

INTOXICACIONES POR ANTIEPILEPTICOS

Eugenia García Mouriz. Servicio Urgencias Generales del CHN

1. INTRODUCCION

Los antiepilépticos son un grupo heterogéneo de fármacos que se utilizan para el control y tratamiento de la epilepsia, pero también con otras indicaciones, como el trastorno bipolar, el dolor neuropático o la profilaxis de la migraña.

En los últimos años han surgido nuevos fármacos que están desplazando a los clásicos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y ácido valproico) en el tratamiento de primera línea de la epilepsia. En general tienen un perfil de efectos secundarios más tolerable, mayor eficacia o son más fáciles de mantener en rango terapéutico, y las intoxicaciones producen habitualmente síntomas de gravedad leve o moderada, aunque se han descrito casos fatales. Sin embargo, y aunque en los últimos años se están describiendo cada vez más casos, todavía no hay experiencia para dar recomendaciones con la suficiente evidencia (1).

La intoxicación por antiepilépticos puede producirse de 2 maneras distintas: intoxicación aguda por ingesta de una dosis elevada, en adultos generalmente de forma voluntaria, e intoxicación crónica, secundaria a modificaciones en la pauta terapéutica, interacciones farmacológicas o cambios farmacocinéticos por la existencia de enfermedades agudas concomitantes (2).

2. FISIOPATOLOGIA

La mayoría de los antiepilépticos clásicos tienen un efecto estabilizador de la membrana, por inhibición de canales de sodio. Fenitoína, carbamazepina y valproato, y también entre los nuevos lamotrigina, lacosamida y topiramato actúan de ese modo.

La demostración de que un exceso glutamérgico y una deficiencia gabérgica están implicados en la génesis y en la propagación de la descarga sugirió la posibilidad de corregir de forma específica la anomalía que causa la epilepsia con fármacos gabérgicos y antiglutamérgicos. Entre los fármacos que facilitan la actividad gabérgica están fenobarbital, benzodiazepinas, valproato, gabapentina, pregabalina y vigabatrina. Y entre los que inhiben la excitación glutamérgica topiramato, lamotrigina y gabapentina.

La inhibición de los canales del calcio es otro mecanismo por el que se interviene en la transmisión sináptica. Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y lamotrigina actúan también a este nivel (3).

El levetiracetam, diferente estructuralmente a otros antiepilépticos, actúa a nivel de vesículas sinápticas SV2A y a otros niveles, con un mecanismo de acción todavía no bien aclarado, probablemente múltiple.

3. CLINICA

Las intoxicaciones por antiepilépticos producen grados variables de disminución del nivel de conciencia, así como mayor facilidad para convulsionar. Además pueden producir un abanico amplio de síntomas neurológicos (diplopia, disartria, ataxia, vértigo, nistagmus...). También pueden producir síntomas digestivos, como anorexia, náuseas y vómitos, y afectación cardiovascular, con diversos tipos de arritmias y alteración hemodinámica, así como diversas alteraciones metabólicas.

4. DIAGNOSTICO

El diagnóstico muchas veces es claro en el contexto clínico. Hay que sospecharlo ante un paciente con disminución del nivel de conciencia que esté en tratamiento o tenga acceso a fármacos antiepilépticos, y también en casos de crisis repetidas con difícil control o mala respuesta al tratamiento.

Los niveles plasmáticos de los distintos fármacos pueden ayudar a confirmar el diagnóstico o a valorar el peso en la clínica en caso de ingesta de varios fármacos. Asimismo en algunos casos pueden guiar el tratamiento. En el caso de los antiepilépticos clásicos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y ácido valproico), los niveles se realizan de forma habitual en los laboratorios hospitalarios (en el de Urgencias en el caso del CHN). En el caso de los nuevos antiepilépticos, muchas veces hay que remitir la muestra a laboratorios de referencia, con lo que se retrasa el resultado (en CHN se realizan en Laboratorio Central lamotrigina y gabapentina, el resto se remite a laboratorios de referencia).

Se recomienda realizar en Urgencias analítica básica con hemograma, glucosa, iones (incluido calcio), función renal y hepática, y gasometría (puede ser venosa la mayoría de las veces). Asimismo hay que hacer ECG, y monitorización continua en intoxicaciones severas.

5. TRATAMIENTO

La descontaminación digestiva con carbón activado (en algún caso con dosis repetidas) y el tratamiento de soporte son los pilares del tratamiento. No hay antídoto para ningún antiepiléptico, y de forma excepcional (intoxicaciones graves por algunos fármacos concretos) habrá que valorar métodos de depuración extrarrenal.

6. CONDUCTA A SEGUIR

A su llegada a Urgencias se valorará la indicación de descontaminación digestiva según dosis y tiempo transcurrido desde la ingesta, así como se iniciará la vigilancia clínica y el tratamiento de soporte si precisa.

7. DESTINO

En la mayoría de los casos el paciente deberá ser sometido a vigilancia clínica durante unas horas o días, en Observación inicialmente o en UCI en caso de intoxicaciones severas (depresión del nivel de conciencia y/o respiratoria que requiera IOT, cardiotoxicidad, inestabilidad hemodinámica, necesidad de depuración extrarrenal). Algunos casos con sobreingestas no peligrosas y sin clínica pueden ser dados de alta desde Urgencias.

1. Wade J.F., Dang C.V., Nelson L., Wasserberger J. Emergent complications of de newer anticonvulsivants. The Journal of Emergency Medicine, 2010; 231-237
2. Sanjurjo-Golpe E., Nogué-Xarau S. Intoxicaciones por fármacos antiepilépticos. Jano 2006; 1592:33-36
3. Hernández Orozco Alejandra, Lagunes Vega Jorge Luis. Antiepilépticos.3. Mecanismo general de acción de los antiepilépticos <https://farmacologiaclinica.wordpress.com/2008/12/14/antiepilepticos/>

FENOBARBITAL

Barbitúrico de acción larga, presenta una rápida absorción cuando se administra vía oral (inicio en 15-30 minutos, pico en 4 h) (2).

Sus efectos clínicos son debidos a que disminuye la actividad noradrenérgica (con la consiguiente vasodilatación generalizada), al efecto sedante/hipnótico (por aumento de la actividad del GABA), y a la disminución de la actividad muscular esquelética y miocárdica. La posología habitual oscila entre 50 y 200 mg/día . Dosis tóxica: > 8 mg/kg (1), puede ser letal por encima de 5 g.

La intoxicación por fenobarbital produce lentitud mental y grados variables de disminución del nivel de conciencia (desde somnolencia hasta coma, que puede cursar con ausencia de reflejos osteotendinosos y reflejo fotomotor). Asimismo puede haber hipotonía, ataxia, nistagmus; hipotermia, bradicardia, hipotensión, hipoventilación, íleo paralítico. También se han descrito epidermiolisis y rabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal, hipertoniya y convulsiones (3). La hipotermia es signo de mal pronóstico (2).

El EEG muestra una marcada disminución de la actividad eléctrica cerebral.

Los niveles plasmáticos orientan sobre la gravedad de la clínica (1):

- Niveles terapéuticos: 15-40 mcg/ml
- Intoxicaciones leves: 50-100 mcg/ml
- Intoxicaciones grave: 100-150 mcg/ml
- Intoxicaciones muy graves: >150 mcg/ml

El tratamiento es un tratamiento de soporte, que en el caso de las intoxicaciones graves puede incluir intubación orotraqueal y ventilación mecánica si Glasgow<8, y el uso de fluidos y vasopresores en situación de shock. Los barbitúricos no producen toxicidad directa sobre el sistema nervioso, por lo que un adecuado tratamiento de soporte conlleva una recuperación total (2).

En cuanto a la eliminación del fármaco, el carbón activado está indicado incluso hasta 6-8 h después de la ingesta, y dosis repetidas si la ingesta ha sido masiva. Si el paciente está en coma, está indicada la diuresis forzada alcalina (alcalinizar la orina hasta pH>7,5), y la depuración extrarrenal (hemodiálisis o hemofiltración o hemoperfusión) se reserva para intoxicaciones muy graves (coma profundo o shock, con insuficiencia renal o hepática, sobre todo si coexiste con edad avanzada y niveles >100mcg/ml) (1).

Se recomienda mantener a los pacientes asintomáticos al menos 6 horas antes de ser dados de alta (1).

1. Nogué Xarau S. Productos tóxicos. En: Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un Servicio de Urgencias. Badalona, Barcelona: Laboratorios Menarini, 2010. p. 329-330.
2. Munné P, Saenz Bañuelos JJ, Izura JJ, Burillo Putze G, Nogué S. Intoxicación medicamentosa aguda (II). Analgésicos y anticonvulsivantes. An Sanit Navarra. 2003; 26 Supl 1:65-97.
3. Merino Rubio C. intoxicaciones por fármacos. Libro electrónico de Temas de Urgencias

FENITOINA

Antiepiléptico y antiarrítmico, derivado hidantoínico. Inhibe los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje en las neuronas del SNC y en las células miocárdicas. Disminuye la excitabilidad responsable de las crisis epilépticas y acorta el período refractario o intervalo QT y la duración del potencial de acción cardiaco. Se clasifica como antiarrítmico de clase Ib. También aumenta la concentración cerebral de GABA.

La absorción vía oral es lenta y variable. Se elimina fundamentalmente vía hepática y presenta múltiples interacciones con otros fármacos (2).

La dosis habitual vía oral oscila entre 300 y 600 mg/día repartidos en 3 tomas. Por encima de 20 mg/kg (2) o 2 g es dosis tóxica, y potencialmente mortal por encima de 7 g.

Los niveles plasmáticos terapéuticos son 10-20 µg/ml.

La sobredosis produce nistagmo, diplopia, ataxia, disartria, confusión, alucinaciones, mareos, somnolencia, temblores, hiperreflexia, movimientos anormales y convulsiones. El signo clínico más característico de la intoxicación por fenitoína es el nistagmus, que es el primero que aparece y el último que desaparece. Es difícil que haya una intoxicación por fenitoína sin nistagmus (1,2). Puede haber también náuseas y vómitos.

También está descrita toxicidad cardiovascular, con bradicardia y trastornos de la conducción, así como hipotensión, aunque sólo se suele producir cuando se emplea via iv, y en infusión demasiado rápida (1,2,3).

Hay una equivalencia aproximada entre los niveles plasmáticos de fenitoína y las manifestaciones clínicas (1):

Fenitoína	Manifestaciones clínicas
10-20 mcg/mL	Ninguna. Rango terapéutico
21-30 mcg/mL	Leves (nistagmus)
31-40 mcg/mL	Moderadas (ataxia/disartria)
41-70 mcg/mL	Graves (deterioro del nivel de conciencia)
> 70 mcg/mL	Potencialmente mortal (coma)

El pico plasmático puede tardar más de 12 horas en alcanzarse. Asimismo, dado que la semivida de eliminación es muy prolongada, no pueden esperarse rápidas recuperaciones, y los pacientes pueden estar sintomáticos y necesitar vigilancia médica 2-3 días (4).

El tratamiento incluye descontaminación digestiva con carbón activado; es controvertido el uso de dosis repetidas en ingestas potencialmente graves, ya que los resultados de los estudios son discordantes, aunque se puede considerar en casos seleccionados (5).

La depuración extrarrenal se ha considerado clásicamente improcedente pero las últimas recomendaciones sugieren considerarla en pacientes en coma que se espera sea prolongado, con el fin de disminuir la morbilidad asociada a estancias prolongadas en UCI. La técnica de elección es la hemodiálisis intermitente (5).

El tratamiento fundamental es de sostén y sintomático

Se han descrito también intoxicaciones crónicas en pacientes en tratamiento, sobre todo al comenzar o al aumentar la dosis. Puede haber nistagmus, ataxia, disartria, mioclonias, desorientación, agitación, confusión y hasta psicosis. El único tratamiento posible es retirar el fármaco y vigilancia médica (1).

1. Nogué Xarau S. Productos tóxicos. En: Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un Servicio de Urgencias. Badalona, Barcelona: Laboratorios Menarini, 2010. p. 396-397.
2. Munné P, Saenz Bañuelos JJ, Izura JJ, Burillo Putze G, Nogué S. Intoxicación medicamentosa aguda (II). Analgésicos y anticonvulsivantes. An Sanit Navarra. 2003; 26 Supl 1:65-97.

3. Merino Rubio C. intoxicaciones por fármacos. Libro electrónico de Temas de Urgencias
4. Sanjurjo-Golpe E., Nogué-Xarau S. Intoxicaciones por fármacos antiepilépticos. Jano 2006; 1592:33-36
5. Anseeuw K, MD, MSC, Mowry J et al. Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from The EXTRIP Workgroup. Am J Kidney Dis. 2015. Article in press

ACIDO VALPROICO

Antiepiléptico potenciador del GABA, aunque también tiene efecto sobre canales de Na y K de las membranas neuronales (1). Se utiliza, además de en la epilepsia, en el trastorno bipolar, fobia social, dolor neuropático y en la profilaxis de la migraña. Aunque la mayoría de las intoxicaciones son benignas, se han descrito casos mortales.

Tiene una absorción rápida vía oral, el pico sérico se alcanza en 1-4 h, y un metabolismo fundamentalmente hepático, con metabolitos activos que pueden ser responsables en parte de la toxicidad prolongada. Tiene una semivida de eliminación muy larga (hasta 30 h).

Dosis terapéuticas: 300-2400 mg/ día. Las dosis tóxicas algunos autores las sitúan en 30 mg/kg, cercanas a las dosis terapéuticas (1,2), mientras que otros en 200 mg/kg (3)

Niveles plasmáticos terapéuticos: 50-100 mg/l.

Niveles >100-120mg/l son tóxicos, potencialmente graves si >450mg/l, y muy graves por encima de 850 mg/l aunque no hay buena correlación con la clínica. Uno de los motivos de esta discordancia pueden ser los metabolitos tóxicos activos que no se detectan y otro la hiperamonemia que se produce en algunas ocasiones, mediada por la disfunción del ciclo de la urea por la supresión de la enzima NAGS (4).

Las intoxicaciones leves cursan con náuseas y vómitos, sedación, letargia, ataxia, miosis, y a veces taquicardia, hipotensión; hay posibilidad de convulsiones.

Las intoxicaciones más graves pueden producir agitación, coma, depresión respiratoria, estatus epiléptico. A veces aparece, generalmente a las 48-72 h de la ingesta, edema cerebral, en cuya génesis parecen intervenir los metabolitos tóxicos y sobre todo, la hiperamonemia. Puede ser causa de muerte.

A nivel cardiovascular puede haber hipotensión, a veces refractaria. Asimismo fiebre pero también hipotermia. A nivel digestivo se han descrito pancreatitis y hepatotoxicidad. A nivel metabólico hipernatremia, hipocalcemia, acidosis láctica, hipocarnitinemia e hiperamonemia. A partir del 3º-5º día puede haber leucopenia y trombopenia transitorias por toxicidad en la médula ósea.

La acidosis láctica es dato de mal pronóstico.

Tratamiento: el carbón activado es eficaz, puede alargarse el intervalo desde la ingesta a más de 2 horas si la dosis es alta y puede haber comprimidos con cubierta entérica. Ya no se recomiendan dosis repetidas de carbón (3).

No hay antídoto, pero se han dado casos de respuesta a la Naloxona (se recomienda dar una dosis de 0,4 mg en pacientes en coma, y decidir seguir según respuesta)(1,2).

Asimismo se ha propuesto el uso de carnitina, en base al hallazgo de su depleción en tratamientos crónicos e intoxicaciones agudas (1) y a que esto puede alterar el transporte y metabolismo mitocondrial y favorecer la hiperamonemia. Algunos autores la recomiendan en intoxicaciones severas con encefalopatía hiperamonémica, pero la evidencia que soporta esta recomendación es limitada (3). La dosis sería 100-150 mg/kg/día hasta un máximo de 3 g/ día (1).

Recientemente se ha publicado la buena evolución de una serie corta de casos de pacientes con intoxicación por valproico e hiperamonemia tratados con L-arginina, la cual ayuda a restaurar la función de la enzima NAGS, dañada en estas intoxicaciones, y disminuyendo los niveles de amonio (4).

En cuanto a las indicaciones de depuración extrarrenal (hemodiálisis intermitente) propuestas por grupo de expertos son (3):

- Recomendada si niveles de valproico > 1300 o hay edema cerebral o shock
 - Sugerida si niveles >900 o existe coma o depresión respiratoria que requieran ventilación mecánica o hiperamonemia aguda o pH < 7,10.
1. Munné P, Saenz Bañuelos JJ, Izura JJ, Burillo Putze G, Nogué S. Intoxicación medicamentosa aguda (II). Analgésicos y anticonvulsivantes. An Sanit Navarra. 2003; 26 Supl 1:65-97.
 2. Nogué Xarau S. Productos tóxicos. En: Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un Servicio de Urgencias. Badalona, Barcelona: Laboratorios Menarini, 2010. p.510-511.
 3. Ghannoum M, Laliberté M, Nolin T, Macyier R, Lavergne V, Hoffman R, Gosselin S. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. Clinical Toxicology 2015, 53, 454-465.
 4. Schrettl V, Felgenhauer N, Rabe C, Malkanthi F, Eyer F. L-arginine in the treatment of valproate overdose-five clinical cases. Clinical toxicology 2017, 55; 4: 260-266.

CARBAMAZEPINA

Antiepiléptico con estructura similar a los antidepresivos tricíclicos. Disminuye la excitabilidad neuronal por inhibición de los canales de Na⁺ dependientes de voltaje. Asimismo produce un bloqueo presináptico al inhibir la liberación de glutamato y neurotransmisores similares.

Presenta una absorción oral errática e incompleta, tiende a formar conglomerados en intestino. El pico plasmático puede tardar hasta 24 h en producirse. Presenta una alta unión a proteínas. Su metabolización es hepática (vía citocromo P 450) y sólo el 1-3% se excreta sin cambios por riñón. El uso crónico induce el metabolismo (1,3).

La posología habitual oscila entre 200 y 1200 mg/ día, repartidos en 2-3 dosis. Dosis > 20 mg/kg pueden producir toxicidad, y riesgo vital con dosis >140 mg/kg, aunque consumidores crónicos han sobrevivido tras ingestas de 640 mg/kg (3). Otros autores sitúan el rango tóxico en 3 g, dosis de coma 6 g, dosis mortal >40 g (1)

Los niveles terapéuticos en suero son 4-12 mg/l (17-51 mmol/l) (4)

Hay pues, un margen estrecho entre dosis y niveles terapéuticos y tóxicos.

La clínica de la intoxicación por carbamazepina incluye síntomas:

- Neurológicos: ataxia, nistagmus, disminución del nivel de conciencia, movimientos anormales, convulsiones, diplopia. La ataxia y el nistagmus están casi siempre presentes.
- Respiratorios: depresión respiratoria
- Cardiológicos: depresión miocárdica, arritmias (taquicardia sinusal, ensanchamiento QRS, bloqueo de rama, bloqueo A-V, extrasístoles, patrón

Brugada)

- Digestivos: retraso en la motilidad gastrointestinal (efecto anticolinérgico)
- Metabólicos: efecto ADH-like (hiponatremia, oliguria, hipervolemia, EAP), acidosis metabólica

La relación entre niveles plasmáticos y clínica no siempre es lineal, debido a la absorción errática en intoxicaciones agudas y a la inducción enzimática en crónicas (1):

[carbamazepina]p	Efectos clínicos
4-12 mcg/mL	Ninguno (rango terapéutico)
12-16 mcg/mL	Ataxia, nistagmus.
16-24 mcg/mL	Obnubilación, estupor.
24-40 mcg/mL	Alternancia entre el coma reactivo, agitación, alucinaciones, movimientos coreiformes, etc.
40-60 mcg/mL	Coma reactivo, reflejos presentes o exaltados, midriasis, riesgo de convulsiones, movimientos de descerebración, etc.
> 60 mcg/mL	Coma arreactivo. Hipoventilación. Posible estatus epiléptico. Cardiotoxicidad

En intoxicaciones severas se recomiendan mediciones seriadas de niveles plasmáticos para guiar tratamiento, ya que los picos plasmáticos pueden ser muy tardíos (3) y niveles inicialmente bajos pueden convertirse en unas horas en intoxicaciones graves.

En cuanto al tratamiento, en la mayoría de los casos es suficiente el tratamiento de soporte. En caso de convulsiones, benzodiazepinas; fluidos y vasopresores si hipotensión/shock; bicarbonato 1 M si alteraciones en ECG.

El carbón activado es eficaz, debido a su lenta absorción se recomienda darlo aunque el intervalo desde la ingesta sea mayor de 2 horas (2) e incluso dosis múltiple si la intoxicación es grave (25 g/ 3 h y sulfato sódico 30 g/12 h como catártico) (1,3).

En cuanto a la depuración extrarrenal, hay estudios que muestran similar efectividad que dosis múltiples de carbón activado. Se recomienda en intoxicaciones graves que no respondan a tratamiento convencional o cuando el carbón esté contraindicado. Los expertos la recomiendan en crisis repetidas que no respondan al tratamiento o en arritmias graves. La sugieren en pacientes en coma o depresión respiratoria que precisen ventilación mecánica, y también cuando persista toxicidad y altos niveles plasmáticos a pesar de dosis múltiples de carbón activado. Síntomas menores como confusión, ataxia, íleo, o nistagmus no justifican la depuración extrarrenal (4). En cuanto al método, aunque clásicamente se ha recomendado la hemoperfusión con carbón activado (1,2,3), revisiones recientes aconsejan la hemodiálisis intermitente (4)

Se recomienda mantener la observación de los pacientes un mínimo de 24 horas o hasta comprobar que los niveles descienden, ya que el pico plasmático es tardío y la semivida de eliminación también es muy prolongada.

En cuanto a las intoxicaciones crónicas, los síntomas descritos son fundamentalmente neurológicos, el más frecuente es la ataxia; también se han descrito alteraciones del nivel de conciencia y trastornos cognitivos, vómitos y reacciones pancreáticas. El tratamiento es sintomático. Excepcionalmente, en enfermos muy sintomáticos o con niveles plasmáticos muy altos, es preciso ingreso en Observación y tratamiento con carbón

activado (1).

1. Nogué Xarau S. Productos tóxicos. En: Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un Servicio de Urgencias. Badalona, Barcelona: Laboratorios Menarini, 2010. p.350-351
2. Sanjurjo-Golpe E., Nogué-Xarau S. Intoxicaciones por fármacos antiepilépticos. *Jano* 2006; 1592:33-36
3. Munné P, Saenz Bañuelos JJ, Izura JJ, Burillo Putze G, Nogué S. Intoxicación medicamentosa aguda (II). Analgésicos y anticonvulsivantes. *An Sanit Navarra*. 2003; 26 Supl 1:65-97.
4. Ghannoum M, Yates C, Galvao T, Sowinski bK, Thi Hai Van Vo, Coogan A, GosselinS, Lavergne V, Nolin T, Hoffman R. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical Toxicology* 2014; 52: 993-1004

OXACARBAMAZEPINA

Antiepiléptico con estructura molecular y eficacia clínica similar a la carbamazepina, con un perfil de interacciones más favorable. Su metabolismo es hepático.

La dosis habitual oscila entre 600 y 2400 mg/día.

Puede producir grados variables de sedación, mareo, hiperquinesia, ataxia, nistagmus, náuseas y vómitos e hiponatremia.

El tratamiento consiste en descontaminación digestiva con carbón activado, y tratamiento de soporte (1). A pesar de las similitudes con la carbamazepina, las recomendaciones de tratamiento no se deben extrapolar (2).

1. Wade J, DangC, NelsonL, Wasserberger J. Emergent complications of the newer anticonvulsivants. *The Journal of Emergency Medicina* 2010; 38: 231-237
2. Ghannoum M, Yates C, Galvao T, Sowinski bK, Thi Hai Van Vo, Coogan A, GosselinS, Lavergne V, Nolin T, Hoffman R. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical Toxicology* 2014; 52: 993-1004.

GABAPENTINA

Antiepiléptico derivado estructuralmente del GABA, aunque no aumenta sus niveles ni se une a sus receptores.

La dosis terapéutica oscila entre 300 y 3600 mg/día.

Es adictiva, y algunos pacientes en tratamiento crónico toleran ingestas de más de 30 comprimidos diarios (posiblemente porque se satura la absorción).

La intoxicación produce disminución del nivel de conciencia con somnolencia, obnubilación, estupor (el coma es raro), vértigos, nistagmus, ataxia, disartria, hipotensión (a veces hipertensión), taquicardia. Se ha descrito también diarrea y rabiomiolisis.

El tratamiento consiste en descontaminación digestiva con carbón activado y tratamiento sintomático y de sostén. En caso de hipotensión, suele responder bien a fluidoterapia, y si es preciso, vasopresores. En caso de convulsiones se recomienda benzodiazepinas. La hemodiálisis se reserva para casos de intoxicaciones severas en pacientes con insuficiencia renal, la cual predispone a la toxicidad.

En pacientes con sospecha de ingesta de dosis tóxica, se recomienda un periodo de observación de al menos 4-6 horas.

1. Wade J, Dang C, Nelson L, Wasserberger J. Emergent complications of the newer anticonvulsivants. *The Journal of Emergency Medicina* 2010; 38: 231-237

PPREGABALINA

Análogo del GABA y con similitudes estructurales con la gabapentina.

Presenta una rápida absorción vía oral, con un pico plasmático 1 hora después de la ingesta, y una biodisponibilidad del 90%. Tiene una pequeña tasa de metabolismo hepático, el 90% se elimina por riñón sin metabolizar. Tiene un bajo volumen de distribución, bajo peso molecular y no se une a proteínas, características todas ellas que van a favor de una posible eliminación extracorpórea (1).

La posología habitual es de 50-600 mg/día.

La intoxicación puede producir náuseas y vómitos, mareo, disminución del nivel de conciencia, mioclonias, agitación, irritabilidad, psicosis, depresión respiratoria, e hipotensión (se ha descrito algún caso de parada cardíaca). Sin embargo, la mayoría de los casos son leves o moderados (2).

El tratamiento es de soporte.

1. Wood D, Berry D, Glover G, Eastwood J, Dargan P. Significant Pregabalin Toxicity Managed with Supportive Care Alone. *J Med Toxicol* 2010;6:435-437
2. Wade J, Dang C, Nelson L, Wasserberger J. Emergent complications of the newer anticonvulsivants. *The Journal of Emergency Medicina* 2010; 38: 231-237

LEVETIRACETAM

Antiepiléptico análogo del piracetam, diferente estructuralmente a otros antiepilépticos y con mecanismo exacto de acción desconocido aunque se sabe que actúa sobre las vesículas sinápticas SV2A, aparte de otros mecanismos.

Se absorbe rápidamente tras administración oral, su vida media es de 6-8 h, y el 66% de la dosis se excreta sin modificar por riñón (1).

Los niveles terapéuticos en plasma son 12-46 microg/ml.

Hay poca experiencia todavía en casos de intoxicación, pero la mayoría de los cuadros son leves. Se ha descrito algún caso con ingesta de 22,5 g con poca repercusión clínica (2), otro con ingesta de 30 g con depresión respiratoria que requirió ventilación mecánica con recuperación sin secuelas (3) y otro que tras ingesta de 60-80 g tuvo depresión del nivel de conciencia, hipotensión y bradicardia (4).

Los síntomas descritos incluyen:

- Neurológicos: disminución del nivel de conciencia, agitación, psicosis, convulsiones, alteración de la visión, ataxia
- Respiratorios: depresión respiratoria
- Cardiovasculares: hipotensión, bradicardia, oliguria
- Digestivos: náuseas y vómitos
- Metabólicos: hipoglucemia
- Hematológicos: leucopenia y trombocitopenia

El tratamiento es de soporte (se ha descrito buena respuesta a atropina en caso de bradicardia (4)), y hemodiálisis en casos graves o con insuficiencia renal (1).

1. Wade J, Dang C, Nelson L, Wasserberger J. Emergent complications of the newer anticonvulsivants. *The Journal of Emergency Medicina* 2010; 38: 231-237 Larkin TM, Cohen-Oram AN, Catalano G, Catalano MC.

2. Larkin TM, Cohen-Oram AN, Catalano G, Catalano MC. Overdose with levetiracetam: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Feb;38(1):68-70
3. Barrueto F Jr1, Williams K, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. A case of levetiracetam (Keppra) poisoning with clinical and toxicokinetic data. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(7):881-4.
4. Colin B. Pagea,b,c, Ahmed Mostafad,e, Ana Saiaoa, Jeffrey E. Griced, Michael S. Robertsd,f and Geoffrey K. Isbistera. Cardiovascular toxicity with levetiracetam overdose. *Clinical Toxicology*, 2014; 54 (2): 152–154

LAMOTRIGINA

Antiepiléptico que disminuye la excitabilidad neuronal por inhibir los canales de sodio dependientes de voltaje y bloquear la liberación de glutamato y aspartato(1)

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Su metabolismo es fundamentalmente hepático (2).

Hay una correlación lineal entre la dosis ingerida y la concentración plasmática, pero no una clara correlación de éstas con la severidad de los síntomas.

La dosis habitual oscila entre 25 y 500 mg/24 h, y con ella pueden verse ya efectos adversos como mareo, somnolencia, ganancia de peso. Puede haber síntomas de gravedad moderada con ingestas mayores de 6,5 mg/kg. Niveles plasmáticos > 25 mg/L implican riesgo de toxicidad severa (3)

Efectos clínicos:

- Neurológicos: somnolencia, estupor y coma, agitación, disartria, diplopia, vértigo, nistagmus, ataxia, cefalea, temblor, fasciculaciones, disquinesias, coreoatetosis, convulsiones
- Respiratorios: depresión respiratoria, neumonía, SDRA
- Cardiovasculares: taquicardia, hipotensión, prolongación QRS, shock distributivo
- Digestivos: náuseas y vómitos
- Otros: hipertermia, bicitopenia, hipopotasemia, rabdomiolisis (4)

En general, las intoxicaciones suelen ser de gravedad moderada, pero en 2016 se han descrito 2 casos fatales en Australia, uno por una PCR a causa de un shock distributivo, y otro por un fallo multiorgánico.

El tratamiento es de soporte. Se recomienda benzodiazepinas como tratamiento de elección de las convulsiones (si son refractarias, propofol y barbitúricos, evitando la fenitoína). En caso de QRS prolongado, administrar bicarbonato sódico iv, y si es resistente emulsión lipídica, que también puede utilizarse en caso de inestabilidad hemodinámica y parada cardiorrespiratoria (3).

Es pobremente removida por diálisis (20% en 6 h), por lo que es difícil que sea útil (2), aunque se han publicado casos aislados, con resultados dispares (3).

1. Moore P, Donovan J, Burkhart k, Haggerty D. A case series of patients with lamotrigine toxicity at one center from 2003 to 2012. *Clinical Toxicology* 2013; 51: 545-549
2. Wade J, Dang C, Nelson L, Wasserberger J. Emergent complications of the newer anticonvulsivants. *The Journal of Emergency Medicina* 2010; 38: 231-237

3. Alyahya B, Friesen M, Nauche B, Laliberté M. Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases. *Clinical toxicology* 2017 DOI: 10.1080/15563650.2017.1370096
4. Sanjurjo-Golpe E., Nogué-Xarau S. Intoxicaciones por fármacos antiepilépticos. *Jano* 2006; 1592:33-36

LACOSAMIDA

Antiepiléptico que disminuye la excitabilidad neuronal por aumentar de forma selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, sin afectar a la inactivación rápida como hacen fenitoína, carbamazepina o lamotrigina.

Excreción fundamentalmente renal (40%) sin modificar. Vida media 13 h.

Posología habitual: 100-400 mg/día en 2 dosis.

Niveles terapéuticos: 1-16 microg/ml

Clínica: náuseas y vómitos, depresión de nivel de conciencia y respiratoria, convulsiones, arritmias (pausas sinusales, bloqueo A-V, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, R terminal en aVR, ensanchamiento QRS, QT largo, asistolia), hipotensión, acidosis metabólica.

Tratamiento de soporte. El bicarbonato sódico iv se ha utilizado con éxito para revertir las alteraciones electrocardiográficas (2).

1. Chua-Tuan J, Cao D, Iwanicki J, Hoyte C. Cardiac sodium channel blockade after an intentional ingestion of lacosamide, cyclobenzaprine, and levetiracetam: Case report. *Clinical Toxicology* 2015; 53: 565-568.
2. Schaacka L, Johnsonb J, Leffersc P, Steckd A. Cardiac arrest following an acuteon-chronic ingestion of lacosamide. *North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT) Abstracts 2017, Clinical Toxicology*, DOI: 10.1080/15563650.2017.1348043

TOPIRAMATO

Antiepiléptico diferente estructuralmente a otros, mecanismo de acción múltiple, excreción renal.

La dosis habitual va de 200 a 1600 mg/día.

La clínica de la intoxicación es fundamentalmente neurológica, con disminución del nivel de conciencia, pero también agitación, mareo, convulsiones, alteración del lenguaje, visión borrosa, diplopia, depresión. También se ha descrito dolor abdominal e hipotensión, acidosis metabólica, ensanchamiento de QRS, hipopotasemia y rabdomiolisis. El tratamiento se basa en decontaminación digestiva con carbón activado, tratamiento de sostén para los síntomas (con bicarbonato si acidosis severa o ensanchamiento QRS) y eliminación con hemodiálisis en casos graves (convulsiones, hipotensión refractaria o acidosis metabólica importante)(2).

1. Sanjurjo-Golpe E., Nogué-Xarau S. Intoxicaciones por fármacos antiepilépticos. *Jano* 2006; 1592:33-36 1.
2. Wade J, Dang C, Nelson L, Wasserberger J. Emergent complications of the newer anticonvulsivants. *The Journal of Emergency Medicina* 2010; 38: 231-237

PERAMPANEL

Nuevo antiepiléptico, antagonista no competitivo de R-AMPA de glutamato en neuronas postsinápticas. Reduce la acción excitadora del glutamato en el foco epiléptico.

Dosis habitual: 2-12 mg/día

Dosis supraterapéuticas producen euforia y disociación similar a la ketamina. La sobredosis produce disminución del nivel de conciencia con preservación de la vía aérea, que puede durar varios días. Asimismo puede producir afasia, ataxia, disminución de la memoria, hiponatremia, bradicardia.

El tratamiento es de sostén.

1. Frampton JE. Perampanel: a review in drug-resistant epilepsy. *Drugs*. 2015;75:1657-1668.