2,4).

Caso clínico

Un varón de 13 años es trasladado al Departamento de Emergencia por presentar coma y convulsiones. Siete

1. Asistente de Clínica Pediátrica y de la Unidad de Emergencia del Instituto de Pediatría.

2. Médico Pediatra de la Unidad de Reanimación y Estabilización (URE) del Departamento de Emergencia (DEP) del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

3. Profesor Agregado de Pediatría. Jefe del Departamento de Emergencia del CHPR.

Fecha de recibido: 7 de diciembre de 2004

Fecha de aprobado: 19 de abril de 2005

horas antes del ingreso, mientras dormía, tuvo un episodio brusco de breve duración, presenciado por su madre, caracterizado por hipotonía, clonias del miembro superior derecho, chupeteo, mirada fija y ausencia de respuesta al llamado. Luego del evento presentó un vómito y permaneció dormido. Reiteró el mismo episodio a las tres horas, luego del cual sobrevino depresión neurológica por lo que consultan. No presentaba historia de traumatismos, fiebre ni cefaleas. Los familiares negaban la posibilidad de la ingesta de tóxicos o alcohol.

A los 11 años se le había extirpado un neurocitoma temporal con evolución favorable. Dos meses antes del ingreso la resonancia magnética de cráneo había sido normal. Portador de una epilepsia secundaria, estaba en tratamiento con carbamazepina, presentando crisis esporádicas similares a las que motivaron la consulta. En el contexto de una disfunción familiar el niño recibía el fármaco en forma irregular.

Al examen presentaba una frecuencia respiratoria de 28 rpm, taquicardia sinusal de 110 cpm, presión arterial 110/75 mmHg y la puntuación en la escala de Glasgow era de 11. Las pupilas estaban simétricas, reactivas a la luz, no tenía rigidez de nuca ni déficit focales neurológicos. Ingresó a la Unidad de Reanimación y Estabilización del Departamento de Emergencia Pediátrica en donde se procedió a la monitorización cardíaca y respiratoria así como al cateterismo venoso, nasogástrico y vesical, y se administró oxígeno y solución glucofisiológica.

Exámenes de laboratorio: glicemia 1,02 mg/dl, natriemia 140 mEq/l, kalemia 4,3 mEq/l, calcemia 1,1 mmol/l; tomografía de cráneo normal, dosificación de carbamazepina en sangre de 117 µg/ml (rango terapéutico 5-10 µg/ml). Se inició tratamiento con carbón activado a 0,5 g por kilo de peso. Se reiteró dosificación de carbamazepina a las 4 horas con cifras de 17,95 µg/ml. A las siete horas la puntuación en la escala de Glasgow era de 12, recuperándose totalmente a las 26 horas del ingreso, momento en el cual los niveles de carbamazepina plasmática eran de 1,3 µg/ml.

Del interrogatorio ulterior al paciente surgió que había ingerido 17 comprimidos de 400 mg de carbamazepina en forma intencional.

Discusión

El diagnóstico diferencial, en un paciente que se presenta con estado mental alterado, es complejo y el manejo inicial siempre debe ir dirigido al ABC: vía aérea, ventilación, circulación. Las causas pueden ser traumáticas, tóxicas, infecciosas, tumorales, etcétera⁽³⁾. En el caso analizado no había antecedentes de trauma, ni historia de enfermedad infecciosa y se negaba la ingesta de tóxi-

cos. Sin embargo, se trataba de un niño con antecedentes de neurocirugía por un tumor intracraneano que obligaba a descartar, en primera instancia, la recidiva del mismo mediante la tomografía de cráneo.

La ingesta irregular del antiepiléptico evocó la posibilidad de que estuvieran subterapéuticos los niveles séricos de carbamazepina. Por el contrario, el laboratorio evidenció niveles tóxicos con cifras muy elevadas al inicio, valores muy por encima de los reportados en la bibliografía consultada. En situaciones de intoxicación aguda por ingestas copiosas, metabolitos de carbamazepina en exceso reaccionan en forma cruzada en la técnica de dosificación y actúan como contaminantes de la misma cuando comúnmente no son determinados en las mediciones séricas del laboratorio. El descenso de estos contaminantes disminuye el porcentaje de reacción cruzada. Es así, que la segunda determinación evidenció niveles tóxicos muy por debajo de los valores iniciales [Comunicación personal del Dir. del Laboratorio Central del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Dr. Cladera].

Se trataba entonces de una intoxicación intencional. Si bien la realización de una correcta anamnesis a los familiares es fundamental para detectar las situaciones de riesgo y posible ingestión, los datos obtenidos pueden no ser concluyentes, como ocurrió en el presente caso.

En la intoxicación aguda por carbamazepina las manifestaciones neurológicas son los hallazgos más frecuentes: letargia, nistagmus, ataxia, disartria y en casos más severos pueden presentarse coma y convulsiones.⁽⁵⁻¹⁰⁾ La presencia de convulsiones se reporta entre 18% y 20% de los casos y se asocian con mayor severidad de la intoxicación^(2,6).

La taquicardia sinusal constituye la manifestación cardiovascular más frecuente y se produce en respuesta a la acción de la droga y su metabolito a nivel de los canales de sodio y por su acción anticolinérgica.

Se describen otras manifestaciones cardíacas como prolongación del intervalo Q-T, grados variables de bloqueo aurículo-ventricular e hipotensión, las cuales ocurren en intoxicaciones severas^(2,5,11).

En dosis terapéutica la carbamazepina no es arritmógena. Sin embargo, cuando se alcanzan niveles tóxicos produce, al igual que los antidepresivos tricíclicos, bloqueo de canales de sodio a nivel cardíaco favoreciendo la presencia de arritmias^(2,4,5,8). Por su acción anticolinérgica puede presentarse disminución del peristaltismo intestinal e íleo, lo cual debe tenerse en cuenta ya que la permanencia del fármaco en la luz intestinal favorece que su absorción sea lenta y errática.

Fueron descritas variaciones cíclicas de las manifestaciones clínicas que se vinculan a picos séricos del fármaco, así como la permanencia de niveles tóxicos por

dos o tres días hasta la recuperación del peristaltismo^(2,9). El conocimiento de este hecho obliga a una enérgica descontaminación gástrica como objetivo terapéutico.

Varios autores relacionan la gravedad de las manifestaciones clínicas con los niveles séricos del fármaco^(4-6,9,11). Existen reportes que señalan que los niños tienen más riesgo de toxicidad grave con menores niveles séricos de carbamazepina que los adultos, lo que se ha vinculado a una mayor capacidad de metabolizar el fármaco a epóxido el cual comúnmente no es determinado en las mediciones séricas. Por esta razón algunos autores recomiendan el manejo terapéutico según las manifestaciones clínicas del paciente, independientemente de las cifras séricas encontradas^(2,4).

El tratamiento del paciente, objeto de esta presentación, estuvo basado en el mantenimiento de las funciones vitales. No requirió asistencia ventilatoria mecánica, recurso terapéutico que puede ser necesario en intoxicaciones graves. Las convulsiones cedieron luego de la admisión y no requirieron tratamiento. De ser necesario tratarlas se recomienda la utilización de benzodiazepinas y barbitúricos. La fenitoína no es un fármaco recomendado por tener similar mecanismo de acción de la carbamazepina^(2,9).

La descontaminación gástrica mediante el uso de múltiples dosis de carbón activado es lo indicado en casos de sobredosis. No obstante, deben considerarse los riesgos de esta terapia en pacientes con íleo intestinal expuestos a aspiración de contenido gástrico, en los que debe protegerse la vía aérea^(2,3,4,9).

Otros recursos terapéuticos que han sido ensayados en pacientes críticos, cuando fracasa el tratamiento convencional, son la hemoperfusión con carbón activado y la hemodiálisis^(2,4,9,11).

Se concluye que debe tenerse en cuenta la sobredosis de carbamazepina en el diagnóstico diferencial de un niño en tratamiento con este fármaco que se presenta con convulsiones y trastornos de conciencia.

Independientemente de los niveles séricos debe implementarse un tratamiento dirigido al mantenimiento de las funciones vitales y a la descontaminación digestiva enérgica con carbón activado.

Bibliografía

1. **Mc. Namara J.** Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 1996: 504-6.
2. **Spiller H, Abat D.** Management of carbamazepine overdose. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17(6): 452-6.
3. **Fleischman A, Chiang V.** Carbamazepine overdose recognized by a tricyclic antidepressant assay. *Pediatrics* 2001; 107(1): 176-7.
4. **Jones A, Proudfoot A.** Features and management of poisoning with modern drugs used to treat epilepsy. *QMJ* 1998; 91(5): 325-32.
5. **Lifshitz M, Gavrillo V, Sofer S.** Signs and symptoms of carbamazepine overdose in young children. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16(1): 26-7.
6. **Bridge T, Norton R, Robertson W.** Pediatric carbamazepine overdoses. *Pediatr Emerg Care* 1994; 10(5): 260-3.
7. **Macnab A, Birch P, Macready J.** Carbamazepine poisoning in children. *Pediatr Emerg Care* 1993; 9(4): 195-8.
8. **Burger M, De Ben S, Pose D.** Intoxicaciones más frecuentes en pediatría. En: Bello O, Sehabiague G, Prego J, de Leonardi D. *Pediatría: urgencias y emergencias*. Montevideo: Bibliomédica, 2002: 627-48.
9. **Banner W.** Anticonvulsivantes. En: Blumer JL. *Guía práctica de cuidados intensivos en pediatría*. Madrid: Mosby/Doyma, 1993: 690-2.
10. **Herranz Aguirre M.** Intoxicaciones por psicofármacos. En: *Manual de Intoxicación en Pediatría*. Madrid: Ergon, 2003: 133-4.
11. **Tibballs J.** Acute toxic reaction to carbamazepine: clinical effects and serum concentrations. *J Pediatr* 1992; 121(2): 295-9.

Correspondencia: Dra. Laura Protasio.

Dr. Joaquín Requena 1176/801. Montevideo, Uruguay.

E-mail: lauraprot@adinet.com.uy