

## INTOXICACIÓN AGUDA POR CARBAMAZEPINA

**Campany Herrero, D.**, Licenciado en Farmacia, Residente III; **Mateu de Antonio, J.**, Licenciado en Farmacia, Adjunto; **Del Villar Ruiz de la Torre, J. A.**, Doctor en Farmacia, Jefe de Servicio; **Grau Cerrato, S.**, Doctor en Farmacia, Jefe de Sección; **Salas Sánchez, E.**, Licenciada en Farmacia, Coordinadora; **Ortiz Sagristà, P.**, Licenciado en Farmacia, Jefe de Sección.

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona.

### Palabras clave:

Intoxicación aguda. Carbamazepina. Farmacocinética. Carbón activado.

### Resumen:

Se describe un caso clínico de intoxicación aguda por carbamazepina. Se realiza una revisión bibliográfica de casos de intoxicación similares descritos anteriormente. Asimismo se enumeran las características farmacocinéticas más destacables de carbamazepina durante un episodio de intoxicación aguda, así como las medidas terapéuticas más adecuadas.

### ACUTE INTOXICATION BY CARBAMAZEPINE

### Key words:

Acute intoxication. Carbamazepine. Pharmacokinetics. Activated charcoal.

### Summary:

A case of acute carbamazepine intoxication is reported. Similar cases of intoxication were reviewed. The most noteworthy pharmacokinetic features of carbamazepine during an episode of acute intoxication were enumerated, as well as the most suitable therapeutic measures.

*Farm Hosp* 2000;24(1):43-46

## INTOXICACIÓN AGUDA POR CARBAMAZEPINA

La intoxicación farmacológica aguda suele ser motivo de asistencia en los servicios de urgencias de los hospitales. En población adolescente y adulta el porcentaje de intencionalidad en las intoxicaciones farmacológicas (intentos de autólisis) oscila alrededor del 70% (1). En estos casos es imprescindible intervenir rápidamente para minimizar los efectos tóxicos del fármaco, que en ocasiones pueden llegar a ser fatales. Asimismo es muy importante para el clínico poder disponer de la máxima información posible acerca del agente causal (fármaco responsable y cantidad consumida) y del momento en el que se ha producido la intoxicación para poder adoptar las medidas terapéuticas más adecuadas en cada caso.

Los anticonvulsivantes son uno de los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en los intentos de autólisis por medio de fármacos (2). Se describe un caso de intoxicación aguda por carbamazepina (CBZ) y las medidas terapéuticas adoptadas en el servicio de urgencias, así como el seguimiento clínico y farmacocinético que se realizó desde el servicio de farmacia.

## CASO CLÍNICO

**Filiación y antecedentes.** Hombre de veintisiete años de edad en tratamiento crónico con CBZ por trastorno psiquiátrico desconocido.

**Enfermedad actual.** Remitido al servicio de urgencias del hospital por ingesta masiva de Tegretol® (carbamazepina). El propio paciente indica el medicamento responsable de la intoxicación, aunque desconoce la cantidad y el momento exacto de la ingesta de los comprimidos.

**Exploración física al ingreso.** Se observa que el paciente se encuentra obnubilado, presentando pupilas midriáticas, nistagmo vertical en el ojo derecho, movimientos anormales y actitud violenta.

*Correspondencia:* David Campany Herrero. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Pg. Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

Fecha de recepción: 13-5-99

*Farm Hosp* 2000;24(1):43-46

**Exploraciones complementarias al ingreso.** En electrocardiograma se aprecia taquicardia sinusal (100 pulsaciones/minuto) sin alteraciones del ritmo cardíaco ni bloqueo auriculoventricular. El análisis gasométrico es normal. Los test para etanol, benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos dan resultado negativo. Presenta ligera leucocitosis (13.600 cél/ml). Concentración de CBZ en plasma: 35 µg/ml (margen terapéutico: 4-12 µg/ml).

**Orientación diagnóstica.** Intoxicación aguda por CBZ.

**Plan y tratamiento.** Se administró inicialmente dosis repetidas de carbón activado más tratamiento de soporte. Se monitorizó la función cardiorrespiratoria y la concentración plasmática de CBZ. Se descartó forzar la diuresis. Se planteó la posibilidad de la hemoperfusión para acelerar el aclaramiento plasmático del fármaco, decidiéndose finalmente no realizar esta técnica.

**Evolución.** El paciente vomitó repetidas veces las dosis iniciales de 30 g de carbón activado, lográndose un efecto de lavado gástrico. En el primer vómito se observaron numerosos restos de comprimidos. Durante las primeras veinticuatro horas de ingreso no se consiguió realizar un tránsito intestinal completo con carbón activado.

**Determinación plasmática de CBZ a las cinco horas postingreso:** 20 µg/ml.

**Determinación plasmática de CBZ a las diecisiete horas postingreso:** 20 µg/ml.

El paciente se mantuvo clínicamente estable y sólo presentó síntomas de alteraciones neurológicas (somnia y ataxia). Los datos analíticos no indicaron lesión hepática.

Posteriormente se repartieron las dosis de carbón activado en pequeñas cantidades (5-10 g), siendo éstas bien toleradas. Se realizaron varios tránsitos intestinales completos del adsorbente, administrándose una dosis purgante de hidróxido magnésico treinta minutos después de cada toma.

**Determinación plasmática de CBZ a las treinta y una horas postingreso:** 14 µg/ml.

**Determinación plasmática de CBZ a las cuarenta y nueve horas postingreso:** 8,5 µg/ml.

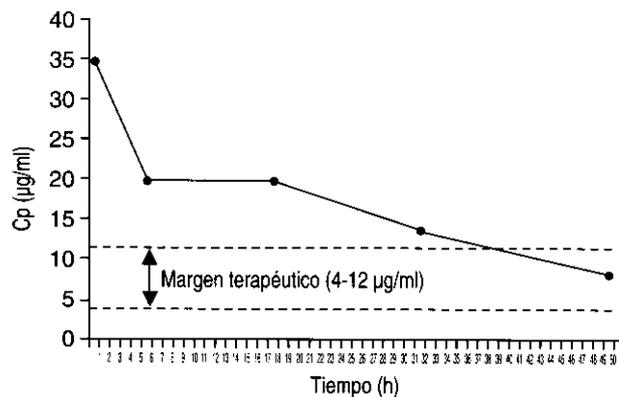
En la figura 1 se muestra la evolución de las concentraciones plasmáticas de CBZ. La técnica analítica utilizada en el servicio de farmacia para determinarla es el inmunoensayo con fluorescencia polarizada (FPIA) mediante un instrumento TDx Abbott®.

El paciente fue valorado por el servicio de psiquiatría y fue derivado a un centro psiquiátrico setenta y dos horas después del ingreso, sin presentar ningún tipo de alteración clínica atribuible a CBZ.

## COMENTARIO

Los síntomas y signos que presentó el paciente durante el ingreso en el servicio de urgencias son característicos de la intoxicación aguda por CBZ (3-7).

A pesar de la gravedad del cuadro clínico que puede suponer una situación de sobredosis por CBZ (arrit-



**Figura 1.**—Evolución de la concentración plasmática de carbamazepina.

mias, coma, paro cardiorrespiratorio) son mínimos los casos documentados con evolución fatal. En dos revisiones de intoxicación aguda por este fármaco que incluyeron pacientes con picos de concentración plasmática entre 20 y 65 µg/ml (4, 8, 9) sólo dos de los 63 casos descritos (3,17%) presentaron un resultado final de *exitus*. Estas cifras tan sólo deben considerarse como orientativas debido a la gran variabilidad existente entre las características de los sujetos estudiados y las diferencias entre los valores detectados de concentración plasmática máxima de fármaco.

En una situación de intoxicación aguda la curva de niveles plasmáticos de CBZ presenta un perfil característico. En primer lugar destaca una primera fase de rápida eliminación de fármaco, seguida posteriormente por la aparición de un período en el que el aclaramiento plasmático de CBZ se desacelera, dando lugar a unos niveles que se mantienen prolongadamente por encima del umbral terapéutico (período meseta) (8, 10). En nuestro caso el período meseta se prolongó aproximadamente durante unas quince horas (Fig. 1), no pudiéndose descartar que entre las dos determinaciones que lo definen hubiesen existido picos máximos secundarios como se ha descrito anteriormente en otros trabajos publicados (4, 7). Clínicamente, el período de meseta supone un riesgo superior de aparición de reacciones tóxicas del fármaco, así como un aumento del tiempo de permanencia de éstas, especialmente a nivel neurológico. Si no se actúa adecuadamente el período meseta puede prolongarse hasta cuarenta y ocho-noventa y seis horas (4, 10).

La aparición del período meseta podría explicarse por diferentes características farmacológicas y farmacocinéticas de CBZ, que de alguna manera mantienen prolongadamente los mecanismos de entrada de fármaco a circulación sistémica y limitan sus sistemas de eliminación.

En situaciones de intoxicación aguda, de manera similar a los antidepresivos tricíclicos, es característica la aparición de reacciones anticolinérgicas (midriasis, taquicardia, movimientos anormales) (3, 9, 11). De entre

ellas destaca la disminución del peristaltismo intestinal, que produce un aumento del tiempo de permanencia de CBZ en estómago y duodeno (10, 11). Este hecho explicaría un proceso prolongado de absorción, que sería uno de los principales factores responsables de la aparición de concentraciones plasmáticas mantenidas del fármaco.

Además, el efecto farmacotóxico de CBZ en un proceso de sobredosis se ve reforzado por la elevada presencia de su principal metabolito (10,11-epoxycarbamazepina), que presenta una actividad anticolinérgica muy similar a la molécula original. En nuestro caso no fue posible determinar exactamente la concentración plasmática del epóxido, aunque en pacientes tratados crónicamente ésta se sitúa entre un tercio y la mitad de la concentración plasmática de CBZ (12).

Por otro lado, la ingesta masiva de comprimidos de CBZ puede dar lugar a la formación de agregados (4, 5, 7, 8), que actuarían de manera similar a las formas sólidas de liberación sostenida (absorción prolongada).

En cuanto al proceso de distribución, el carácter lipófilo de CBZ facilitaría en una primera fase que el fármaco se almacenase ampliamente en diversos tejidos del organismo (10) (depósito temporal), pudiendo posteriormente redistribuirse a plasma.

Finalmente, la entrada masiva del fármaco a circulación sistémica posiblemente pueda saturar sus mecanismos metabólicos (7, 8, 10), quedando limitada su principal vía de eliminación. Sin embargo, en pacientes tratados crónicamente con el fármaco a dosis terapéuticas se observa un efecto de autoinducción del metabolismo hepático (6, 8, 11, 13). Ello explicaría que en casos de sobredosis los pacientes en tratamiento crónico muestren una primera fase de eliminación de fármaco más rápida que aquellos que no han tenido contacto anterior con CBZ (10).

El objetivo de la terapia aplicada en un caso de intoxicación aguda por CBZ es reducir lo más rápidamente posible las concentraciones plasmáticas del fármaco para minimizar el riesgo de aparición de toxicidad. La inducción del vómito o el lavado gástrico es efectivo debido al retraso en el vaciado gástrico que posibilita la permanencia en el estómago de cantidades importantes de fármaco potencialmente absorbibles (4). En nuestro caso se procedió directamente a la administración de carbón activado por sonda nasogástrica. A pesar de ello, la intolerancia de las primeras dosis facilitó por emesis la expulsión del contenido gástrico. La administración de carbón activado ha demostrado ser una medida muy eficaz para evitar la absorción del fármaco, que como consecuencia de la inhibición del peristaltismo permanece en el tracto intestinal (3, 4, 6, 7, 11, 13). Además, el carbón activado puede actuar sobre la fracción del fármaco susceptible de reabsorberse a través del ciclo enterohepático (8, 11, 14). Los constantes episodios eméticos producidos durante la administración del carbón activado hicieron necesario dividir las dosis del adsorbente en pequeñas cantidades (5 g aproximadamente), que se administraron su-

cesivamente, consiguiéndose aumentar su tolerancia. Este hecho coincidió con la finalización del período de meseta. A pesar de ello, y aunque son numerosos los estudios que indican la efectividad del carbón activado (3, 5, 7, 13), en nuestro caso es difícil predecir cuál hubiese sido la evolución de los niveles plasmáticos si no se hubiera conseguido realizar varios tránsitos intestinales completos con el antídoto. Es recomendable administrar un purgante después del adsorbente para evitar la obstrucción intestinal y facilitar la evacuación del agregado (3, 11).

Se planteó inicialmente someter al paciente a hemoperfusión con carbón activado. Esta técnica invasiva se ha utilizado solamente en aquellas situaciones de mayor gravedad (3, 6), descartándose en nuestro caso por la buena evolución clínica del paciente.

Se consideró contraindicado forzar la diuresis debido a que CBZ es un fármaco que se une en un elevado porcentaje a proteínas plasmáticas (75% aproximadamente) y a que su principal vía de eliminación es el metabolismo hepático, excretándose por vía renal sólo un 1-3% del fármaco en plasma (3, 10).

En resumen, en casos de intoxicación aguda por CBZ es aconsejable eliminar las cantidades remanentes de fármaco en el tracto gastrointestinal para acelerar la disminución de sus concentraciones plasmáticas, así como monitorizar las constantes vitales del paciente para poder actuar precozmente si ello fuera necesario. Asimismo, debido a la posibilidad de redistribución del fármaco a circulación sistémica, es recomendable mantener al paciente bajo control incluso durante períodos posteriores a la normalización de los niveles séricos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dueñas A. Valoración, diagnóstico y tratamiento general de las intoxicaciones agudas. En: Rodés J, Guardia J, eds. Medicina interna. Barcelona: Masson, 1997. p. 3399-406.
2. Salvá P, et al. *Protocols d'intoxicacions per als serveis d'urgències*, 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, 1990.
3. Durelli L, Massazza U, Cavallo R. Carbamazepine toxicity and poisoning. Incidence, clinical features and management. *Med Tox Adverse Drug Exp* 1989; 4:95-107.
4. Fischer RS, Cysyk B. A fatal overdose of carbamazepine: case report and review of literature. *Clin Toxicol* 1988;26:477-86.
5. Wason S, Baker RC, Carolan P, Seigel R, Druckenbrod RW. Carbamazepine overdose. The effects of multiple dose activated charcoal. *Clin Toxicol* 1992; 30:39-48.
6. Deng JF, Shipe JR, Rogol AD, Donowitz L, Spyker DA. Carbamazepine toxicity: comparison of measurement of drug levels by HPLC and EMIT and model of carbamazepine kinetics. *Clin Toxicol* 1986; 24:281-94.

7. Rockoff S, Baselt RC. Severe carbamazepine poisoning. *Clin Toxicol* 1981;18:935-9.
8. Weaver DF, Camfield P, Fraser A. Massive carbamazepine overdose: clinical and pharmacologic observations in five episodes. *Neurology* 1988;38:755-9.
9. Spiller HA, Krenzelok EP, Cookson E. Carbamazepine overdose: a prospective study of serum levels and toxicity. *Clin Toxicol* 1990;28:445-58.
10. Vree TB, Janssen TJ, Hekster YA, Termond EFS, Van de Dries ACP, Wijnands WJA. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine and its epoxy and hydroxy metabolites in humans after an overdose. *Ther Drug Monit* 1986;8:297-304.
11. Sethna M, Solomon G, Cedarbaum J, Kutt H. Successful treatment of massive carbamazepine overdose. *Epilepsia* 1989;30:71-3.
12. McKichan JJ, Kutt H. Carbamazepine therapeutic use and serum concentration monitoring. En: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing drug therapy: practical applications of drug monitoring*. New York: Gross, Townsend, Frank; 1981. p. 1-25.
13. Boldy DAR, Hath A, Ruddock S, Vale JA, Prescott LF. Activated charcoal for carbamazepine poisoning. *Lancet* 1987;1:1027.
14. Tibbals J. Acute toxic reaction to carbamazepine: clinical effects and serum concentrations. *J Pediatr* 1992;121:295-9.