

MONITOREO SANGUINEO DE CARBAMAZEPINA

*Dr. Carlos Blanco Sáenz.**

RESUMEN

Con este trabajo se pretende mostrar la importancia del monitoreo de los niveles sanguíneos de los anticonvulsivantes para los pacientes tratados con carbamazepina entre 1985 a 1988 en el Hospital Nacional Psiquiátrico. De las determinaciones sanguíneas en estudio el 80 % presentó niveles terapéuticos a dosis recomendadas de 200 a 1200 mg al día, y niveles con riesgo de toxicidad de 8 % comparado con fenitoína que en el mismo periodo presentó con dosis y niveles terapéuticos un 27.5 % y niveles sanguíneos con riesgo de toxicidad un 34%.

Palabras clave: anticonvulsivante, carbamazepina, monitoreo, niveles sanguíneos

ABSTRACT

This research finds to show the important in the blood levels monitoring of the anticonvulsant drugs. The carbamazepine was investigate, it used in the National Psychiatric Hospital between 1985 to 1988, the results were 80% for therapeutic levels in doses of 200 to 1200 mg. for day and 8 % toxicity risk levels it was better than the phenytoine, it was 27.5 % for therapeutic doses and levels and 34% for toxicity risk levels.

INTRODUCCION

El presente estudio es parte de una serie de trabajos realizados en el Hospital Nacional Psiquiátrico en pacientes que se encontraban en tratamiento con carbamazepina, fenitoína (Blanco, 1990) y fenobarbital a los cuales se les realizaron determinaciones de niveles sanguíneos de dichos anticonvulsivantes durante los años 1985 a 1988. Los pacientes que recibieron carbamazepina fue en total de doscientos noventa y siete (287).

Al igual que en los otros trabajos mencionados se busca demostrar que el monitoreo de medicamentos en nuestra época, es un procedimiento necesario para evaluar si la dosis que estamos suministrando ha alcanzado en el paciente los niveles terapéuticos deseados y para correlacionarlos con la dosis, reacciones adversas y su efecto terapéutico.

La carbamazepina fue sintetizada a finales de la década de los 50s, su estructura es un derivado de la iminostilbene similar a la imipramina, posee un pequeño o ningún efecto antidepressivo. Se demostró a principios de los sesenta en modelos animales de epilepsia el efecto anticonvulsivante para muchos desórdenes convulsivos, con relativos pocos efectos adversos, en 1974

se uso en adultos y en 1979 en niños menores de seis años.

Recientemente se está usando para crisis parciales con sintomatología compleja (convulsiones del lóbulo frontal o psicomotoras); crisis tónico clónicas generalizadas y patrones convulsivos mixtos que incluyen convulsiones parciales y generalizadas. La carbamazepina junto con la fenitoína son consideradas las drogas de elección para tratar estos trastornos convulsivos. La carbamazepina es la droga de elección para tratar el dolor del trigémino y glosofaringeo.

Experimentalmente se está utilizando en la esclerosis múltiple y lupus eritematoso, polineuritis aguda idiopática, neuropatía periférica diabética, parestesias post-traumáticas, dolor «relampagueante» de la tabes dorsal, abstinencia al alcohol, síndrome de la «pierna intranquila» y en la diabetes insípida.

Al igual que otros anticonvulsivantes el nivel terapéutico o de toxicidad de la carbamazepina está muy bien correlacionado con las concentraciones plasmáticas, más que en relación con la dosis. Esto puede ser atribuido a la variabilidad entre individuos en la farmacocinética, también puede ser influenciado por factores tales como: interacción con otras drogas, estado de enfermedad, edad, y peso. La carbamazepina también presenta un incremento tiempo-dependencia del aclaramiento en el cuerpo durante las primeras dosis, requiriendo un tiempo al inicio del tratamiento para alcanzar su estado estable, esto contribuye a una mayor variabilidad en los pacientes. Por estas razones el monitoreo sanguíneo de carbamazepina es una excelente guía para auxiliar el ajuste de la dosis de éste medicamento.

Su acción farmacológica fue revisada por Julien y Hollister (Julien, 1972); incluye depresión de la actividad antiepiléptica y elevación de los paroxismos de la neuralgia del trigémino, los mecanismos de acción son aun desconocidos. Se está postulando una acción depresiva en la transmisión de impulsos a través del ventrículo anterior del tálamo, el cual resulta en depresión de las descargas convulsivas. en relación con el trigémino se cree que sea por depresión de la actividad sináptica en el núcleo espinal del trigémino.

A diferencia de fenitoína y fenobarbital la carbamazepina está desprovista de propiedades depresivas de la conducta, en vista de su eficacia terapéutica, puede permitir la reducción o suspensión de estos anticonvulsivantes. Carbamazepina posee propiedades antiarrítmicas y estimula la liberación de hormona antidiurética.

En relación con la concentración plasmática terapéutica de la droga libre es de 4 - 12 ug/ml. Su absorción es de un 0.85 a 0.90 en cápsulas y de 0.80 en tabletas, se absorbe mejor con comidas a base de harinas y menos con comidas grasosas, los antiácidos no afectan la absorción. La vida media de carbamazepina es de 11 a 27 horas cuando se ingiere sola y de 5 a 14 horas cuando es combinada con otros

*Médico Asistente Hospital Nacional Psiquiátrico
cariari@cblanco.ucr.ac.cr.

anticonvulsivantes

La carbamazepina no se puede aplicar por vía intravenosa por lo que no ha sido posible estudiar su biodisponibilidad. Se metaboliza en hígado como derivados de triol y hidroximetil acridano, existe una autoinducción cuando se combina con fenitoína, primidona y fenobarbital, se inhibe esta vía cuando se combina con ácido valproico.

Su toxicidad se manifiesta con desestabilidad, vértigo, diplopía e incoordinación, náuseas y vómitos pueden presentarse en un porcentaje bajo de pacientes, hiponatremia e hipoosmolaridad se podría presentar por un aumento de la hormona antidiurética al ser esta estimulada por la carbamazepina, al igual que disturbios en la conducción cardíaca principalmente en ancianos tratados con altas dosis por una neuralgia del trigémino. Puede actuar en el metabolismo del calcio y producir osteomalacia cuando se usan altas dosis durante periodos prolongados. En intoxicaciones serias se pueden presentar temblor, cianosis, ruborización, hipo o hiperreflexia, letargo, estupor progresivo hasta el coma.

La apnea puede ocurrir rápidamente después de ingerir una sobredosis y requerir ventilación asistida. Convulsiones paroxísticas se pueden presentar en estados de envenenamiento o dosis crónicas con niveles por arriba de los 20ug/ml. Las reacciones cutáneas por hipersensibilidad son muy raras.

Reacciones idiosincráticas han sido revisadas por Harr y Easton (Harr, 1982) encontraron que una leucopenia transitoria ocurría en el 10% de los pacientes en las primeras semanas de tratamiento y solo en un 2% fue persistente. Anemia y trombocitopenia se dio en menos de un 5% y retornó a la normalidad luego de suspenderse el tratamiento.

La anemia aplásica es la complicación más seria se presentó en 20 casos de los cuales 13 fueron fatales. Esto es una incidencia menor de 1:50.000, los síntomas de anemia aplásica fueron notados entre los 5 y 10 meses luego de iniciado el tratamiento, la detección a tiempo de alteraciones sanguíneas, seguidas de su inmediata suspensión, pueden revertir el desarrollo de este tipo de anemias, por lo tanto se recomiendan controles cada 2 semanas, los primeros 2 meses de tratamiento y luego un control hemático cada trimestre.

Teratogenicidad se ha reportado cuando se ha combinado con otros anticonvulsivantes.

MATERIALES Y METODOS

Las variables estudiadas fueron los niveles sanguíneos, dosis total diaria, frecuencia con que se suministró la dosis total, sexo, servicio hospitalario que solicitó el examen. Del total de pacientes tratados con carbamazepina, fueron hombres 159 y 138 mujeres.

La carbamazepina prescrita en este periodo de estudio fue la distribuida por el Laboratorio Ciba-Geigy en presentaciones de tabletas de 200mgs y fueron dosificadas de una a seis diarias, distribuidas en una, dos o tres dosis diarias, según el caso particular.

El estudio relaciona los niveles sanguíneos con la dosis prescrita por el médico, bajo el supuesto de que la misma haya

sido suministrada al paciente. El fin de este trabajo es de tipo exploratorio, este servirá de base a estudios más exhaustivos en un futuro, mejor controlados y con un sustento clínico completo. No se consideró si se prestaban crisis convulsivas, o como se encontraba la función renal y hepática.

La determinación de carbamazepina total fue realizada en el Laboratorio Clínico del H.N. Psiquiátrico, por medio de un análisis de inmunofluorescencia con un equipo fluorométrico de lectura semi-automatizada de la casa comercial Ames. Los pacientes fueron sangrados por la mañana antes de ingerir la primera dosis del día, presentaban diferentes entidades clínicas y se encontraban recibiendo otros medicamentos a parte de la carbamazepina.

En relación con los resultados obtenidos se clasificaron en cero, los que presentaron niveles subterapéuticos de 0.5 a 3.5ug/ml, los que tuvieron niveles terapéuticos de 4 a 12ug/ml y aquellos con niveles con riesgo de toxicidad mayores de 12.5ug/ml.

Cuadro N° 1
Relación de niveles sanguíneos con sexo.

Nivel Sanguíneo	Hombres	Mujeres	Total
0 - 4	6	10	
0.5 - 3.5	16	10	26
4 - 12	128	109	237
> 12.5	11	13	24
Total	1259	138	297

La dosis total diaria de carbamazepina se dividió en aquellos pacientes que ingirieron menos de 200mgs, de 200 a 1200mgs y aquellos que consumieron más de 1200mgs. De la dosis total de 200 a 1200 mg por día, se analizó la frecuencia con que se dividió la dosis total en un día: una, dos o tres veces.

Cuadro N° 2
Relación de niveles sanguíneos con dosis total diaria.

Nivel Sanguíneo	< 200	200 - 1200	> 1200	Total
0	2	8	0	10
0.5 - 3.5	1	25	0	26
4 - 12	1	235	1	237
> 12.5	0	24	0	24
Total	4	292	1	297

La población de pacientes atendidos en El Hospital Nacional Psiquiátrico se divide en larga estancia: aquellos que permanecen internados por más de tres meses, los pacientes corta estancia: aquellos cuyos internamientos son de menos de tres meses y los que siguen control en la consulta externa; en el estudio se mantiene esta división y se relaciona con los niveles sanguíneos.

ANÁLISIS DE RESULTADO

Como se puede observar en el cuadro # 1 al relacionarse los niveles sanguíneos con el sexo no hubo diferencia entre los hombres y las mujeres, presentándose en total al igual que por sexo un 79.7% (227 pts.) de niveles terapéuticos, un 8.7% (26 pts) estaban con niveles subterapéuticos de un 8.0% (24 pts) con riesgo toxicidad y solo un 3.3% (10 pts) se les reportó en cero.

En lo referente a los niveles sanguíneos relacionados con las dosis total diaria, como lo muestra el cuadro # 2, aquellos pacientes que ingirieron dosis de 200 a 1200 mg por día fue el 98.3% (292 pts.), y su comportamiento fue igual al del los resultados totales, observados anteriormente, solo un paciente tomó más de 1200 mg por día, y su nivel sanguíneo fue dentro del rango terapéutico, 4 pacientes ingirieron menos de 200 mg por día.

De los pacientes que recibieron dosis totales diarias de 200 a 1200 mg, al 72.9% (213 pts) se le suministró tres veces por día y un 23.9% (70 pts) en dos dosis, la distribución en relación a los niveles sanguíneos, cuando se ingirió dos y tres veces por día se alcanzaron niveles terapéuticos de 81.4% y 81.2% respectivamente.

Los pacientes con riesgo de intoxicación fueron ligeramente mayores en aquellos que lo tomaron tres veces por día, un 8.4%, que los que lo ingirieron dos veces por día un 5.7%; los restantes resultados fueron muy similares a la distribución total descrita anteriormente.

En cuanto a la relación de niveles sanguíneos con los servicios con que cuenta el Hospital Nacional Psiquiátrico un 40.7% (121 pts) recibió tratamiento en la consulta externa, 24.5% (73 pts) en los pabellones de corta estancia y un 34.6% (105 pts), en los pabellones de larga estancia los niveles terapéuticos fueron de 79.3%, 79.4% y 80.5% respectivamente; en los pabellones de corta estancia se reportó el menor porcentaje de riesgos de intoxicación un 4.1% y en los de larga estancia el más bajo número de pacientes cuyo reporte fue en cero, fue un 0.9%. Con respecto a los pacientes atendidos en la consulta externa del Hospital Nacional Psiquiátrico, se dio el mayor porcentaje de pacientes con nivel de intoxicación de un 9.9%.

CONCLUSIONES

Como se ha podido observar en los resultados de la presente investigación, la carbamazepina en estudio se comportó en una forma bastante aceptable ya que los niveles terapéuticos fueron alcanzados en un porcentaje de alrededor de un 80%.

Los que estuvieron en riesgo de toxicidad solo fue un 8%. Estos resultados nos permite utilizar la carbamazepina de la casa farmacéutica Ciba-Geigy, analizada en este estudio, con mucha confianza, ya que presentó una buena biodisponibilidad, y fue tan solo a un 16% de los pacientes, que habría que modificar la dosis: a 25 pacientes (8.5%) habría que aumentarle la dosis, para que alcanzará los niveles terapéuticos y a otros 24 pacientes (8.2%), habría que disminuirle la dosis, ya que están en riesgo de intoxicación.

A diferencia del trabajo realizado con difenilhidantoina (Blanco, 1990) en este mismo Hospital y utilizando la misma

metodología de investigación, con respecto a en que los niveles terapéuticos tan solo alcanzaban un 27.5% y los pacientes con niveles sanguíneos con riesgo de toxicidad un 34%. Como los sostienen múltiples publicaciones (Julian, 1975 y Taylor, 1986), el monitoreo de los anticonvulsivantes tienen muy buena correlación con la respuesta terapéutica, por lo tanto sería recomendable utilizar este tipo de análisis de laboratorio para verificar los niveles sanguíneos de los anticonvulsivantes, como complemento de nuestro trabajo clínico y terapéutico.

Referencia Bibliográfica

- 1- Blanco C. Mejia B.. Uso de Anticonvulsivantes en el Hospital Nacional Psiquiátrico: difenilhidantoina. Neuroeje, 1990.
- 2- Harr R, Easton J.. Carbamazepine and hematological monitoring. Neurol 1982;11:309-312.
- 3- Julian R. Holster R.. Carbamazepine mechanism of action in Penry J.K. Daly D.D. Advances in Neurology Vol. 11, New York Raven Press 1975 pp. 265-277
- 4- Taylor W, Diers M.. A textbook for the Clinical Application of Therapeutic drug monitoring. International Standard Book 1986 p.p. 211-224