

Rabdomiolisis secundaria a intoxicación por lamotrigina

VELASCO DE COS G¹, PÉREZ-PERIAÑEZ ORRILLO L², MARTÍN ARROYO J³, RODRÍGUEZ MATA M¹

1 Servicio de Análisis Clínicos

2 Servicio de Farmacia

3 Servicio de Neurología

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

Fecha de recepción: 17/07/2020 - Fecha de aceptación: 14/09/2020

RESUMEN

La lamotrigina es un fármaco empleado fundamentalmente en el tratamiento de las crisis epilépticas y en la profilaxis del trastorno bipolar tipo I, gracias a su acción como estabilizador del estado de ánimo. Presentamos el caso de un intento au-

tolítico por ingesta de lamotrigina que destaca tanto por la elevada dosis ingerida, como por la aparición de una intensa rabdomiolisis, en ausencia de convulsiones, que presentó valores de creatina kinasa mucho más elevados que los descritos hasta la fecha por sobredosis de este fármaco.

Palabras clave: **Lamotrigina, intoxicación, creatina kinasa, rabdomiolisis, trastorno bipolar.**

Rhabdomyolysis secondary to lamotrigine overdose

SUMMARY

Lamotrigine is a drug used to treat epilepsy and bipolar disorder type I owing to its ac-

tion as a mood stabilizer. We report a case of an autolytic attempt due to lamotrigine overdose which stands out both for the

high dose administrated and the presence of severe rhabdomyolysis, in absence of seizures, which included creatine kinase levels much more elevated than those published to date due to overdose of this drug.

Key words: **Lamotrigine, intoxication, creatine kinase, rhabdomyolysis, bipolar disorder.**

INTRODUCCIÓN

Los intentos autolíticos mediante ingesta de medicamentos se presentan con mayor frecuencia en pacientes con epilepsia o trastornos psiquiátricos, siendo los fármacos pautados para el tratamiento de estas enfermedades candidatos a provocar la intoxicación.

La lamotrigina es una feniltiazina empleada fundamentalmente en el tratamiento de las crisis epilépticas y en la profilaxis del trastorno bipolar tipo I, gracias a su acción como estabilizador del estado de ánimo. Su mecanismo de acción se basa en la estabilización de los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje. También reduce la liberación neuronal de glutamato y actúa sobre la vía serotoninérgica, inhibiendo la recaptación de serotonina¹. Presenta una biodisponibilidad del 98%, alcanzando su pico de concentración en las primeras 1-3 horas tras la ingesta. Aunque su semivida es de 33 horas aproximadamente, en pacientes en tratamiento crónico, como

es el caso que presentamos, puede reducirse hasta un 25% por autoinducción de su metabolismo².

La lamotrigina se emplea ampliamente gracias a su buena tolerabilidad³. En el tratamiento de la epilepsia su intervalo terapéutico recomendado es de 1-4 mg/L, siendo infrecuentes los efectos adversos por debajo de los 10 mg/L. Sus principales efectos secundarios aparecen a nivel del sistema nervioso, con cuadros que suelen incluir agitación, nistagmo, ataxia y descenso del nivel de consciencia. En pacientes epilépticos parecen ser más frecuentes las convulsiones, mientras que en los que padecen trastorno bipolar predominan la agitación y la alteración del nivel de consciencia⁴. Se han notificado también efectos cardiovasculares, como taquicardia sinusal y ensanchamiento del QRS; y cutáneos, como el síndrome de Stevens-Johnson⁵. Estos efectos aparecen con concentraciones superiores a los 15,5 mg/L, si bien no parece haber una buena correlación entre los niveles sanguíneos y la toxicidad².

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 49 años, en tratamiento por trastorno bipolar, encontrada somnolienta e hiporreactiva por los servicios de urgencias en su domicilio tras la ingesta de 100 comprimidos de 100 mg de lamotrigina y 20 comprimidos de flurazepam de 30 mg. Se inicia tratamiento con flumazenilo y naloxona y se realiza un lavado con sonda nasogástrica, donde no se evidencian restos de comprimidos.

A su llegada al hospital presenta bajo nivel de consciencia, pupilas midriáticas, 7 puntos en la escala de Glasgow y electrocardiograma con ritmo sinusal a 100 latidos por minuto (lpm) sin alteraciones de la repolarización. Se realiza bioquímica de perfil hepático, ionograma, proteína C reactiva (PCR) y hemograma, sin hallazgos patológicos. La paciente requiere contención mecánica por intentar retirarse las vías. Se continúa con la perfusión de flumazenilo y se inicia tratamiento antibiótico, dada la posibilidad de broncoaspiración. La puntuación en la escala Glasgow se eleva hasta 11.

A las 6 horas post-ingesta la paciente inicia un cuadro de agitación motriz y rigidez muscular, suspendiéndose la perfusión de flumazenilo y administrando diazepam. Ante la falta de respuesta se añaden 20 mg de midazolam, logrando así controlar el cuadro. La frecuencia cardiaca disminuye a 70 lpm.

A las 24 horas post-ingesta se extrae muestra sanguínea para determinar niveles de lamotrigina. La paciente presenta febrícula y neutrofilia, y se continúa con la administración de diazepam debido a la agitación. Los resultados de los niveles de fármaco en sangre revelan 23,69 mg/L.

Ante el empeoramiento de los síntomas neurológicos, se decide su ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva para monitorización cardiaca, renal y hepática. Se inicia fluidoterapia. Entre los resultados bioquímicos de la analítica destacan: creatina kinasa (CK) 42673 U/L (34-145 U/L), alanina aminotransferasa (ALT) 77 U/L (<49 U/L), aspartato aminotransferasa (AST) 361 U/L (13-26 U/L) y PCR 8,6 mg/dL (<0,5 mg/dL).

Al tercer día aparecen lesiones eritematosas en placas en la pierna izquierda de la paciente, por lo que se le administra amoxicilina-clavulánico y linezolid por sospecha de vasculitis. Aunque la clínica es estable, se produce un empeoramiento de los resultados analíticos: CK 62054 U/L, ALT 148 U/L y AST 575 U/L.

Al día siguiente, los valores de CK y AST descienden a 28441 U/L y 361 U/L, respectivamente. La PCR, sin embargo, se eleva hasta 18,2 mg/dL. Clínicamente presenta una clara mejoría, por lo que se desintensiva a la paciente, procediéndose al alta a los dos días.

DISCUSIÓN

La paciente ingirió una dosis aproximada de 10 g de lamotrigina, junto con una elevada cantidad de benzodiazepinas. La ausencia de restos de comprimidos en el estómago hace pensar que la absorción fue completa.

Aunque los síntomas más frecuentes de una intoxicación de este tipo son el ensanchamiento del intervalo QRS, el descenso del nivel de consciencia y las convulsiones⁶, en

este caso no se observaron alteraciones cardiacas ni convulsiones, quizá por la co-ingesta de elevadas dosis de benzodiazepinas que pudieron proteger a la paciente en el momento del pico de absorción. No obstante, como se ha comentado, las convulsiones son mucho más frecuentes en los intoxicados con trastornos epilépticos que en aquellos con trastorno bipolar⁶, como es el caso de nuestra paciente. Además, según los casos revisados, la concentración necesaria para que estas se produzcan es muy variable.

La farmacocinética de la lamotrigina presenta una gran variabilidad interindividual, por lo que, debido a la determinación tardía de sus niveles plasmáticos y a la ausencia de una monitorización continuada de la intoxicación, desconocemos la concentración máxima alcanzada. No obstante, el elevado valor a las 24 horas tras la ingesta indica que nuestra paciente alcanzó niveles extremadamente elevados en comparación con los descritos en la bibliografía revisada⁴.

La rabdomiolisis por lamotrigina se encuentra documentada, pero su mecanismo no está del todo esclarecido. Muchos pacientes presentaron convulsiones con valores de CK que no superaban las 3.000 U/L, por lo que se desconocía si esta elevación se debía al daño muscular por las convulsiones o a la propia acción del fármaco. Nuestro caso orientaría hacia la segunda posibilidad al carecer de convulsiones.

Por otro lado, aunque se observaron signos cutáneos compatibles con el síndrome de Gardner-Diamond, no llegó a desarrollar el síndrome de Stevens-Johnson. Si bien el mecanismo de toxicidad cutánea no está aclarado, parece tratarse de un proceso de hipersensibilidad.

El suceso descrito pone de manifiesto la posibilidad de un nuevo mecanismo de acción en la toxicidad de la lamotrigina, además de la variabilidad individual a la hora de presentar los efectos adversos debida, en parte, a una farmacocinética muy poco homogénea y a las distintas situaciones clínicas de los pacientes, descritas hasta la fecha.

Este caso de reacción adversa a lamotrigina ha sido notificado al centro de farmacovigilancia de Cantabria (España), con el número de caso NR10637, a fin de que se analice en un futuro la frecuencia de su aparición y la gravedad de la misma.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ketter TA, Manji HK, Post RM. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(5):484-95.
2. Lambea A, Caldú R, Rodríguez D, Garayoa V. Encefalopatía secundaria a intoxicación por lamotrigina. *Neurología*. 2020;35(6):439-40.
3. Naguy A, Al-Enezi N. Lamotrigine uses in psychiatric practice. *Am J Ther*. 2019;26(1):e96-e102.
4. Bader A, Friesen M, Nauche B, Laliberté M. Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases. *Clinical Toxicology*. 2018;56(2):81-9.
5. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of lamotrigine in paediatrics: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(6):e007711.
6. Karaoulanis S, Syngelakis M, Fokas K. Rhabdomyolysis after lamotrigine overdose: a case report and review of the literature. *Ann Gen Psychiatry*. 2016;15:6.