

CARBAMAZEPINA.

Eugenia García Mouriz. Servicio de Urgencias Generales del CHN y Miguel Ángel Pinillos

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.

Los efectos adversos con dosis terapéuticas son relativamente comunes e incluyen reacciones de hipersensibilidad, distonías, erupciones cutáneas, arritmias, citopenias, aumento de transaminasas, pancreatitis, hiponatremia.

La carbamazepina puede causar un falso positivo para antidepresivos tricíclicos en analítica de orina.

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, hipotensión, arritmias (taquicardia sinusal, ensanchamiento QRS, prolongación PR y QT, bloqueo de rama, bloqueo A-V, extrasístoles, patrón Brugada)
- Digestivos: náuseas y vómitos, retraso en la motilidad gastrointestinal (efecto anticolinérgico), hepatotoxicidad.
- Metabólicos: efecto ADH-like (hiponatremia, oliguria, hipervolemia, EAP), acidosis metabólica, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda

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 cada 4-6 h 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.

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 o 50 g/4-6 h, algunos autores recomiendan dar sulfato sódico 30 g/12 h como catártico, otros suspender el carbón si se desarrolla íleo) (1,3). La irrigación intestinal puede ser considerada si ingestas masivas o formulaciones retard.

El tratamiento es de soporte ya que no hay antídoto.

- Es precisa la monitorización cardiovascular, respiratoria y neurológica. En intoxicaciones severas e recomienda realizar ECG inicialmente cada hora, y análisis seriados con hemograma, función renal, iones, CPK y gasometría. Puede ser necesario el aislamiento de la vía aérea.
- En caso de convulsiones o agitación, benzodiazepinas
- En caso de presentar distonía, difenhidramina 25 mg o benzodiazepinas si el paciente tiene síntomas anticolinérgicos.
- Si hipotensión/shock, fluidos y vasopresores (noradrenalina o fenilefrina).
- Si alteraciones en ECG (QRS > 140 mseg o ensanchamiento progresivo), bicarbonato 1 M (bolos de 50 mEq hasta que estreche QRS manteniendo pH 7,4-7,55).
- Si náuseas o vómitos, antieméticos sin actividad anticolinérgica como el ondansetrón.

- Si insuficiencia renal aguda, fluidoterapia para mantener diuresis >30 ml/h. Si retención urinaria, sondaje vesical.

La emulsión lipídica se ha utilizado en algunos casos debido a que la carbamazepina es un fármaco lipofílico con pico de absorción tardío. Se puede utilizar en pacientes con toxicidad cardiovascular significativa. Dosis: 1,5 ml/kg al 20% en 2-3 minutos, seguido de infusión a 0,25 ml/kg/min. Evaluar la respuesta después de 3 minutos, y si ha sido buena, bajar a 0,025 ml/kg/min (se puede volver a subir a la dosis inicial o repetir bolo si hay nueva inestabilización). Dosis máxima recomendada: 10 ml/kg. Si es posible la perfusión debería durar menos de 1 hora (4).

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 (5).

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. https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/E12296/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BFE919/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument

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