

Tratamiento de intoxicación grave por Lamotrigina mediante terapia extracorpórea

Hans Müller-Ortiz^{1,2,a,b}, Ricardo Fuentealba R^{3,c*}, Vicente Torres-Cifuentes^{a,g}, Luciano Bravo P^{4,d}, Sandra Hernández S^{3,e}, Cristóbal Alvarado L^{2,f}.

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

²Hospital Las Higueras de Talcahuano. Talcahuano, Chile.

³Clínica Sanatorio Alemán. Concepción, Chile.

⁴Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^aMédico Internista.

^bNefrólogo.

^cMédico Anestesiólogo.

^dInterno de Medicina.

^eQuímica-Farmacéutica.

^fBioquímico

^gResidente de Nefrología.

Treatment of Severe Lamotrigine Intoxication with Extracorporeal Therapy

RESUMEN

Lamotrigina es un fármaco que se utilizó inicialmente como anti-convulsivante y posteriormente su uso se extendió a trastornos del ánimo como depresión severa y trastorno bipolar, siendo un fármaco seguro y con escasos efectos adversos. La intoxicación por lamotrigina se puede presentar con síntomas leves, tales como palpitations y cefalea, hasta síntomas más graves como convulsiones, compromiso de conciencia, coma y shock cardiogénico. No hay antídoto descrito para el tratamiento de esta intoxicación por lo cual el manejo es de soporte, sin embargo, dada la naturaleza farmacocinética del fármaco, las terapias extracorpóreas pueden ser una opción para aquellos casos graves. Presentamos un caso de intoxicación grave por lamotrigina manejado con hemodiálisis diaria con buena respuesta clínica.

Palabras clave: Anticonvulsivantes; Intoxicación; Lamotrigina; Terapia Extracorpórea.

ABSTRACT

Lamotrigine is a drug that was initially used as an anticonvulsant and later its use was extended to mood disorders such as severe depression and bipolar disorder, being a safe drug with few adverse effects. Lamotrigine poisoning can present with mild symptoms such as palpitations and headache to more severe symptoms such as seizures, compromised consciousness, coma and cardiogenic shock. There is no described antidote for the treatment of this intoxication, so management is supportive; however, given the pharmacokinetic nature

*Correspondencia: Ricardo Fuentealba Ramírez / rfuatealba@sanatorioaleman.cl
Av. Pedro de Valdivia #801, Concepción, Chile.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

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

Recibido: 25 de marzo de 2024.
Aceptado: 15 de marzo de 2025.

of the drug, extracorporeal therapies may be an option for severe cases. We present a case of severe lamotrigine poisoning managed with daily hemodialysis with a good clinical response.

Keywords: Anticonvulsants; Extracorporeal Therapy; Lamotrigine; Poisoning.

La lamotrigina es un derivado de la feniltriazina, compuesto que inhibe los canales de calcio y sodio voltaje dependiente junto con reducir la liberación de glutamato a nivel neuronal. Inicialmente fue utilizado como un medicamento antiepiléptico, pero luego su uso se extendió a trastornos del ánimo principalmente trastorno bipolar y depresión severa resistente a otros tratamientos¹.

Sus efectos adversos son poco frecuentes cuando se utiliza en las dosis habituales, por lo cual su uso se ha expandido cada vez más en patologías psiquiátricas, grupo en el cual existe mayor incidencia de intentos de suicidio, en particular asociados al uso de medicamentos².

La presentación clínica de la intoxicación por lamotrigina es variada, abarcando desde cuadros asintomáticos o leves, siendo los síntomas más frecuentes los asociados al sistema nervioso central (SNC) como cefalea, insomnio e irritabilidad (8-20%); cuadros moderados que incluyen confusión, diarrea, vómitos y alteraciones electrocardiográficas sin repercusión hemodinámica; hasta finalmente cuadros graves como estatus convulsivo, coma y shock cardiogénico. Otras presentaciones que se deben reconocer es el síndrome serotoninérgico, potencialmente mortal, caracterizado por la triada de alteración del estado mental, trastornos disautonómicos y alteraciones neuromusculares. Excepcionalmente se han descrito casos de síndrome de Steven Johnson, sobre todo cuando las dosis no son tituladas progresivamente^{3,4}.

El manejo de la intoxicación por lamotrigina es principalmente de soporte, aunque existen publicaciones que describen uso de emulsiones lipídicas y terapias extracorpóreas en los casos más graves^{5,6}.

Presentamos el caso de una paciente que ingirió 6.2 gramos de lamotrigina, la cual se manejó con terapia de soporte asociada a emulsión lipídica y hemodiálisis (HD) diaria durante 4 días, obteniendo una reversión de las alteraciones neurológicas y electrocardiográficas, logrando ser dada de alta en buenas condiciones clínicas.

Caso clínico

Paciente femenina de 15 años, con trastorno de ánimo en tratamiento con lamotrigina y clonazepam. Posterior a discusión familiar ingirió 6,2 gr de lamotrigina, evolucionando con compromiso de conciencia, siendo trasladada a una Unidad de emergencia (UE). A su llegada a UE (2 hrs post ingesta de lamotrigina) se constató compromiso de conciencia cualitativo objetivado según escala de coma de Glasgow (GCS) en 12 puntos y lenguaje incomprensible, sin alteraciones posturales patológicas, sin focalidad neurológica. En esta unidad se realizó lavado gástrico y administró una dosis de carbón activado (70 gramos), sin embargo, evolucionó con mayor deterioro de nivel de conciencia (CGS 7 puntos), nistagmo y estridor laríngeo, por lo que requirió manejo invasivo de vía aérea, debiendo ingresar a Unidad de Cuidados Intensivos. El electrocardiograma al ingreso objetivó solo taquicardia sinusal. El electroencefalograma evidenció frecuente lentitud intermitente generalizada, ocasionales episodios de atenuación de voltaje, distribución lenta continua generalizada y signos de impregnación farmacológica.

Considerando la gravedad del cuadro se analizó en reunión multidisciplinaria y se plantearon las siguientes estrategias terapéuticas:

1. carga con levetiracetam ante sospecha de

- cuadro epiléptico no convulsivo.
- emulsión lipídica 20% (bolo más infusión continua hasta alcanzar dosis de 12-15 ml/kg en 24h).
 - hemodiálisis aguda.

Se realizaron 4 sesiones diarias de hemodiálisis en días consecutivos, utilizando un catéter central yugular derecho de doble lumen para hemodiálisis, con parámetros de Q_t 3,5 horas, Q_b 300 ml', Na 140 mEq/l, K 2,5 mEq/l, Ca 3,5 mEq/l, filtro F8 HPS (superficie de 1,8 m²), sin anticoagulación y balances hídricos neutros. Presentó una buena tolerancia hemodinámica a las sesiones, las que se asociaron a una disminución progresiva de los niveles plasmáticos del fármaco (Figura 1).

La paciente evolucionó sin alteraciones del ritmo y recuperando sintomatología neurológica, logrando ser extubada sin incidentes al 5° día. Se trasladó al servicio de Medicina Interna donde continuó vigilancia por equipo multidisciplinario, sin presentar nuevos efectos adversos del fármaco ni ideación suicida, siendo dada de alta tras evaluación psiquiátrica y neurológica con controles ambulatorios programados.

Discusión

Dado el progresivo aumento del uso de lamotrigina en el tratamiento de diversas patologías psiquiátricas y la alta tasa de intentos de suicidio de esta población, se publicó una revisión de la literatura de 26 artículos que incluían 543 pacientes, con el objetivo de identificar los efectos adversos en la intoxicación por este fármaco. En primer lugar, hay que destacar que casi un 50% de los pacientes fueron asintomáticos y en aquellos sintomáticos los efectos más frecuentes fueron mareos, letargia, náuseas, vómitos, vértigo y palpitaciones. Los efectos clínicos mayores que se pesquisaron incluyeron convulsiones, coma, depresión respiratoria y shock cardiogénico^{1,2}. En la mayoría de los casos hubo asociación de otro psicofármaco, por lo cual la presentación clínica podría superponerse. Sin embargo, existe un estudio en que se describen solo pacientes intoxicados por lamotrigina y donde los efectos adversos fueron convulsiones, hipertensión, taquicardia, taquipnea, compromiso de conciencia y prolongación del QRS^{1,3,4}.

El pronóstico de la intoxicación por lamotrigina depende de varios factores, dentro de los cuales

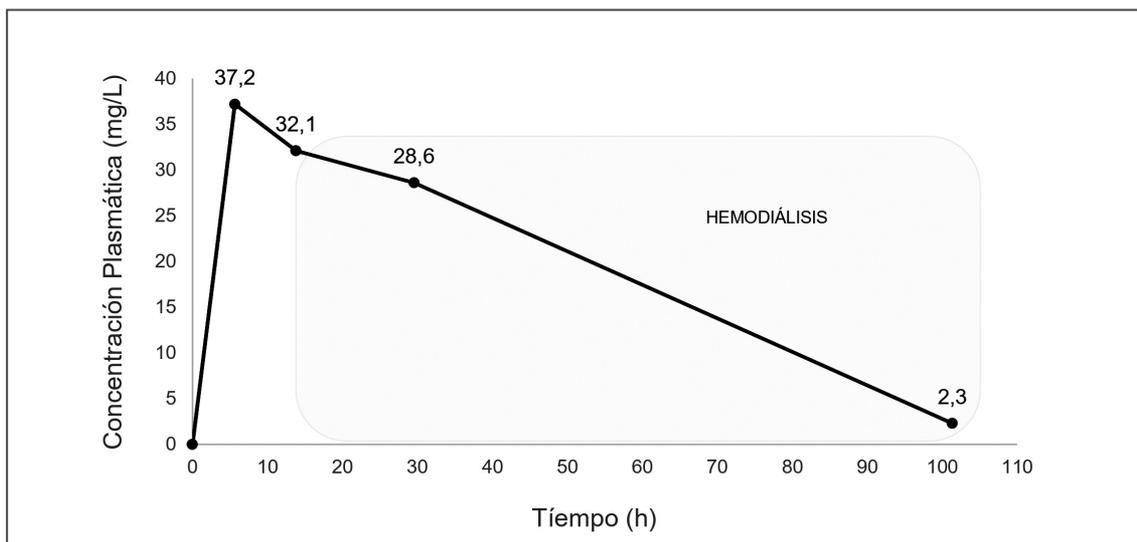


Figura 1: Concentración plasmática v/s tiempo. Comportamiento de concentración plasmática de lamotrigina a largo del tiempo después de una dosis oral única del fármaco con hemodiálisis.

se incluyen la edad, género, comorbilidades e intoxicación por otros medicamentos⁴.

El rango terapéutico de la lamotrigina se describe entre 3 y 14 µg/ml, pero hay datos de una encuesta retrospectiva que correlacionó síntomas con niveles plasmáticos (NP) de lamotrigina, donde aquellos pacientes con NP>16 µg/ml reportaban efectos adversos relacionados al fármaco^{5,7,8}.

No existe antídoto descrito para esta intoxicación por lo que el manejo es de soporte. La lamotrigina se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, logrando una biodisponibilidad del 98% en voluntarios sanos que no toman otros medicamentos anticonvulsivantes, lo que permite alcanzar concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) a las 2 horas de su administración^{9,10}. Estudios han demostrado que una sola dosis de carbón activado 30 minutos después de la ingesta del fármaco no reduce considerablemente su C_{max}, por lo tanto, en caso de sobredosis se debería complementar con dosis repetitivas de carbón activado a las 6 y 72 horas¹¹.

Dada la naturaleza lipofílica de este medicamento, las emulsiones lipídicas se han descrito como estrategia terapéutica en reportes de casos con intoxicaciones severas, pero aun con baja evidencia. No está claro su mecanismo de acción, pero se proponen tres principales: 1. formación de un compartimento lipídico en el intravascular que disminuye la biodisponibilidad de fármaco; 2. aumentaría los niveles de calcio en el cardiomiocito, mejorando el inotropismo, 3. facilitación del transporte de ácidos grasos en la membrana mitocondrial interna¹².

Con respecto a las terapias extracorpóreas, no hay consenso respecto a su uso en este tipo de intoxicaciones. Su peso molecular es de 256,09 g/mol, presenta un 55% de unión a proteínas plasmáticas y un volumen de distribución entre 0,9-1,2 L/Kg en individuos sanos, cumpliendo dos de tres requisitos generales para plantear una terapia dialítica: un bajo peso molecular y una "mediana" unión a proteínas, la que incluso puede disminuir en presencia de niveles plasmáticos elevados del fármaco, como sucede en casos de intoxicaciones

graves. Además, se metaboliza principalmente en el hígado vía glucuronidación a través de las glucuronosiltransferasas (UGT), principalmente la UGT1A4 y UGT2B7, y en forma conjugada se elimina en un 96% por vía renal^{1,6,7,13,14}. Lo anterior la hace una molécula potencialmente dializable, lo que concuerda con lo publicado en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, en que la vida media de la lamotrigina disminuyó significativamente (59,6 v/s 12,2 h)¹⁵. Hecho este análisis, y dada la gravedad del cuadro de nuestra paciente, en reunión multidisciplinaria se concluyó iniciar soporte con HD.

Para entender mejor el comportamiento farmacocinético de la lamotrigina en esta paciente, decidimos calcular una serie de variables farmacocinéticas: como desconocemos las concentraciones plasmáticas (C_p) en el periodo de absorción, no se pudo considerar una constante de absorción, por lo que el análisis fue enfocado en la eliminación del fármaco en una administración extravasal.

La farmacocinética de lamotrigina se describe mejor por un modelo de un compartimento con absorción de primer orden y eliminación¹⁶, por lo que se utilizó este modelo para obtener 3 constantes de eliminación (Kel), diferenciando la intervención clínica que se realizó entre una concentración plasmática y otra (Tabla 1 y Figura 2).

En relación con la eliminación sin intervención, se calculó la Kel con la pendiente resultante entre la muestra de C_p antes y después de la emulsión lipídica. Si bien la emulsión lipídica ayudaría como protección en efectos adversos cardiacos, no influiría en la eliminación de acuerdo a sus mecanismos de acción ya señalados.

Es interesante interpretar la menor Kel luego de la primera sesión de hemodiálisis. Como no hay evidencia de saturación en el metabolismo de la lamotrigina⁸ y se trata de un proceso independiente a la eliminación renal, es probable que aún no se metabolizaba por completo la dosis ingerida, es decir, no presentaba los metabolitos equivalentes a la dosis administrada para poder ser excretado a nivel renal, que en este caso se eliminaría por HD.

Ya con la Kel posterior a la 4ª sesión de HD,

Tabla 1. Selección de datos para análisis de eliminación de lamotrigina.

Kel	T1/2	Observación
0.018	38.8 h	Eliminación sin intervención
0.0073	94.5 h	Eliminación luego de 1° HD
0.035	19.7 h	Eliminación luego de 4 HD

*Kel: constante de eliminación.

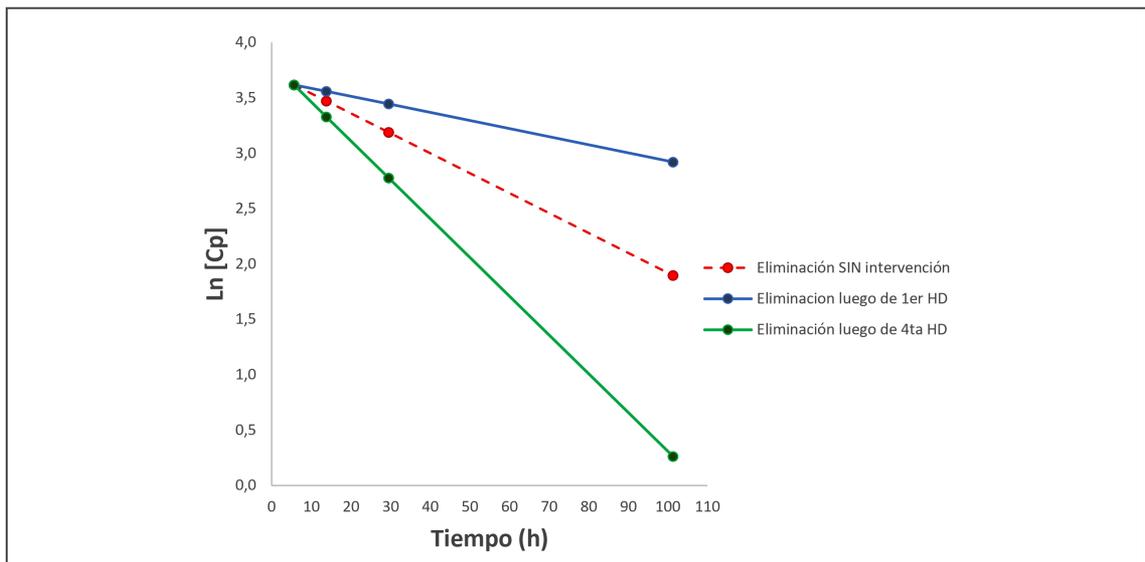


Figura 2: Logaritmo natural de la concentración plasmática v/s tiempo. Comparación de constantes de eliminación (Kel) en modelo mono-compartmental con intervenciones de terapias extracorpóreas.

se puede observar claramente como disminuyeron los niveles plasmáticos.

Conclusión

En nuestro análisis farmacocinético del comportamiento de la lamotrigina durante el uso de hemodiálisis como terapia de rescate frente a una intoxicación grave, observamos que los cálculos se asociaron a una disminución de los niveles plasmáticos de este fármaco en comparación con la curva de eliminación sin intervención (Figura 2). Así, y en concordancia con la aun escasa experiencia señalada en la literatura, creemos que

la hemodiálisis debe considerarse dentro de las alternativas terapéuticas en casos de intoxicación grave por lamotrigina, en particular cuando las medidas de soporte parezcan insuficientes.

Referencias

1. Agrawal A, Nogar JN, Koenig S. Management of lamotrigine overdose using hemodialysis. *Am J Emerg Med.* 2019; 37(8): 1603.e1-1603.e2.
2. Karaoulanis SE, Syngelakis M, Fokas K. Rhabdomyolysis after lamotrigine overdose: A case report and review of the literature. *Ann Gen Psychiatry.* 2016; 15: 6.
3. Lambea Gil Á, Caldú Agud R, Rodríguez Gascón D, Garayoa Irigoyen V. Encefalopatía secundaria a intoxicación por lamotrigina. *Neurología.* 2020; 35: 439-440.

4. Alabi A, Todd A, Husband A, Reilly J. Safety profile of lamotrigine in overdose. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016; 6(6): 369-381.
5. Chavez P, Casso Dominguez A, Herzog E. Evolving electrocardiographic changes in lamotrigine overdose: A case report and literature review. *Cardiovasc Toxicol.* 2015; 15(4): 394-398.
6. French LK, McKeown NJ, Hendrickson RG. Complete heart block and death following lamotrigine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49(4): 330-333.
7. Bruccoleri RE, Demeter BL, Chai PR, Burns MM. Massive lamotrigine and bupropion overdose resulting in status epilepticus without cardiovascular collapse. *Toxicol Commun.* 2019; 3(1): 102-105.
8. Braga AJ, Chidley K. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. *Anaesthesia.* 2007; 62(5): 524-527.
9. Biton V. Pharmacokinetics, toxicology and safety of lamotrigine in epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006.
10. Milosheska D, Grabnar I, Vovk T, Selič-Zupančič P, Kores Plesničar B, Tavčar R, et al. Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite n-2-glucuronide: Influence of polymorphism of udp-glucuronosyltransferases and drug transporters. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82(2): 399-411.
11. Keränen T, Sorri A, Moilanen E, Ylitalo P. Effects of charcoal on the absorption and elimination of the antiepileptic drugs lamotrigine and oxcarbazepine. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60(7): 421-426.
12. Castanares-Zapatero D, Wittebole X, Huberlant V, Morunglav M, Hantson P. Lipid emulsion as rescue therapy in lamotrigine overdose. *J Emerg Med.* 2012; 42(1): 48-51.
13. Beattie K, Phadke G, Novakovic J. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. 2012; 37: 245-285.
14. Werz MA. Pharmacotherapeutics of epilepsy: Use of lamotrigine and expectations for lamotrigine extended release. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(5): 1035-1046.
15. Fillastre JP, Taburet AM, Fialaire A, Etienne I, Bidault R, Singlas E. Pharmacokinetics of lamotrigine in patients with renal impairment: influence of haemodialysis. *Drugs Exp Clin Res.* 1993; 19(1): 25-32.
16. Van Dijkman SC, de Jager NCB, Rauwé WM, Danhof M, Della Pasqua O. Effect of age-related factors on the pharmacokinetics of lamotrigine and potential implications for maintenance dose optimisation in future clinical trials. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(8): 1039-1053.