

Revisión de los casos de intoxicación por carbamazepina en un hospital general en un periodo de 5 años

M. P. ORTEGA GARCÍA¹, J. GUEVARA SERRANO², E. M. FERNÁNDEZ VILLALBA³,
E. LÓPEZ BRIZ⁴, I. GIL GÓMEZ⁵

¹Farmacéutica. Residente III de Farmacia Hospitalaria. ²Doctor en Farmacia. Adjunto del Servicio de Farmacia.

³Farmacéutica. Residente III de Farmacia Hospitalaria. ⁴Farmacéutico. Jefe del Servicio de Farmacia.

⁵Farmacéutica. Residente II de Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Valencia.

Resumen

Objetivo: Determinar las causas que motivaron las intoxicaciones por carbamazepina registradas por el servicio de farmacia de un hospital general durante un periodo de cinco años.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de 57 pacientes (69 episodios) atendidos en el hospital del 01-01-1995 al 01-06-2000 y a los que se les había determinado en el servicio de farmacia concentraciones plasmáticas de carbamazepina superiores a 12 mcg/mL.

Resultados: En total se registraron 69 episodios correspondientes a 57 pacientes. Los síntomas y/o signos oscilaron desde mareo y ataxia hasta pérdida de conciencia. Las concentraciones plasmáticas determinadas se situaron entre 12 y 40 mcg/mL. Las causas halladas de intoxicación por carbamazepina fueron las siguientes: 1) Intento de autólisis: 13 pacientes (21 episodios) que tomaron desde 1,2 a 16 gramos de carbamazepina. 2) Aumento de la semivida biológica: 17 pacientes. La semivida biológica estimada para estos pacientes osciló entre 23,7 y 38,6 horas (valor medio poblacional: 16,2 horas). 3) Inicio de tratamiento: 13 pacientes (15 episodios). 4) Toma de dosis adicionales por parte del paciente con la intención de aliviar la enfermedad: 10 pacientes (12 episodios). 5) Dosis prescrita por el médico muy alta: 3 pacientes tenían prescritas dosis de 24, 30 y 30 mg/kg/día. 6) Reducción del volumen de distribución: 1 paciente con un volumen de distribución estimado de 1,05 L/kg (valor medio poblacional: 1,4 L/kg).

Discusión: Se han hallado seis causas que pueden provocar en mayor o menor grado toxicidad por carbamazepina. De todas ellas el intento de autólisis es la más importante y la que tiene peores consecuencias.

Palabras clave: Carbamazepina, intoxicación, farmacocinética.

Recibido: 31-05-2001

Aceptado: 13-07-2001

Correspondencia: Javier Guevara Serrano. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Valencia. Tres Cruces s/n. 46014. Valencia. Telf. 96-3862988. E-mail: guevara_jav@gvn.es

Este trabajo ha sido presentado parcialmente como comunicación en el XLV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Las Palmas de Gran Canaria, 3-6 octubre del 2000.

Summary

Objective: To study the causes of carbamazepine intoxication during five years in a general hospital.

Method: A descriptive, retrospective study. Patients who were attended in our hospital from 01-01-1995 to 01-06-2000 and who had serum carbamazepine concentrations above 12 mcg/mL, were reviewed.

Results: 57 patients (69 events) were reviewed. Symptoms and signs ranged from dizziness and ataxia to loss of consciousness. Serum carbamazepine concentrations were from 12 to 40 mcg/mL. The causes of carbamazepine intoxication were: 1) Suicide attempt: 13 patients (21 events) who ingested from 1,2 to 16 grams of carbamazepine. 2) Biological half-life increase: 17 patients. Their carbamazepine biological half-life were estimated between 23,7 and 38,6 hours (poblational value: 16,2 hours). 3) Beginning of treatment: 13 patients (15 events). 4) Ingestion of excessive doses to relieve symptoms of illness: 10 patients (12 events). 5) Excessive prescribed dose: 3 patients. Prescribed dose in these patients were 24, 30 and 30 mg/kg/day. 6) Distribution volume reduction: 1 patient. Distribution volume estimated was 1,05 L/kg (poblational value: 1,4 L/kg).

Discussion: We have found 6 causes of carbamazepine intoxication. Suicide attempt is the most important and severe cause.

Key words: Carbamazepine, intoxication, pharmacokinetics.

INTRODUCCIÓN

La carbamazepina es un derivado dibenzoazepina iminoestilbeno (5H-dibenz[b, f]azepino-5-carboxamida), de estructura química similar a la imipramina. Las indicaciones para las que está aprobada por la "Food and Drug Administration" son: epilepsia (crisis tónico-clónicas y crisis parciales), espasmos infantiles, neuralgia glosofaríngea y neuralgia del trigémino. Otros usos en los que también ha demostrado ser eficaz son los trastornos bipolares, alteraciones afectivas o de la conducta y esclerosis múltiple. Para el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria, es considerado el fármaco de primera elección por su menor toxicidad. En comparación con fenobarbital, fenitoína y

primidona, es el que produce menor afectación de la función cognitiva y menores alteraciones de la conducta. Carbamazepina también es el fármaco de elección en la neuralgia del trigémino y también es considerado fármaco de elección en los desórdenes bipolares. El mecanismo de acción en la prevención de crisis convulsivas aún no está claro, pero parece estar implicada una reducción de la respuesta polisináptica y un bloqueo de la potenciación postsináptica. La reducción del dolor se produce por una estimulación del nervio infraorbital y por una disminución del potencial talámico y de los reflejos bulbar y polisinápticos (1).

Respecto a sus características farmacocinéticas su biodisponibilidad oral es variable ($f=0,85-0,9$), con diferencias importantes entre individuos (edad, horario de administración, administración con o sin alimento) y entre preparados farmacéuticos. El tiempo que tarda en alcanzarse la concentración plasmática máxima es de 2-6 horas tras dosis múltiples y hasta 24-30 horas tras una sola dosis o en caso de sobredosificación. Esta diferencia se debe a la mayor velocidad de eliminación tras la administración de dosis múltiples. Carbamazepina, al ser una molécula muy lipófila, se distribuye ampliamente en el tejido adiposo siguiendo un modelo monocompartmental. Su volumen de distribución varía entre 0,8 y 1,9 L/kg y la unión a proteínas plasmáticas es del 70-80%. Se elimina principalmente por metabolización hepática a cargo de isoenzimas del citocromo P450 (CYP3A4), produciéndose varios metabolitos importantes como la 10,11-epoxi-carbamazepina, que es un metabolito activo. Por un fenómeno de autoinducción de la epoxidación, la carbamazepina aumenta su propio metabolismo durante el primer mes de tratamiento, teniendo como consecuencia una semivida biológica mayor tras la administración de una dosis única (20-50 horas) que en el tratamiento crónico (11-27 horas) y un aumento del aclaramiento durante los días 17 a 32 tras el inicio del tratamiento, periodo en el que la autoinducción es mayor. Por tanto, la dosis de inicio será inferior a la de mantenimiento. La concentración plasmática de carbamazepina puede verse afectada por fármacos inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450, y además, la propia carbamazepina es inductora enzimática de otros fármacos, lo cual requiere una especial atención en el caso de terapia concomitante con otros antiepilépticos u otros medicamentos. Tan sólo un 2% de la dosis de CBZ se elimina en la orina sin modificar, el resto de la dosis absorbida es metabolizada en el hígado y sus metabolitos se eliminan mayoritariamente por la orina y una pequeña parte en heces (2, 3). La dosis de mantenimiento recomendada es de 7-15 mg/kg/día para los adultos y de 11-40 mg/kg/día para los niños (1). Se han sugerido varios intervalos terapéuticos para carbamazepina, los más aceptados son: 4-8 mcg/mL en politerapia y 8-12 mcg/mL en monoterapia (4) ó 4-10 mcg/mL (5, 6). Pocos pacientes responden a concentraciones inferiores a 4 mcg/mL y la mayoría experimentan efectos tóxicos con concentraciones superiores a 12 mcg/mL, aunque éstos pueden aparecer ya con concentraciones plasmáticas de 8 mcg/mL (7).

Los efectos secundarios más frecuentes son: diplopía, somnolencia, visión borrosa, parestesias, nistagmo, ataxia, náuseas y vómitos (1, 8). También estimula la liberación de hormona antidiurética, pudiendo producir hiponatremia e hipoosmolalidad (intoxicación acuosa), descrita en un 6-31 % de los pacientes en tratamiento crónico con carbamazepina (9) y también en pacientes intoxicados (10, 11).

Varios estudios demuestran que existe una correlación entre las concentraciones plasmáticas y la gravedad de los síntomas y signos por intoxicación (3, 12, 13), de modo que a mayor concentración sérica más grave es la sintomatología. Los síntomas más frecuentes por intoxicación son la disminución de la conciencia, y otros neurológicos como ataxia, vértigo, nistagmus, diplopía, disartria o discinesia. En caso de ingestiones masivas con concentraciones plasmáticas superiores a 40 mcg/mL puede llegar a producirse coma, convulsiones, defectos en la conducción cardíaca y requerir ventilación artificial (12).

El objetivo de este trabajo fue determinar cuáles fueron las causas que motivaron las intoxicaciones por carbamazepina registradas por el Servicio de Farmacia de un Hospital General durante un periodo de 5 años y 5 meses (del 1/1/1995 al 1/6/00).

MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo. Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos aquellos pacientes a los cuales se les había determinado una concentración plasmática de carbamazepina superior a 12 mcg/mL, en los últimos 5 años. Se recogieron datos demográficos (sexo y edad), de dosificación o gramos ingeridos, la/s concentraciones plasmáticas de carbamazepina al y durante el ingreso, y otros datos de interés según la causa de la intoxicación fueron: volumen de distribución y semivida biológica en los casos de intoxicaciones yatrogénicas; otros fármacos ingeridos, diagnóstico, estancia en UCI y grado de toxicidad en intentos de autolisis; diagnóstico y días de inicio del tratamiento en intoxicaciones tras el inicio del tratamiento.

La concentración plasmática de carbamazepina se determinó mediante inmunoensayo de fluorescencia polarizada (*Abbott AXSYM, System*) y los parámetros farmacocinéticos se calcularon a partir del programa PKS (*Abbottbase Pharmacokinetic Systems*).

En función de la sintomatología se establecieron 3 niveles o grados de toxicidad:

—Nivel 1: Se presentaron todos o algunos de los siguientes síntomas: somnolencia, vértigo rotatorio, desorientación, ataxia, parestesias peribucales bilaterales, náuseas y vómitos, mareos, diplopía, nistagmo, cefaleas, sensación de ahogo.

—Nivel 2: Además el paciente presenta hipotonía generalizada, estupor y disartria.

—Nivel 3: Pérdida de conciencia sin respuesta a estímulos verbales.

RESULTADOS

En total se registraron 71 episodios correspondientes a 59 pacientes. De estos 59 pacientes se excluyeron 12 por las siguientes causas: 4 no pudo recuperarse la historia clínica, 7 no constaba en la historia clínica la intoxicación por carbamazepina y 3 eran pacientes pertenecientes a centros de atención primaria sin historia clínica en nuestro centro. Las concentraciones plasmáticas experimentales de carbamazepina oscilaron entre 12,2 y 45 mcg/mL.

Solamente los pacientes que realizaron ingestiones masivas con intenciones autolíticas presentaron toxicidad de grado 2 y 3, en el resto de pacientes los síntomas observados correspondieron al grado 1. Las intoxicaciones se agruparon según las siguientes causas (Fig. 1):

1. **Intento de autolisis.** 21 episodios correspondientes a 13 pacientes que ingirieron entre 1,2 y 16 gramos de carbamazepina. Las características de estos 21 episodios aparecen en la tabla I. En algún caso se asoció la ingestión de antidepresivos tricíclicos, benzodicepinas o alcohol. Se observa en las ingestiones masivas una prolongación del tiempo de absorción y de la semivida biológica. Así, por ejemplo, el paciente 1 a los 3 días del ingreso presenta una concentración plasmática de 16 mcg/mL y a los 5 días 15 mcg/mL, o en el sexto episodio de la paciente 4, puede observarse cómo la concentración plasmática va incrementándose desde 5,3 mcg/mL al ingreso hasta 45 mcg/mL 14,3 horas más tarde. El tratamiento de estos pacientes consistió en lavado gástrico, administración de carbón activo, diuresis forzada, hidratación y oxigenoterapia.

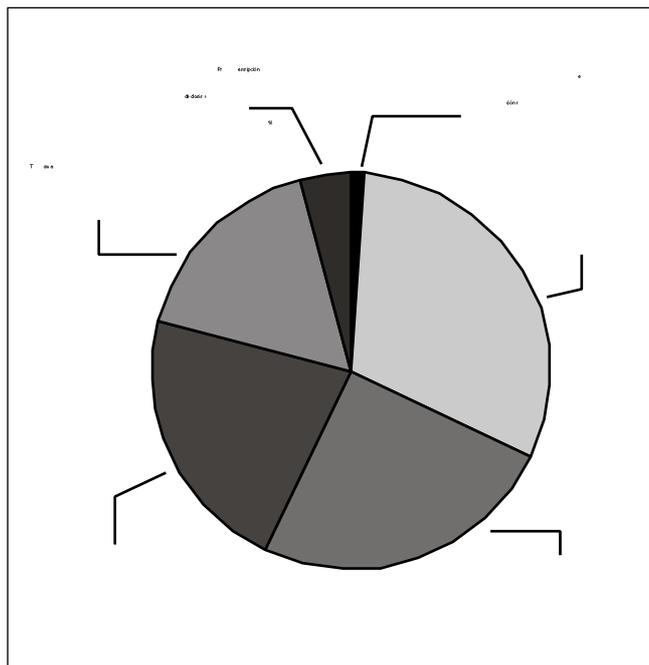


Fig. 1.- Distribución de frecuencias de las causas de intoxicación por carbamazepina en la población del estudio.

2. Semivida biológica superior a la poblacional. 17 pacientes presentaron signos de toxicidad asociados a concentraciones plasmáticas entre 12,2 y 19,3 mcg/mL tras la administración de dosis habituales, debido a que poseían una semivida de eliminación prolongada, oscilando entre 23,7 y 38,6 horas para 16 de ellos, siendo el valor medio poblacional de 16,2 horas. Para la paciente restante se estimó una semivida biológica de 43,4 horas, aunque este valor podría estar falseado debido a que presentaba un índice de masa corporal de 36,7 kg/m² (ver tabla II: pacientes 14-30).

3. Inicio de terapia. 13 pacientes (15 episodios) experimentaron toxicidad dentro de los primeros 12 días de tratamiento debido a que todavía no se había estabilizado el proceso de autoinducción enzimática. En dos de los pacientes se llegó a determinar una concentración plasmática de carbamazepina de 20 mcg/mL (ver tabla III: pacientes del 35 al 47).

4. Toma de dosis adicionales por parte del paciente con la intención de aliviar la enfermedad. 5 pacientes epilépticos (6 episodios) y otros 5 con neuralgia del trigémino (6 episodios) se intoxicaron de este modo. El paciente 44 pensaba que la carbamazepina era para el insomnio, por lo que se tomó 4-5 comprimidos. La paciente 50, que cuenta con dos episodios de intoxicación por carbamazepina, presentó en ambos hiponatremia por intoxicación hídrica, que se relacionó con el efecto liberador de hormona antidiurética que posee la carbamazepina. Este efecto de la intoxicación por carbamazepina es sumamente peligroso ya que, si no se corrige a tiempo, puede originar daño cerebral irreversible (9, 11) (ver tabla III: pacientes del 48 al 57).

5. Dosis prescrita por el médico muy elevada. 3 pacientes a los que se les había pautado dosis de 24, 30 y 30 mg/kg/día presentaron concentraciones plasmáticas entre 12,6 y 15,4 mcg/mL (ver tabla II: pacientes 31-33).

6. Volumen de distribución reducido. Una paciente con dosis y semivida biológica normales (12,7 mg/kg/día y 15,9 horas, respectivamente) presenta una concentración plasmática de 13 mcg/mL a las 3 horas de la dosis y de 8,5 mcg/mL a las 12 horas (concentración mínima). En un segundo control realizado otro día a las 12 horas de la toma de la medicación, vuelve a

obtenerse el valor de concentración plasmática 8,5 mcg/mL. El volumen de distribución estimado fue de 1,05 L/kg (valor medio poblacional 1,4 L/kg) (paciente 34 de la tabla II).

DISCUSIÓN

La revisión de los casos de intoxicación por carbamazepina ocurridos en un periodo de 5 años y que motivaron una consulta hospitalaria, así como la determinación de concentraciones plasmáticas de dicho fármaco, nos permite establecer en 6 las posibles causas de dicha intoxicación.

Por orden de importancia en cuanto a frecuencia de presentación, las causas registradas son:

1. Intento de autolisis (21 episodios),
2. Semivida biológica aumentada (17 episodios),
3. Inicio de terapia (15 episodios),
4. Toma intencionada para aliviar síntomas de la enfermedad (12 episodios),
5. Prescripción de dosis elevadas (3 episodios),
6. Disminución del volumen de distribución (1 episodio).

De todas ellas, la más grave y con peores consecuencias ha sido la ingestión voluntaria y masiva con fines autolíticos, ya que implica mayores concentraciones plasmáticas, las cuales se correlacionan con una mayor gravedad de los signos y síntomas de la intoxicación, como ya han demostrado varios estudios (3, 12, 13). En este tipo de intoxicados, hay dos características farmacocinéticas de la carbamazepina que contribuyen a agravar las consecuencias de la intoxicación: la prolongación del tiempo de absorción y el aumento de la semivida biológica. Sin embargo, en la ingestión voluntaria para aliviar la enfermedad, estos parámetros farmacocinéticos no se ven afectados de forma tan llamativa, y las concentraciones plasmáticas son menores porque la cantidad ingerida es también mucho menor. La prolongación del tiempo de absorción en las intoxicaciones agudas se puede explicar por varios mecanismos. En primer lugar, es característica la aparición de reacciones anticolinérgicas (midriasis, taquicardia, movimientos anormales), debidas tanto a la carbamazepina como a su principal metabolito 10,11-epoxicarbamazepina. De entre ellas, destaca la disminución del peristaltismo intestinal que aumenta el tiempo de permanencia de carbamazepina en estómago y duodeno, contribuyendo de este modo a prolongar el periodo de absorción (3, 8, 14, 15). Hay que tener en cuenta que la ingestión concomitante de antidepresivos tricíclicos va a exacerbar los efectos anticolinérgicos, entre ellos la atonía intestinal (pacientes 1 y 4). En segundo lugar, la toma masiva de comprimidos puede dar lugar a que se formen agregados que liberarían la carbamazepina de manera sostenida (13, 16). Respecto al incremento de la semivida biológica y, por tanto, al entencimiento en la eliminación de carbamazepina, se explicaría por la saturación de su metabolismo hepático como consecuencia de la entrada masiva de fármaco a circulación sistémica (2, 8, 13).

Tres de los pacientes tenían pautada en su tratamiento una dosis de carbamazepina intencionadamente elevada por tratarse de casos muy complejos con cuadros de epilepsia no controlada y en tratamiento concomitante con otros antiepilépticos.

La intoxicación tras el inicio de tratamiento con carbamazepina a dosis elevadas es evitable. Un conocimiento adecuado por parte del médico de las características farmacológicas y farmacocinéticas de la carbamazepina, no sólo es esencial para iniciar con seguridad un tratamiento, sino también para prevenir las importantes y frecuentes interacciones farmacológicas que presenta este antiepiléptico. La interacción más habitual es de tipo farmacocinético a nivel del metabolismo: por una parte la carbamazepina puede inducir el metabolismo de otros fármacos, y por otra, su metabolismo puede verse alterado significativamente por aquellos fármacos inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 del

Tabla I. Intento de autolisis con carbamazepina

Paciente	Sexo	Edad	g de CBZ ingeridos	Otros fármacos ingeridos	Cp de CBZ (mcg/mL)	Grado de toxicidad	Estancia en UC	Diagnóstico	Observaciones
1	H	24	16	Clomipratina (1,5 g)	Ingreso: 40, 24 h: 18, 48 h: 16, 120 h: 15	3	Sí	Paciente psiquiátrico no filiado	Concentraciones plasmáticas sostenidas probablemente debido a una prolongación de la absorción por disminución del peristaltismo intestinal consecuencia de los efectos anticolinérgicos aditivos de la clomipratina y la carbamazepina
2	H	66	1,2		14	1	NO	Epilepsia	En tratamiento con carbamazepina
3	H	29	2	Loprazepam (15 mg), etanol	Ingreso: 20, 8 h: 18	3	NO	Trastorno límite de la personalidad	Paciente con historial de múltiples ingresos hospitalarios por autoagresiones, tanto medicamentosas como de otro tipo. Finalmente murió en 1998. La toma de anticolinérgicos (mirtazapina) justificaría las concentraciones plasmáticas sostenidas del último episodio
3	H	29	¿?	Zolpidem, diazepam	14,6	1	NO	Trastorno límite de la personalidad	
3	H	32	¿?	Etanol, fluazepam, mirtazapina	Ingreso: 12, 7,5 h: 11, 16 h: 10,4	2	NO	Trastorno límite de la personalidad	
4	M	40	¿?		28	2	NO	Depresión	La paciente nunca ha llevado pautada la carbamazepina. Aunque está en tratamiento con antidepresivos y benzodiazepinas, jamás ha utilizado éstos en sus intentos de autolisis. Todos los episodios de autolisis que constan en su historial han sido con carbamazepina. Va a una farmacia, compra Tegre-tol 200%, y se toma su contenido. En el último episodio, el médico ordena su ingreso en UCI basándose en las concentraciones plasmáticas iniciales, aunque posiblemente no hubiera sido necesario
4	M	40	8	La paciente está en tratamiento con benzodiazepinas y antidepresivos, pero no tomó en ninguno de los ingresos	20,7	2	NO	Depresión	
4	M	40	10		Ingreso: 22, 10,5 h: 23, 18,5 h: 17	2	NO	Depresión	
4	M	44	10		Ingreso: 24,5, 4,8 h: 30, 6,5 h: 24,9, 20,5 h: 14,8	2	NO	Depresión	
4	M	45	10		Ingreso: 33,6, 8,5 h: 39	3	Sí	Depresión	
4	M	45	10		Ingreso: 5,3, 4,8 h: 33, 14,3 h: 45	3	Sí	Depresión	
4	M	45	10		Ingreso: 26,9, 37,8 h: 7,3	1	Sí	Depresión	
5	H	35	¿?		15	1	NO	Trastorno bipolar	En tratamiento con carbamazepina
6	M	20	3,2		19	1	NO	Trastorno bipolar	
7	H	16	¿?		20,4	1	NO	Epilepsia y trastornos del comportamiento	
8	H	47	4		Ingreso: 17,7, 12 h: 13,2, 18 h: 10	1	NO	¿?	
9	H	53	7		Ingreso: 36, 24 h: 25, 48 h: 4	2	NO	Depresión	El paciente no está en tratamiento con carbamazepina, sí con neurolepticos (dopromazina y antidepresivos (trazodona), aunque no los utilizó en el intento de autolisis
10	H	27	¿?	Cloracepto	15	1	NO	Psicosis exógena	En tratamiento con carbamazepina, cloracepto y levomepromazina
11	H	27	2	Benzodiazepinas	Ingreso: 28,7 17 h: 17 24 h: 9,3	1	NO	Retraso mental con trastorno de la conducta	En tratamiento con carbamazepina
12	H	27	¿?	Pimozida y biperideno	Ingreso: 17,2 12 h: 14,4	1	NO	Trastorno bipolar	En tratamiento con carbamazepina que se le retiró al alta
13	M	48	¿?	Diazepam	Ingreso: 14,6 24 h: 6,4	1	NO	Esquizofrenia	En tratamiento con carbamazepina

H: Hombre. M: Mujer.

Tabla II. Características demográficas y farmacocinéticas de los pacientes con una semivida biológica aumentada (14-30, 28 y 29 además llevaban dosis altas), dosis prescrita superior a la habitual (31-33) o volumen de distribución (Vd) reducido (34).

Número paciente	Sexo	Edad (años)	Dosis (mg/kg/día)	Concentración plasmática (mcg/mL)	Vd (L/kg)	t _{1/2} (horas)
14	M	63	8,5	12,8	1,4	43,4
15	M	74	11	13,9	1,5	38,6
16	H	16	11,7	12,3	1,5	32,9
17	M	23	12,2	13	1,4	31,3
18	M	22	13,9	13,6	1,5	29,5
19	H	46	14,1	16	1,4	33,1
20	H	21	14,3	12,2	1,4	27,1
21	M	¿?	14,3	13,3	1,5	29,5
22	H	37	14,6	12,6	1,4	25,7
23	H	29	15,4	16,1	1,4	26,1
24	H	21	16	13,1	1,4	24,6
25	H	19	18,5	13,4	1,6	25,3
26	H	23	18,5	14,8	2,3	29,3
27	M	19	18,9	14,3	1,4	23,7
28	M	20	30,7	13,8	1,4	26,7
29	M	37	16-32	13-15,9-19,3	3,1	25,6
30	H	23	15	14,2	1,4	28,1
31	M	68	24	13,1	1,4	14,3
32	H	22	30	12,6	1,7	12,9
33	M	24	30	15,4	1,4	12,1
34	M	15	14	13	1,05	15,9

H: Hombre. M: Mujer.

Tabla III. Pacientes intoxicados durante los primeros días de tratamiento (35-47) y pacientes que tomaron dosis superiores a la prescrita por el médico con el objetivo de aliviar los síntomas de su enfermedad (48-57)

Paciente	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Días desde el inicio del tratamiento	Concentración sérica (mcg/mL)
35	M	36	Epilepsia	2	20
36	H	82	Epilepsia	2	20
37	H	43	Trastorno bipolar	4	17,1
37	H	43	Trastorno bipolar	11	18,1
38	H	12	Epilepsia	4	14,5
39	H	77	Epilepsia	4	13
40	M	77	Epilepsia	5	13,2
41	H	72	Epilepsia	7	12,5
42	H	12	Epilepsia	7	12,2
43	H	72	Epilepsia	8	17,2
43	H	72	Epilepsia	10	16,5
44	M	63	Epilepsia	12	13,3
45	M	35	Trastorno de personalidad mixta	6	12,3
46	H	28	Trastorno bipolar	5	13,7
47	H	44	Esquizofrenia	5	16,6
48	M	10	Epilepsia	> 6 meses	13
49	M	11	Epilepsia	> 6 meses	14
50	H	39	Epilepsia	> 6 meses	13,3
50	M	45	Neuralgia del trigémino	> 6 meses	12,4
51	M	70	Neuralgia del trigémino	> 6 meses	16
52	M	71	Epilepsia	> 6 meses	13,5
52	M	72	Epilepsia	> 6 meses	12,4
53	M	76	Neuralgia del trigémino	> 6 meses	13,3
54	H	77	Neuralgia del trigémino	> 6 meses	16,2
55	H	77	Neuralgia del trigémino	> 6 meses	15,8
56	H	31	Epilepsia	> 6 meses	20
57	H	76	Neuralgia del trigémino	> 6 meses	15,4

H: Hombre. M: Mujer.

citocromo P-450, principal vía de biotransformación hepática de la carbamazepina (2).

De los pacientes con una semivida biológica aumentada, dos tomaban ácido valproico, tres lamotrigina (uno de estos últimos además tomaba cloracepato) y para el resto no se menciona otro tratamiento salvo la carbamazepina. La evidencia indica que el efecto del ácido valproico sobre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina es contradictorio, encontrando casos en los que ésta aumenta, disminuye o bien no cambia (17). En los casos revisados en este artículo, el ácido valproico podría ser responsable del aumento de la semivida biológica y de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina como consecuencia de un efecto inhibidor del citocromo P-450. La influencia de lamotrigina sobre otros fármacos no está bien definida, no habiéndose descrito aumentos en la semivida biológica de carbamazepina, aunque sí incrementos en la concentración de 10-11 epoxicarbamazepina (17, 18). Con relación a cloracepato, no se ha descrito ninguna interacción (17). El aumento de la semivida biológica en nuestros casos estudiados, así como el caso del paciente con volumen de distribución reducido se debe más a una variabilidad interindividual que al efecto de otros fármacos concomitantes.

El análisis de estas causas pone de manifiesto diferentes aspectos de la terapéutica en los que el farmacéutico puede y debe intervenir para lograr un uso seguro, adecuado y eficaz de fármacos como la carbamazepina:

—Monitorización farmacocinética: dado que puede determinarse la concentración plasmática de carbamazepina debe recomendarse su monitorización para ajuste terapéutico siempre que se cambien dosis o que se introduzca o suspenda un tratamiento con un fármaco inductor o inhibidor del metabolismo hepático.

—Educación sanitaria al paciente: es también importante una adecuada información al paciente a cerca de su tratamiento, de los efectos adversos y de la actitud a tomar ante los mismos o bien ante una falta de eficacia, para evitar tomas de dosis adicionales y automedicación.

—Información a los clínicos de las características farmacocinéticas de la carbamazepina, interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y problemas relacionados con el tratamiento que puedan detectarse a partir de la monitorización farmacocinética, entrevista con el paciente (cumplimiento, automedicación, etc.).

Bibliografía

1. Drugdex, editorial staff. Drugdex, Information System. Micromedex Inc. Denver. 2000. Drug evaluation Monograph of Carbamazepine.
2. Sánchez Romero A, García Delgado R, Durán Quintana JA, Abadín Delgado JA. Atención Farmacéutica 2000; 2 (2): 153-163.
3. Durelly L, Massazza U, Cavallo R. Carbamazepine toxicity and poisoning. Incidence, clinical features and management. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989 Mar-Apr; 4 (2): 95-107.
4. MacKichan JJ, Kutt H. Carbamazepine: therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL. eds. Individualizing drug therapy: practical applications of drug monitoring. New York: Gross, Townsend, Franck 198; vol 2: 1-25.
5. Perucca E, Tichens A. Antiepileptic drugs: clinical aspects. In: Richens A, Marks V, eds. Therapeutic drug monitoring. Edinburgh: Churchill Livingstone 1981; 320-348.
6. Richens A, Warrington S. When should plasma drug levels be monitored? Drugs 1979; 17: 488-500.
7. MacKichan JJ. Carbamazepine. In: Taylor WJ, Caviness MHD, eds. A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Irving (Texas): Abbott Laboratories 1986; 211-235.
8. Spiller HA, Krenzelock EP, Cookson E. Carbamazepine overdose: a prospective study of serum levels and toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 1990; 28: 445-458.
9. O'Hare J, O'Driscoll D, Duggan B, Callaghan N. Hyponatremia and carbamazepine intoxication. Ir J Med Sc 1980; 14: 10-14.
10. Edge W, Edmonds J. Serum sodium and carbamazepine overdose. J Toxicol Clin Toxicol 1992; 30(3): 479-480.
11. Uziel Y, Pomeranz A, Jedeikin R, Wolach B. Acute carbamazepine poisoning and hyponatremia. Child Nephrol Urol 1988-89; 9: 87-9.
12. Hojer J, Malmlund HO, Berg A. Clinical features in 28 consecutive cases of laboratory confirmed massive poisoning with carbamazepine alone. Toxicol Clin Toxicol 1993; 31(3): 449-458.
13. Weaver DF, Camfield P, Fraser A. Massive carbamazepine overdose: clinical and pharmacologic observations in five episodes. Neurology 1988; 38:775-779.
14. Boischer W, Wagner A, Seidler D, Musalek M, Laggner A. Carbamazepine poisoning: protracted course with development of intestinal atony and hepatic toxicity. Wien Klin Wochenschr 1994; 106: 27-9.
15. Campany Herrero D, Mateu de Antonio J, Del Villar Ruiz de la Torre J, Grau Cerrato S, Salas Sánchez E, Ortiz Sagristà P. Intoxicación aguda por Carbamazepina. Farm Hosp 2000; 24(1): 43-46.
16. Wason S, Baker RC, Carolan P, Seigel R, Druckenbrod RW. Carbamazepine overdose-The effects of multiple dose activated charcoal. J Toxicol Clin Toxicol 1992; 30(1): 39-48.
17. Hansten PD, Horn JR. Hansten and Horn's. Drug Interactions Analysis and Management. Washington: Applied Therapeutics, Inc.; 1997. P. 104-107.
18. Alós Almiñana M, Quintana Gallego E. Interacciones farmacocinéticas de los nuevos antiepilépticos. El farmacéutico hospitales 1997; 79: 16-19.