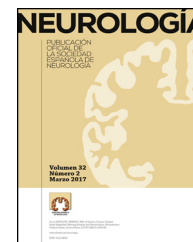




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTA AL EDITOR

Encefalopatía secundaria a intoxicación por lamotrigina

Encephalopathy secondary to lamotrigine toxicity

Sr. Editor:

La ingesta voluntaria de medicamentos con fines autolíticos es un acto más frecuente en pacientes epilépticos o con trastornos psiquiátricos¹. Los fármacos pautados para dichas enfermedades se convierten así en sustancias susceptibles de causar intoxicación.

La lamotrigina, fármaco antiepiléptico (FAE) de amplio espectro, está aprobada para el tratamiento en mono y politerapia de epilepsia, así como del trastorno bipolar dada su acción como estabilizador del estado de ánimo¹. Su uso se ha extendido ampliamente ante su buena tolerabilidad¹. Sin embargo, su índice de toxicidad en comparación con otros FAE² nos obliga a conocer su perfil farmacológico y los posibles efectos adversos.

Presentamos el caso de un varón de 38 años con antecedentes de hipertensión arterial y migraña. Desde el último año y medio sufre episodios bruscos de pérdida de conocimiento sin pródomos ni movimientos anómalos. Dispone de resonancia magnética cerebral y vídeo-EEG de larga duración sin hallazgos patológicos a pesar de eventos clínicos. No obstante, mantiene tratamiento con lamotrigina 150 mg/12 h, con limitada adherencia terapéutica. Sin antecedentes de consumo o dependencia a tóxicos.

Los episodios obligaron a la baja laboral, y ante la intensificación del número de eventos y la posibilidad de incapacidad permanente, realiza intento autolítico mediante ingesta voluntaria de lamotrigina (dosis total aproximada 1.000 mg). Sus familiares lo encuentran en el suelo escasamente reactivo, siendo trasladado a un centro hospitalario.

A su llegada, 8 h desde la última vez visto asintomático, presenta tensión arterial 148/70, taquicardia a 110 lpm, saturación basal de O₂ al 95%, temperatura axilar 36,2 °C y glucemia 182 mg/dl. Objetivamos mordedura de los bordes laterales de la lengua y náuseas con vómitos alimenticios. Neurológicamente se encuentra somnoliento, bradipsíquico y parcialmente orientado; escala de coma de Glasgow: 13 puntos (O3-V4-M6); pupilas reactivas, levemente mióticas;

disartria inteligible sin alteraciones del lenguaje; obedece órdenes; sin alteraciones campimétricas; nistagmo vertical hacia abajo en todas las posiciones de la mirada que asocia componente horizontal; sin limitaciones de los movimientos oculares externos ni compromiso de otros pares craneales; balance muscular en extremidades y sensibilidad conservados; ataxia de predominio en extremidades superiores; hiperreflexia generalizada con clono aquileo bilateral espontáneo e inagotable y signo de Hoffman bilateral; reflejo cutáneo plantar flexor bilateral; sin rigidez de nuca ni otros signos de compromiso meníngeo, y asocia cefalea opresiva leve de predominio parietal. El resto de la exploración general por sistemas es anodina.

En estudios de urgencia presenta acidosis metabólica con lactato de 8,9 mmol/l, leucocitosis aislada de 21.700/mm³, función renal, perfil hepático e iones con calcio y magnesio dentro de los niveles normales, y sedimento urinario sin alteraciones, con panel de tóxicos en orina negativos. TC cerebral y EEG basal sin hallazgos patológicos, y punción lumbar con una presión de apertura de 22,5 cm de H₂O y líquido cefalorraquídeo sin alteraciones.

Pendientes de la concentración de lamotrigina en sangre (muestra extraída 8-12 h desde la ingesta), implementamos sueroterapia para favorecer excreción renal en caso de intoxicación y mantenemos vigilancia clínica y hemodinámica hasta lavado del fármaco. Telemetría sin alteraciones en la conducción o repolarización cardíaca y episodio de 37,8 °C aislado sin foco infeccioso. Mejoría progresiva hasta quedar asintomático transcurridas 48 h. Recibimos resultados de niveles de lamotrigina en sangre con 17,2 mg/l, dando el diagnóstico de encefalopatía metabólica secundaria a intoxicación por dicho fármaco.

La lamotrigina es un derivado feniltriacínico que actúa inhibiendo los canales de calcio y de sodio dependientes de voltaje. A su vez reduce la liberación neuronal de glutamato, con efectos sobre la vía serotoninérgica, inhibiendo su recaptación¹.

Presenta un 98% de biodisponibilidad y alcanza su pico de concentración (C_{max}) en las primeras 1-3 h desde la ingesta¹. Su vida media es de aproximadamente 33 h (22-36 h), con considerables variaciones interindividuales³, pudiendo reducirse un 25% en tratamiento crónico al inducir su propio metabolismo¹. En su degradación sufre una inactivación hepática cuyo metabolito acaba excretándose por vía renal. El rango de concentración terapéutica recomendada para pacientes con epilepsia es de 1-4 mg/l. No obstante, los

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.017>

0213-4853/© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Lambea Gil Á, et al. Encefalopatía secundaria a intoxicación por lamotrigina. Neurología. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.017>

efectos adversos en concentraciones <10 mg/l son raros, proponiéndose un rango seguro hasta dicha dosis según respuesta³.

Los principales efectos secundarios afectan al sistema nervioso central y cardiovascular, dada su acción sobre los canales responsables de iniciar y propagar el potencial de acción en el nervio y el músculo. Su inhibición sobre la recaptación de serotonina explicaría el riesgo de síndrome serotoninérgico. Otras reacciones incluyen el síndrome de hipersensibilidad con importante compromiso cutáneo. Dichos efectos adversos se han registrado con concentraciones a partir de los 15,5 mg/l, pero sin una clara correlación entre niveles en sangre y toxicidad clínica. Además, los niveles alcanzados parecen diferir ante una misma ingesta en diferentes pacientes³, pudiendo no sufrir efectos tóxicos a pesar de realizar sobreingesta¹.

Neurológicamente, las presentaciones más frecuentes son descenso del nivel de consciencia y ataxia; seguidos de vértigo, confusión, agitación, disartria, nistagmo, cefalea, convulsiones y otros hallazgos asociados al síndrome serotoninérgico. Los efectos cardíacos, menos frecuentes, incluyen taquicardia sinusal y ensanchamiento del QRS y QTc con el consiguiente riesgo de arritmias¹. Las náuseas, vómitos y exantema también son habituales.

En el caso de nuestro paciente, la alteración del nivel de consciencia junto con clono espontáneo inagotable pueden englobarse en el contexto de un síndrome serotoninérgico, cumpliendo los criterios de Hunter para dicho diagnóstico⁴, además de acidosis láctica, ascenso leve de la pirexia sin foco aparente y una leucocitosis aislada normalizada en las primeras 24 h. A su vez asociaba otra sintomatología neurológica polimorfa, destacando nistagmo, ataxia y disartria. Desde el punto de vista cardiológico solo se registró una taquicardia sinusal autolimitada. Aunque no presenciado, la mordedura de lengua y la escasa reactividad inicial podrían estar en contexto de una crisis epiléptica, en consonancia con la acción paradójica convulsivante de determinados FAE en sobredosis^{1,3}.

El periodo de tiempo transcurrido hizo que nuestro tratamiento fuera únicamente sintomático. No obstante, en caso de una pronta evaluación inicial, la descontaminación gastrointestinal es posible, aunque es fundamental la protección previa de la vía aérea dado el riesgo de descenso del nivel de consciencia y crisis epilépticas. Otros tratamientos utilizados son la alcalinización con bicarbonato sódico, emulsiones lipídicas intravenosas e incluso hemodiálisis, con limitada experiencia^{1,3}.

En conclusión, nuestro caso ejemplifica la presentación polimorfa de una intoxicación por lamotrigina. Dada la clínica neurológica florida y su asociación al síndrome serotoninérgico, lo consideramos un buen ejemplo para dar a conocer los efectos adversos de un fármaco de uso frecuente que, si no se sospecha, puede suponer un compromiso vital.

Bibliografía

1. Alabi A, Todd A, Husband A, Reilly J. Safety profile of lamotrigine in overdose. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6:369–81.
2. Wills B, Reynolds P, Chu E, Murphy C, Cumpston K, Stromberg P, et al. Clinical outcomes in newer anticonvulsant overdose: A poison center observational study. *J Med Toxicol*. 2014;10:254–60.
3. Alyahya B, Friesen M, Nauche B, Laliberté M. Acute lamotrigine overdose: A systematic review of published adult and pediatric cases. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56:81–9.
4. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003;96:635–42.

Á. Lambea Gil*, R. Caldú Agud, D. Rodríguez Gascón y V. Garayoa Irigoyen

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvarolambea@gmail.com

(Á. Lambea Gil).