



Facultade de Enfermaría e Podoloxía
UNIVERSIDADE DA CORUÑA

GRAO EN ENFERMARÍA

Curso académico 2014/2015

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Interacciones y reacciones adversas en
pacientes epilépticos tratados con
Carbamazepina**

María Santiago Allo

Ferrol, 20 de Junio de 2015

**Trabajo de Fin de Grado tutorizado por:
Dra. Lucía Núñez Fernández**

- **Título del trabajo en Español:**

Interacciones y reacciones adversas medicamentosas en pacientes epilépticos tratados con carbamazepina.

- **Título do traballo en Galego:**

Interaccións e reaccións adversas medicamentosas en doentes epilépticos tratados con carbamazepina.

- **Title in English:**

Interactions and adverse drug reactions in epileptic patients treated with carbamazepine.

ÍNDICE

Resumen	5
1. Introducción	6
1.1. Epilepsia.....	6
1.1.2. Fisiología del sistema nervioso central (SNC)	9
1.1.3. Fisiopatología	10
1.1.4. Etiología de la epilepsia.	12
1.1.5. Diagnóstico de la epilepsia.....	12
1.1.5.1. Técnicas diagnósticas.	14
1.1.5.1.1. Electroencefalograma (EEG).	14
1.1.5.1.2. Estudios neuroimágenes	15
1.2. Tratamiento de la epilepsia.	15
1.2.1. Mecanismos de acción de los antiepilépticos.	15
1.2.2. Clasificación de los fármacos antiepilépticos.	19
1.2.3. Carbamazepina.	20
1.2.3.1. Química.	20
1.2.3.2. Farmacocinética.....	20
1.2.3.4. Farmacodinamia.	21
1.2.3.5. Contraindicaciones.....	21
1.2.3.6. Aplicaciones terapéuticas.....	21
1.3. Interacciones medicamentosas y Reacciones adversas.	22
1.3.1. Interacciones medicamentosas.	22
1.3.2. Reacciones Adversas a los medicamentos.....	23
1.4. Cuidados de enfermería en pacientes epilépticos.	25
2. Pregunta de estudio.	26
<hr/>	
Interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con Carbamazepina	

3. Metodología.....	27
3.1. Criterios de inclusión y de exclusión.....	27
3.1.1. Inclusión:.....	27
3.1.2. Exclusión:.....	27
3.2. Revisión bibliográfica en Pubmed:.....	28
3.3. Revisión bibliográfica en Cocharane.....	32
3.4. Revisión bibliográfica en Cinahl.....	33
3.5. Revisión bibliográfica en Scopus.....	33
3.6. Revisión bibliográfica en www.elsevier.es.....	35
4. Resultados.....	36
4.1. Resumen de los artículos:.....	36
4.1.1. Artículos en los que se describen las interacciones de la carbamazepina:....	36
4.1.1.1. Resumen del artículo de Ruiz Ginés M. A. <i>et al</i> 2007. (12).....	36
4.1.1.2. Resumen del artículo de Berenguer Berenguer J <i>et al</i> 2013. (17).....	37
4.1.2. Artículos en los que se describen las reacciones adversas de la carbamazepina.....	38
4.1.2.1. Resumen del artículo de Andrade. R. <i>et al</i> 2009. (11).....	38
4.1.2.2. Resumen del artículo de Powell G. <i>et al</i> 2014. (13).....	39
4.1.2.3. Resumen del artículo de Peces. R. <i>et al</i> 2010. (8).....	39
4.1.2.4. Resumen del artículo de A. M. Gutiérrez-Álvarez <i>et al</i> 2005. (10).....	40
4.1.2.5. Resumen del artículo de Álvarez-Ruiz S. <i>et al</i> 2006. (9).....	41
4.1.2.6. Resumen del artículo de Hernández R. <i>et al</i> 2005.(15).....	42
4.1.2.7. Resumen del artículo de Durán-Ferreras E. <i>et al</i> 2004. (14).....	43
4.1.3. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas.....	44
4.1.3.1. Resumen del artículo de Armijo J.A. <i>et al</i> 2007. (7).....	44
4.1.3.2. Resumen del artículo de Gobernado Serrano J.M. <i>et al</i> 2009. (16).....	45
4.1.4. Análisis de los resultados principales:.....	47

4.1.4.1. Análisis de las interacciones medicamentosas de la carbamazepina:	47
4.1.4.2. Análisis de las reacciones adversas de la carbamazepina:	47
5. Discusión	49
5.1. Importancia de la Enfermería en pacientes epilépticos tratados con carbamazepina.....	51
6. Conclusiones.....	52
7. Bibliografía.....	53
8. Apéndice de abreviaturas	55

Resumen

Introducción: La epilepsia es una alteración del cerebro caracterizada por la predisposición mantenida a generar crisis epilépticas y por las consecuencias cognitivas, psicológicas y sociales de esta alteración, requiriéndose al menos la existencia de una crisis epiléptica para el diagnóstico. La carbamazepina es un antiepiléptico de segunda generación para tratar las crisis epilépticas, muy utilizado en pacientes epilépticos.

Pregunta de estudio: En este trabajo se estudiarán las interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con carbamazepina.

Metodología: Para identificar las interacciones medicamentosas y las reacciones adversas de la carbamazepina se ha llevado a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos: Cochrane, Cinahl, Scopus, Pubmed y www.elsevier.es, en las cuales se han encontrado 11 artículos relacionadas con el tema.

Resultados: Las principales interacciones medicamentosas relacionadas con la carbamazepina son los antidepresivos, el telaplevir y otros antiepilépticos. Las reacciones adversas más comunes afectan al sistema nervioso central, sistema inmunológico y al sistema tegumentario.

Conclusiones: La carbamazepina produce serias interacciones y reacciones adversas que el personal de enfermería debería tener en cuenta para tratarlas a tiempo.

1. Introducción

1.1. Epilepsia

Las crisis epilépticas son el resultado de una disfunción fisiológica pasajera del encéfalo causadas por una descarga eléctrica hipersincrónica, patológica y autolimitada de las neuronas corticales. Existen muchos tipos diferentes de crisis, cada una con alteraciones características de la conducta y electrofisiológicas que se pueden detectar mediante un registro electroencefalográfico (EEG). Las manifestaciones concretas de toda crisis epiléptica dependen de diversos factores: la afectación de toda o de sólo una parte de la corteza cerebral, las funciones de las regiones corticales originarias de la crisis, el patrón subsiguiente de propagación de la descarga eléctrica dentro del encéfalo y el grado de participación de las estructuras subcorticales y del tronco del encéfalo. (1)

La crisis es un episodio epiléptico pasajero, es decir, un síntoma de una alteración de la función encefálica. Las convulsiones representan las principales manifestaciones de la epilepsia, pero no toda convulsión implica epilepsia. Por ejemplo, las convulsiones pueden ser autolimitadas, en el sentido de que se manifiesten solo en el curso de la enfermedad médica o neurológica aguda. Algunas personas por razones que se ignoran, sufren una sola crisis no provocada. Este tipo de convulsiones no están dentro de la definición de epilepsia. (1)

Otra definición de epilepsia sería como un trastorno crónico, o un grupo de trastornos crónicos, cuyo rasgo indispensable es la repetición de las crisis, habitualmente no provocadas e imprevisibles. Cada forma diferente de epilepsia tiene su propia forma de evolución natural y respuesta al tratamiento. Esta diversidad, refleja sin duda el origen de la epilepsia a partir de distintos trastornos y mecanismos fisiopatológicos, si bien la mayoría de los casos se clasifican como “idiopáticos” o “criptogénicos”. (1)

La clasificación exacta de las crisis y de la epilepsia resulta esencial para comprender los fenómenos epilépticos. En la **Tabla I** se muestra la clasificación de las crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

Tabla I Clasificación de las crisis epilépticas de la ILAE

Crisis parciales (focales)	A. Crisis parciales simples (no se altera la consciencia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Con signos motores (incluidas las crisis jacksonianas, versivas y posturales). 2. Con síntomas sensitivos (incluidas las crisis visuales, somatosensitivas, auditivas, olfatorias, gustativas y vertiginosas). 3. Con síntomas psíquicos (disfagia, dismnesia, las alucinaciones y los trastornos afectivos). 4. Con síntomas autónomos (incluidos la sensación epigástrica, la palidez, las oleadas de calor y los cambios pupilares).
	B. Crisis parciales complejas (se altera la consciencia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio parcial simple seguido de alteraciones de consciencia. 2. Alteraciones de consciencia desde el principio. 3. Automatismos.
	C. Crisis parciales que evolucionan hacia crisis secundariamente generalizadas.	
II. Crisis focalizadas de origen no focal (convulsivas o noconvulsivas).	A. Crisis de ausencia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Con alteración de la consciencia únicamente. 2. Con uno o más de estos: componentes atónicos y tónicos, automatismos, componentes autónomos.
	B. Crisis mioclónicas. Sacudidas mioclónicas (únicas o múltiples)	
	C. Crisis tónico-clónicas (incluyen las crisis clónico-tónico-clónicas)	
	D. Crisis tónicas	
	E. Crisis atónicas	
III. Crisis epilépticas no clasificadas.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Síndrome Lennox-Gastaut 2) Síndrome epilepsia Rolándica 3) Síndrome de West 4) Epilepsia benigna infantil 5) Gran mal epiléptico. 	

Adaptado de: Lewis P. Rowland. Neurología de Merrit. 10ª ed. McGraw-Hill-Interamericana: Madrid; 2000. (1)

1.1.2. Fisiología del sistema nervioso central (SNC)

La comunicación en el SNC requiere la generación y transmisión de impulsos eléctricos que a su vez, dependen de la capacidad de las células de mantener los potenciales de membrana en reposo. El término potencial de membrana en reposo es sinónimo de potencial en estado de equilibrio. (2)

El K^+ es el ion que más contribuye al potencial de membrana en reposo, porque su concentración en el citoplasma es alta y la concentración extracelular de K^+ es baja. La salida del Na^+ a través de los canales de Na^+ junto a su gradiente electroquímico contribuye a que el potencial de reposo de las células sea más positivo. Los gradientes de Na^+ y K^+ se mantienen en las células vivas mediante el transporte activo a través de la Na^+ /K^+ adenosin trifosfato (ATPasa), contrarrestando la salida constante de Na^+ a través de los canales de Na^+ y la entrada del K^+ . (2)

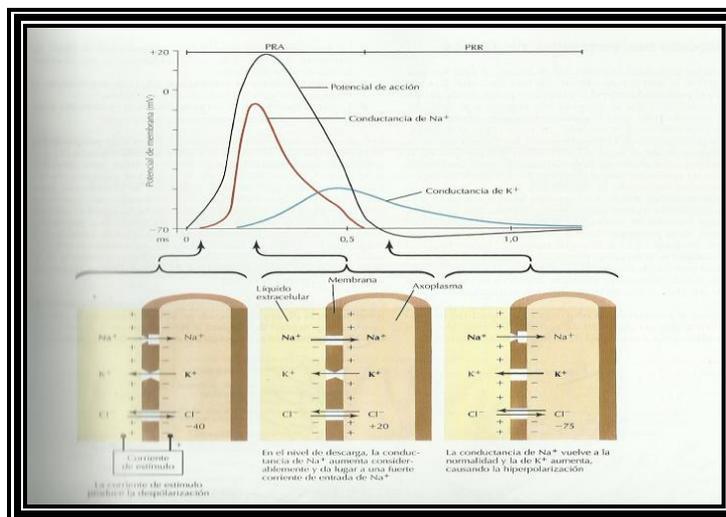


Figura 1. Potencial de membrana en reposo. (2)

1.1.3. Fisiopatología

La descarga paroxística de un foco epiléptico es consecuencia de un fracaso en el equilibrio entre mecanismos de carácter excitador e inhibitor. Las bases fisiopatológicas de la epilepsia humana conocidas hasta ahora son: (3)

a) Capacidad de un grupo de neuronas para generar la descarga: Las crisis suelen originarse a partir de los cambios paroxísticos de despolarización (PDS) que se observan en el epiléptico. Estos cambios se inician con una despolarización de la neurona que responde con un potencial de acción de alta frecuencia, acompañados de una despolarización mantenida y seguidos por una hiperpolarización de la neurona. El inicio de la descarga se atribuye a la activación de receptores glutamatérgicos para el ácido α -amino-3hidroxi-5-metil-4isoxiazol-propiónico (AMPA), que permite una rápida entrada de sodio. La prolongación de la descarga y la despolarización mantenida se atribuyen a la estimulación de receptores glutamatérgicos, N-metil-D-aspartato: (NMDA), que provocan además de una entrada rápida de sodio, una lenta entrada de calcio. La hiperpolarización que le sigue al parecer se debe a una salida activa de potasio, que se atribuye a una reacción inhibitora ácido γ -aminobutírico (GABA) que, en condiciones normales, limita la extensión de la descarga.

b) La descarga paroxística de un foco epiléptico es frecuente que se autolimita y no llegue a propagarse. Para que se propague, debe haber una sincronización de la descarga. Las manifestaciones del electroencefalograma (EEG) críticas, requieren una excitación y/o una desinhibición anómalas dentro del neocórtex o del hipocampo. En el neocórtex, en circunstancias patológicas el aumento de la activación de receptores NMDA y la disminución del número de interneuronas o de terminaciones GABAérgica que se observan en las epilepsias focales, o una disminución general del tono GABAérgico, permiten una amplificación excesiva de la descarga que rebasará el freno de la capa II.

En el hipocampo en circunstancias patológicas, el predominio de la transmisión NMDA sobre la no-NMDA en las capas IV y V, y la disminución de la inhibición GABAérgica de la capa II y del giro dentado producen una amplificación anómala de la descarga que superará el freno del giro dentado propagándose al área CA3 del hipocampo por proyecciones directas o por proyecciones de las células granulares a través de las fibras musgosas. La descarga puede originarse también por actividad marcapaso de las células piramidales del área CA3 provocada por el ácido kaínico o las propias crisis. En ambos casos la propagación de la descarga a las áreas CA2 y CA1 del hipocampo puede iniciar la descarga epiléptica. La diferencia es que las descargas iniciadas en IV y V responden bien a los antiepilépticos clásicos, mientras que las iniciadas en CA3 son resistentes.

c) El tercer requisito para la aparición de una crisis es la propagación de la descarga a otras estructuras del SNC cuya activación provoca las manifestaciones EEG críticas y las manifestaciones clínicas. En las crisis focales, el impulso iniciado en el neocórtex se propaga a otras áreas corticales de éste y del otro hemisferio, a los núcleos subcorticales (tálamo y ganglios basales), al bulbo y a la médula. En las crisis hipocámpicas, la descarga se propaga a subtálamo, tálamo y ganglios basales. El inicio y propagación de las crisis generalizadas primarias es menos conocido: en la hipótesis centroencefálica se generan en el tronco del encéfalo y en la hipótesis corticorreticular, en la corteza, pero en ambos casos parece que el tálamo desempeña un importante papel. Las ausencias generalizadas pueden entenderse como una epilepsia corticorreticular en la que se produce una alternancia de excitación talamocortical y de inhibición por activación de interneuronas GABAérgicas que genera la característica punta-onda y provoca la pérdida de consciencia.

En circunstancias patológicas en las que hay una disminución del tono GABAérgico o un predominio de la transmisión NMDA sobre la no-NMDA, se produce un refuerzo del estímulo inicial a través de una vía

estriatocortical y una vía talamocortical (igualmente glutamatérgicas) que activan receptores no-NMDA en la corteza. En cuanto a los circuitos desinhibidores, el cuerpo estriado activa al tálamo mediante una doble inhibición GABAérgica; la sustancia negra facilita la generalización de las descargas paroxísticas de cualquier origen por inhibición de la vía que partiendo del colículo superior inhibe el neocórtex. Las aferencias GABAérgicas que llegan a la sustancia negra inhiben esta influencia activadora, por lo que la lesión o la inhibición de la sustancia negra con fármacos GABAérgicos, impide esta generalización de las descargas.

1.1.4. Etiología de la epilepsia.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes. En países desarrollados la incidencia ajustada a la edad oscila entre 24 a 53/100.000 personas años, mientras que la prevalencia de la epilepsia activa oscila entre 4 y 8/1.000 habitantes. Las cifras en países en vías de desarrollo son ligeramente mayores. Desde un punto de vista práctico entre el 0'5 y el 1% de la población sufre epilepsia. (4)

Los estudios de incidencia de acuerdo con la edad demuestran que la epilepsia es una enfermedad de los extremos de la vida. La curva de incidencia es bimodal, con un pico muy alto en el primer año de vida, seguido de una caída importante y una incidencia estable durante la primera década. En la adolescencia hay una nueva caída con una incidencia muy baja durante la edad adulta. A partir de la quinta década la incidencia comienza a ascender de forma rápida y sostenida, con una incidencia aún mayor que en el primer año de vida. (4)

1.1.5. Diagnóstico de la epilepsia.

El primer paso en el paciente que ha presentado una crisis convulsiva es determinar si el evento paroxístico en cuestión fue de naturaleza epiléptica o no epiléptica. Una larga lista de condiciones abarca las alteraciones neurológicas transitorias que pueden confundirse con crisis epilépticas. Estas crisis no epilépticas se subdividen en fisiológicas, lo cual indica que son el resultado de una alteración orgánica,

Interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con Carbamazepina

o psicógenas, las cuales sugieren que son causadas por una alteración psicológica. La mayoría de las condiciones que simulan crisis epilépticas pueden distinguirse con una evaluación clínica adecuada, pero ciertas patologías, como las crisis pseudoepilépticas o psicógenas, pueden acarrear grandes dificultades en su reconocimiento. No sólo es importante reconocer estas crisis como no epilépticas para pautar el tratamiento de forma adecuada: el diagnóstico erróneo de epilepsia puede tener consecuencias psicológicas y sociales importantes y puede exponer al sujeto al uso de fármacos antiepilépticos con efectos colaterales potencialmente graves. En la **Tabla II** podemos ver la evaluación llevada a cabo después de una crisis epiléptica, para poder obtener un diagnóstico. (4)

Una vez determinado que la crisis es de origen epiléptico, el segundo paso, más complicado, es determinar si dicho episodio ha sido un evento aislado o si indica el comienzo de una epilepsia. La incidencia acumulativa, a lo largo de la vida, de una convulsión aislada o provocada es de alrededor de 9%, mientras que la incidencia acumulativa de la epilepsia es de 3-4%. De lo que se desprende que sólo un tercio de los pacientes que se presentan con un cuadro convulsivo aislado desarrollará una epilepsia y, más importante aún, necesitará un tratamiento profiláctico. Las causas comunes de convulsiones aisladas incluyen cuadros febriles en los niños, privación masiva del sueño, síndromes de abstinencia alcohólica o medicamentosa, drogas recreacionales, el uso de estimulantes, ciertos medicamentos (como por ejemplo los antidepresivos tricíclicos), hipoglucemia o hipoxia (4)

Tabla II Evaluación de una primera crisis generalizada tónico-clónica

ANAMNESIS	<ul style="list-style-type: none"> • Analizar cuidadosamente los eventos sucedidos en los días previos a la crisis. • Indagar sobre la presencia de síntomas inmediatamente previos a la crisis (aura). • Obtener una descripción detallada de una persona que haya presenciado el evento. • Indagar sobre el estado postictal: tiempo que demoró la recuperación, presencia de un déficit neurológico.
ANTECEDENTES MÉDICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones febriles. • Traumatismo craneoencefálico. • Accidente vascular cerebral. • Cáncer. • Drogadicción. • Infecciones
HISTORIA FAMILIAR	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones febriles • Epilepsia en familiares directos o cercanos. • Enfermedades neurológicas.
EXAMEN FÍSICO	<ul style="list-style-type: none"> • Daño físico (mordedura de lengua, laceraciones, fracturas...) • Sistema cardiovascular. • Piel (estigmas neurocutáneos de las facomatosis)
EXAMEN NEUROLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> • Signos postictales. • Signos focales persistentes. • Evaluación neuropsicológica.
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorio de rutina. • Estudio toxológico de rutina. • ECG. • EEG. • Neuroimágenes: RM, de preferencia.

1.1.5.1. Técnicas diagnósticas.

1.1. 5.1.1. Electroencefalograma (EEG).

El EEG es el análisis complementario más importante en la evaluación del paciente convulsivo. Una gran parte de los conocimientos actuales sobre la epilepsia ha derivado de esta técnica. El EEG registra la actividad eléctrica cortical mediante la aplicación de 21 electrodos dispuestos de acuerdo con un sistema internacional. (4)

1.1.5.1.2. Estudios neuroimágenes

Los estudios de neuroimágenes se deben realizar en todos los pacientes con epilepsias, en especial si son de comienzo reciente o los hallazgos clínicos sugieren la presencia de una lesión estructural. En casos de epilepsias parciales idiopáticas (determinadas genéticamente), como por ejemplo la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales, cuando el cuadro clínico y electroencefalográfico es típico, los estudios de neuroimágenes por lo general no son necesarios. En las epilepsias generalizadas sintomáticas los estudios radiológicos también aportan información de gran utilidad. (4)

La tomografía computerizada (TAC), es capaz de poner en evidencia una gran cantidad de patologías que pueden causar epilepsia, pero no posee la capacidad resolutoria de la resonancia magnética (RNM). En condiciones ideales la RNM es el procedimiento de elección. (4)

1.2. Tratamiento de la epilepsia.

1.2.1. Mecanismos de acción de los antiepilépticos.

Los antiepilépticos producen gran variedad de efectos directos, indirectos y compensatorios que hacen difícil saber con seguridad cuál es el responsable de su acción antiepiléptica. El hecho de que haya pruebas de deficiencia GABAérgica y de exceso glutamatérgico como sustratos de algunas epilepsias sugiere la posibilidad de corregir de forma específica la anomalía que causa la epilepsia. Sin embargo, la acción de los antiepilépticos es en general más inespecífica: su efecto estabilizador de la membrana y modificador del tono neurotransmisor ejerce un efecto protector independientemente de la causa específica y muchas veces desconocida, que provoca la crisis. De hecho, la mayor parte de los fármacos antiepilépticos tienen poco efecto sobre el foco epiléptico; más bien impiden la propagación de la descarga a estructuras normales vecinas. Aunque no se tiene la seguridad de que sean los únicos ni los más importantes, los efectos de los antiepilépticos que se observan a concentraciones terapéuticas, ya que al parecer tienen mayor influencia

sobre la génesis y la propagación de la crisis son: la inhibición de los canales de sodio, la facilitación de la inhibición GABAérgica, la inhibición de la excitación glutamatérgica y la inhibición de los canales T de calcio talámicos. (3)

a) Inhibición de los canales de sodio. Los fármacos como la fenitoína o la carbamazepina que actúan por este mecanismo se fijan a la forma inactiva del canal de sodio dependiente del voltaje, lo que requiere que se active previamente el canal; cuantos más canales se abran, mayor será la posibilidad de que el antiepiléptico se fije a su sitio de acción y lo bloquee; por lo tanto se unen más al canal cuando la neurona está despolarizada que cuando está hiperpolarizada. Este bloqueo dependiente de voltaje es también dependiente del uso (ya que los potenciales de acción que siguen al primero disminuyen en intensidad hasta desaparecer) y dependiente del tiempo, ya que tras la primera descarga hay un tiempo prolongado en el que nuevos estímulos provocan potenciales de menor frecuencia. Por ello, afectan poco las neuronas del neocórtex o del hipocampo que no tienen descargas de frecuencia rápida en respuesta a la despolarización. De esta forma se consigue un efecto selectivo, ya que impiden la propagación de una descarga epiléptica sin afectar la función normal de las neuronas. La fijación de la fenitoína y la carbamazepina al canal de sodio se produce a concentraciones terapéuticas y en el mismo lugar que la batracotoxina (sitio BTX-B). El fenobarbital, la primidona el clonazepam actúan sobre el mismo sitio, pero a concentraciones más altas, compatibles con las que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado de mal epiléptico. El ácido valproico bloquea las descargas de frecuencia rápida a concentraciones terapéuticas, pero no parece que se fije al mismo lugar que los anteriores.

b) Potenciación de la inhibición GABAérgica. Puede conseguirse aumentando la síntesis, facilitando la liberación y la acción sobre el receptor e inhibiendo la recaptación y la degradación. Puesto que el GABA no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), se han buscado

fármacos, como la progabida, que atraviesen la BHE y se transformen en GABA dentro del SNC. Otra forma de aumentar la síntesis es administrar piridoxina o estimular la glutamildescarboxilasa. (p.ej. con valproato). Las benzodiazepinas facilitan la unión del GABA al receptor GABA_a y aumentan la frecuencia con que se abre el canal de cloro, mientras que el fenobarbital actúa directamente sobre el canal de cloro prolongando el tiempo que permanece abierto. El estiripentol y la tiagabina inhiben la recaptación de GABA por la terminación nerviosa y la glía. La vigabatrina inhibe la GABA transaminasa que cataboliza el GABA a succinilsemialdehído en la terminación nerviosa y la glía. En algunos casos, el aumento del tono GABAérgico puede producir efectos proconvulsivos por predominio de la acción desinhibidora sobre la inhibidora.

c) Inhibición de la excitación glutamatérgica. Puede conseguirse reduciendo la liberación de ácido glutámico y antagonizado su efecto sobre el receptor NMDA. Las benzodiazepinas, la lamitrigina y la fenitoína reducen la liberación de ácido glutámico, pero no está claro en qué cantidad contribuye este efecto a su acción anticonvulsiva. El ácido glutámico actúa sobre diversos tipos de receptores. El receptor NMDA suele estar inactivado por iones de magnesio y solo se activa si existe despolarización de la membrana que desplace al magnesio, permitiendo la entrada no sólo de sodio sino también de calcio; por ello se considera un receptor “amplificador” que reexcita neuronas que ya habían sido despolarizadas y su antagonismo suele producir efectos anticonvulsivos: los fármacos más potentes son los antagonistas competitivos, como el GGP-39551 y el GGP-37849 y los que actúan directamente sobre el canal como el ADCI o la remacemida; además, el receptor NMDA tiene varios sitios que modulan la acción del ácido glutámico, como el sitio feniciclidina que es inhibido por la dizocilpina y el sitio glicina (equivalente al sitio benzodiazepínico GABAérgico) que es inhibido por el felbamato.

d) Inhibición de los canales de calcio. La entrada de calcio en la terminación facilita la liberación de neurotransmisores y da lugar a la

despolarización mantenida que se observa en los cambios paroxísticos de despolarización de las células que actúan como marcapasos. En el organismo hay al menos 5 canales de calcio que se diferencian en sus características bioeléctricas. La inhibición de los canales L y N a nivel presináptico con concentraciones supraterapéuticas de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina reduce la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores; por un mecanismo similar actúan los antagonistas de calcio, como la flunarizina. Los canales T intervienen en la actividad marcapasos de las neuronas talámicas relacionadas con los ritmos de 3 ciclos por segundo que se observan en el EEG de los pacientes con ausencias; estos canales son inhibidos por el valproato y la etosuximida, lo que puede explicar su efecto antiausencias.

e) Relación mecanismo-actividad. La mayor parte de los antiepilépticos clásicos, como fenitoína, carbamazepina, etosuximida o valproato, se descubrieron de forma empírica por su eficacia frente a modelos experimentales de convulsiones: los fármacos que protegen frente a las convulsiones provocadas por un electroshock de intensidad máxima eran eficaces frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales, mientras que los que protegían frente a las convulsiones provocadas por pentolentetrazol eran eficaces frente a ausencias y mioclonías. La búsqueda de nuevos antiepilépticos se ha centrado en aumentar el tono GABAérgico y reducir el tono glutamatérgico. El problema es que no siempre hay una correspondencia entre los efectos sobre los modelos experimentales de convulsiones y la eficacia clínica. En la epilepsia humana, la inhibición del canal de sodio se corresponde con una buena eficacia frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, y la inhibición del canal T de calcio con la eficacia frente a ausencias. La correspondencia entre facilitación GABAérgica o inhibición glutamatérgica y eficacia es menos clara; de hecho el espectro de algunos fármacos GABAérgicos, como vigabatrina y tigabina, es parecido al de los fármacos inhibidores de los canales de sodio, como fenitoína y carbamazepina. El amplio espectro de algunos

fármacos GABAérgicos (como valproato y benzodiazepinas) y antiglutamatérgicos (como lamotrigina y felbamato) puede explicarse porque actúan por múltiples mecanismos.

1.2.2. Clasificación de los fármacos antiepilépticos.

Los antiepilépticos pueden clasificarse en:

- a) Antiepilépticos de primera generación: fenobarbital, fenitoína, etosuximida y primidona.
- b) Antiepilépticos clásicos de segunda generación: carbamazepina, valproato y benzodiazepinas.
- c) Nuevos antiepilépticos: felbamato, gabapentina, lamotrigina y vigabatrina.

Otros antiepilépticos: acetazolamida, corticoides, estiripentol, eterobarbo, fosfenitoína, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, remacemida y zonisamida. (3)

Los antiepilépticos de segunda generación, como la carbamazepina y el valproato, han ido sustituyendo a los de primera ya que tienen una eficacia similar, mejor tolerabilidad y mejor perfil farmacocinético. En cuanto a las benzodiazepinas, su uso crónico está limitado por sus efectos secundarios y por el desarrollo de tolerancia. Los antiepilépticos nuevos o de tercera generación se caracterizan por una buena tolerabilidad (aunque algunos dan lugar a reacciones idiosincrásicas indeseables) y porque tienen menos interacciones entre sí y con otros fármacos que los de primera generación, y algunos de ellos son eficaces frente a epilepsias resistentes a los clásicos. Se utilizan principalmente como fármacos coadyuvantes en casos resistentes, pero su papel como primera opción de tratamiento no se ha establecido todavía. (3)

1.2.3. Carbamazepina.

La carbamazepina es un antiepiléptico de segunda generación, es uno de los fármacos más utilizados tanto en monoterapia como en terapia combinada para tratar la epilepsia.

1.2.3.1. Química.

La carbamazepina es la 5H-dibenz(b,f) azepina-5-carboxamida (**Figura II**). Es una sustancia sólida, cristalina, soluble en alcohol etílico, acetona y propilenglicol y prácticamente insoluble en agua, Su fórmula empírica es $C_{15}H_{12}N_2O$ y su peso molecular de 236,26. (5)

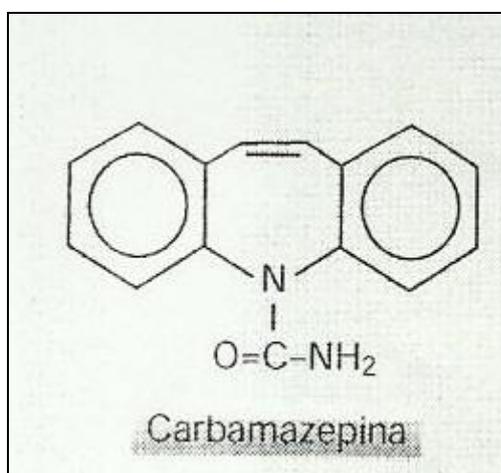


Figura II Estructura química de la carbamazepina. (3)

1.2.3.2. Farmacocinética.

La carbamazepina se absorbe en el tubo digestivo y su biodisponibilidad oral es del 70-80%. Se distribuye ampliamente por el organismo y se une a las proteínas plasmáticas en una proporción del 65-85%. La intensidad máxima en plasma se alcanza entre 6 y 18 horas después de su administración oral y la semivida plasmática de la carbamazepina en adultos es de 10-30 horas y en niños de 8-19 horas.

Su volumen aparente de distribución es de 0.8-1.4L/kg. Los niveles plasmáticos eficaces están comprendidos entre 8 y 12 µg/mL y los niveles tóxicos superan los 15 µg/mL. Su depuración plasmática es de 20-25 mL/minuto y es un fármaco hemodializable. Este fármaco se biotransforma en el organismo y su metabolito más importante es el 10-11 epóxido, con cierto efecto anticonvulsivo. La carbamazepina se elimina fundamentalmente por vía renal, el 79% en forma de metabolitos inactivos. Es importante resaltar que la carbamazepina es un inductor enzimático. (5)

1.2.3.4. Farmacodinamia.

La carbamazepina es un antepiléptico especialmente indicado en el gran mal epiléptico y las crisis focalizadas. Su perfil farmacodinámico es muy similar al de la fenitoína. Inhibe las convulsiones provocadas por el electrochoque y la potenciación postetánica. No antagoniza las convulsiones provocadas por el cardiazol, bloquea los canales de sodio dependiente del voltaje e inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina. Por el momento no se ha descrito ninguna interacción con la GABA. Además la carbamazepina suprime el dolor neurálgico (neuralgia de trigémino y del glossofaríngeo), es antiarrítmico quinidina mimético y potencia la hormona antidiurética (ADH). (5)

1.2.3.5. Contraindicaciones.

La carbamazepina no se puede administrar en los tres primeros meses de la gestación ni durante la lactancia, ya que se elimina por la leche materna. Tomando carbamazepina no se puede conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa ni beber alcohol. La administración de carbamazepina no se puede interrumpir bruscamente por el riesgo grave de estado epiléptico. (5)

1.2.3.6. Aplicaciones terapéuticas.

La carbamazepina está indicada como anticonvulsivo de todas las crisis epilépticas con excepción de las crisis de ausencia. Es muy útil en las epilepsia focales, en el síndrome de Lennox-Gastaut. Además de

sus aplicaciones en la epilepsia, la carbamazepina es un fármaco útil en el tratamiento de la neuralgia de trigémino y del glossofaríngeo. Otras aplicaciones menores son los cuadros maniácos, el alcoholismo para aliviar la ansiedad, la diabetes insípida por potenciar la hormona antidiurética, la esclerosis múltiple, el síndrome de Raynaud y los acúfenos. (5)

1.3. Interacciones medicamentosas y Reacciones adversas.

1.3.1. Interacciones medicamentosas.

Se denomina interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. En toda interacción hay, un fármaco cuya acción es modificada y otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional. (3)

Tipos de interacciones y mecanismos fundamentales. (3)

a) De carácter farmacéutico: se refieren a las incompatibilidades de tipo físico-químico, que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución. Los servicios de farmacia son indispensables para establecer y preparar correctamente las soluciones que hay que inyectar o infundir y dictar las normas de una correcta administración.

b) De carácter farmacodinámico: se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. Esta interacción puede ser realizada: α) en los receptores farmacológico (fenómenos de antagonismo, agonismo parcial, hipersensibilización y desensibilización de receptores), β) en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores, y γ) en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí.

c) De carácter farmacocinético: se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción distribución y eliminación del de otro fármaco cuyo efecto es

modificado. En definitiva, lo que cambia es el número de moléculas que han de actuar en el órgano efector: aumentará la presencia de un fármaco en su sitio de acción si se favorece la absorción, disminuirá la unión a proteínas, disminuirán los mecanismos de eliminación o aumentará la formación de metabolitos activos, mientras que disminuirá dicha presencia si ocurren los mecanismos contrarios.

1.3.2. Reacciones Adversas a los medicamentos.

La toxicidad de los fármacos es muy compleja, y con frecuencia, difícilmente valorable por la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas. En efecto, éstas pueden: a) aparecer inmediatamente después de iniciado el tratamiento, a lo largo de la administración o después de suspendida la medicación; b) ser muy frecuentes o poco frecuentes; c) ser evitadas mediante un ajuste fino de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica; d) ser expresión de una dosis terapéutica o aparecer sólo con dosis supraterapéuticas, por sobredosificación, y e) ser triviales, graves e incluso mortales. Debe tenerse en cuenta además que el tipo de enfermedad producida por los fármacos es clínicamente indistinguible de la enfermedad no iatrógena, lo que hace difícil su diagnóstico. Por ello resulta útil mantener actualizada la historia farmacológica del paciente, a fin de relacionar la introducción o retirada de un fármaco con la sintomatología que el paciente refiera. La importancia de las reacciones adversas está en función, por una parte de la frecuencia con que un fármaco o una familia de fármacos las produce y por la otra, de su gravedad. (3)

Es muy difícil asegurar la incidencia de su aparición, ya que pueden pasar inadvertidas, no porque no se manifiesten sino porque no atraen la atención del médico o del paciente; otras veces por el contrario, pueden estar sobrevaloradas, ya que incluso un placebo puede llegar a originar reacciones adversas. (3)

Existe cierta confusión o variedad en la terminología. Por eso podemos clasificarla en: (3)

a) Efecto colateral: efecto que forma parte de la propia acción farmacológica, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación (p.e. la sequedad de la boca en el curso de un tratamiento con alticolinérgicos).

b) Efecto secundario: efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (p. e., la hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con ciertos diuréticos). No siempre es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral; en ocasiones la distinción es simplemente académica.

c) Reacción alérgica: es una reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antígeno. Se requieren un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.

d) Reacción idiosincrásica: es una reacción genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta "anormal" que ciertos individuos tienen frente a un fármaco. En sentido estricto, las reacciones inmunológicas pertenecen a este grupo, pero este término se utiliza más comúnmente para designar las reacciones provocadas por la singular dotación enzimática de un individuo. Si la enzima es responsable de la metabolización del fármaco, la reacción consistirá en una exageración o disminución del efecto terapéutico o tóxico (p.e. la colinesterasa que hidroliza a la succinilcolina: su déficit representará un incremento a la acción paralizante de la succinilcolina), pero si la enzima está relacionada con otro aspecto de la biología, su afectación provocará un efecto nuevo, independiente de la normal acción terapéutica (p.e. el barbitúrico que causa la δ -ALA- sintetasa y provoca una crisis de porfiria).

e) Reacción adversa: cualquier reacción nociva indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre, para

tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad. Para algunos, este término debería reservarse sólo para las reacciones peligrosas o muy molestas, que exigen reducir o suspender la medicación. Desde la perspectiva clínica y en el ámbito de la prescripción, este término engloba a los anteriores, quedando excluidas sólo las reacciones producidas por sobredosificación absoluta o intoxicaciones. Las reacciones adversas atribuibles a un fármaco pueden agruparse en dos tipos (**Tabla III**) la reacciones tipo A, que corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y, por lo tanto, predecibles a partir del perfil de acciones del fármaco (p.e. la aparición de hemorragias en el tratamiento con anticoagulantes orales) y las reacciones de tipo B, que son efectos inesperados, diferentes de las acciones conocidas del fármaco. A este grupo pertenecen las reacciones idiosincrásicas (p.e., la hepatitis aguda por halotano).

Tabla III Reacciones adversas atribuibles a un fármaco:

	A (Respuesta exagerada)	B (Respuesta peculiar)
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dosis-dependiente	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retirada del fármaco

1.4. Cuidados de enfermería en pacientes epilépticos.

Hay evidencias de que las enfermeras con conocimientos en pacientes epilépticos mejoran los resultados como el conocimiento del paciente sobre la enfermedad, la ansiedad, la depresión y detectar cualquier incidente que pueda ocurrir durante el tratamiento en personas con epilepsia. También debe de informar a la familia en cómo actuar

durante una crisis convulsiva y de los nuevos cambios que van a aparecer en su vida, la medicación, la cual irá aumentando gradualmente hasta llegar a la dosis deseada y nunca deberá dejar de manera radical a no ser que el paciente este en riesgo vital, ya que podría provocar una nueva crisis.

La enfermera es la encargada de administrar la medicación por esa razón debe conocer las interacciones y reacciones adversas que puede provocar este tipo de fármacos, para poder detectarlas a tiempo y así poder actuar cuanto antes. (6)

2. Pregunta de estudio.

La epilepsia, como hemos descrito en la introducción, es una patología crónica, cuyo rasgo indispensable es la repetición de las crisis, habitualmente no provocadas e imprevisibles. Una de sus características más peculiares es conseguir el tratamiento más adecuado a cada persona para controlar las convulsiones y que puedan llevar a cabo una vida lo más normal posible. Por esta razón se busca para cada paciente el fármaco que sea más adecuado acorde a su tipo de epilepsia. La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico clásico de segunda generación que ha ido sustituyendo a los de primera ya que tiene una mejor tolerabilidad y perfil farmacocinético que los de primera generación.

Los profesionales de enfermería, debido a su papel cercano al paciente, juegan un papel muy importante con los pacientes epilépticos, y por lo tanto deben conocer las reacciones adversas e interacciones medicamentosas de los principales antiepilépticos, como la carbamazepina, para detectar a tiempo cualquier complicación durante su tratamiento y así poder actuar o prevenirlo lo antes posible.

Por esta razón en este Trabajo de fin de Grado las preguntas que nos planteamos son:

1) ¿Cuáles son las principales interacciones medicamentosas en pacientes epilépticos tratados con carbamazepina?

2) ¿Cuáles son las principales reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con carbamazepina?

3. Metodología.

Para contestar a la pregunta de estudio planteada hemos llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre la pregunta de estudio. Las bases de datos utilizadas son: Cochrane, Cinahl, Scopus y Pubmed. Esta búsqueda bibliográfica se realizó durante los meses de Febrero a Abril 2015.

3.1. Criterios de inclusión y de exclusión.

3.1.1. Inclusión:

En la búsqueda bibliográfica se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

a.) Pacientes: Todo aquel paciente que presente epilepsia, independientemente de su edad o sexo.

b.) Según el tipo de artículo se incluyeron: Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas e investigaciones cualitativas.

c) Idiomas: Spanish, French, English.

d) Años: 2004-2015.

3.1.2. Exclusión:

Para la realización de este trabajo se han utilizado los siguientes criterios de exclusión:

i.) Pacientes que no están tratados con carbamazepina.

ii.) Cartas al director, reseñas bibliográficas, artículos especiales o de colaboración, artículos de opinión o de reflexión, editoriales y artículos de revisión narrativa.

iii.) Artículos anteriores al 2004.

iv.) Artículos que no sea español, inglés, portugués o francés.

3.2. Revisión bibliográfica en Pubmed:

Pubmed es una de las bases de datos bibliográficas más completas en el área biomédica. Cubre las áreas de medicina, oncología, enfermería, odontología, veterinaria, salud pública y ciencias preclínicas. Permite el acceso a la base de datos Medline, compilada por la *Nacional Library of Medicine* (NLM), complementada con otras bases de datos como preMedline (citas enviadas por los editores), Genbak y Complete Genoma. Contiene más de 15 millones de referencias bibliográficas de artículos de revista, con una cobertura temporal desde 1950 y se actualiza diariamente.

Búsqueda 1:

Las palabras claves han sido: ("Epilepsy"[Mesh] AND "Carbamazepine"[Mesh]) AND ("Carbamazepine/adverse effects"[Mesh] OR "Carbamazepine/contraindications"[Mesh])

Los límites marcados han sido:

- ✓ Año: 10 years.
- ✓ Full text.
- ✓ Estudios en humanos.
- ✓ Idioma: Spanish, English, French.

Se han obtenido 84 resultados y hemos seleccionado un artículo, ya que era el único que se centraba en la búsqueda realizada.

Tabla IV Búsqueda 1 en PubMed

AUTOR	TÍTULO DEL ARTÍCULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Armijo JA, Herranz JL. 2007 (7)	Rational combination therapy in epilepsy II. Clinical and pharmacological aspects.	Rev Neurol	2007	0.736

F.I.: Factor de impacto.

Búsqueda 2:

Las palabras claves han sido: ("Carbamazepine"[Mesh]) AND ("Carbamazepine/adverse effects"[Mesh] OR "Carbamazepine/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Carbamazepine/contraindications"[Mesh]).

Los límites marcados han sido:

- ✓ Año: 10 years.
- ✓ Idioma: Spanish.

Se han obtenido 28 resultados, y hemos seleccionado 4 artículos, los que mejor se centraban en el tema a investigar.

Tabla V Búsqueda 2 en PubMed

AUTOR	TÍTULO DEL ARTÍCULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Peces R, <i>et al</i> 2010 (8)	Extended hemoperfusion in the treatment of acute carbamazepine intoxication	Nefrologia	2010	1.442
Sánchez-Pérez J, <i>et al</i> 2008 (9)	Mycosis fungoides-type eruptions induced by carbamazepine.	Actas Dermosifiliogr	2008	-
Gutiérrez-Alvarez AM, Moreno-López CL. 2005 (10)	The risk of defects in the neural tube caused by valproic acid and carbamazepine	Rev Neurol	2005	0.391
Andrade R, <i>et al</i> 2009 (11)	A prospective, open, controlled and randomised study of clobazam versus carbamazepine in patients with frequent episodes of Rolandic epilepsy	Rev Neurol	2009	1.234

F.I.: Factor de impacto. -: No indexado en el *Journal citation report*.

Búsqueda 3:

Las palabras claves han sido: ("Carbamazepine/adverse effects"[Mesh] OR "Carbamazepine/contraindications"[Mesh]).

Los límites marcados han sido:

- ✓ Año: 10 years.
- ✓ Full text.
- ✓ Idioma: Spanish.

Se han obtenido 28 resultados, y hemos seleccionado 1 artículo.

Tabla VI Búsqueda 6 en Pubmed

AUTOR	TÍTULO DEL ARTÍCULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Ruiz Ginés MA, García García S, <i>et al</i> 2007 (12)	Symptomatic secondary hyponatraemia due to combined treatment anticonvulsant and antidepressant: risk of sudden death in epilepsy?	An Med Interna	2007	-

F.I.: Factor de impacto. -: No indexado en el *Journal citation report*.

3.3. Revisión bibliográfica en Cochrane.

La colaboración Cochrane es un organismo sin ánimo de lucro, cuyo fin es elaborar revisiones sistemáticas a partir de ensayos clínicos controlados, así como revisiones de la evidencia más fiable derivadas de otras fuentes. Entre sus objetivos principales se encuentra mantener actualizadas y difundir estas revisiones, a través de la base de datos “Cochrane” elaborada por su propia colaboración.

Las palabras claves han sido: epilepsy->diagnostico.

Los límites marcados han sido:

- ✓ Revisiones sistemáticas.

Se han obtenido 21 resultados y tras el análisis de datos hemos seleccionado 1 artículo.

Tabla VII Búsqueda en Cochrane

AUTOR	TÍTULO DEL ARTÍCULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Powell G, Saunders M, et al 2014(13)	Carbamazepina de liberación inmediata versus carbamazepina de liberación controlada en el tratamiento de la epilepsia.	Cochrane Database of Systematic Reviews	2014	5.939

F.I.: Factor de impacto.

3.4. Revisión bibliográfica en Cinahl.

Cinahl (*Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature*) es una base de datos que contiene más de 3.000 publicaciones en las áreas de enfermería, salud del consumidor, biomedicina, medicina alternativa y complementaria, terapia física, terapia ocupacional, y mucho más. Proporciona el texto completo de más de 1.300 revistas. El vocabulario usado por Cinahl es exclusivamente en inglés pero la base de datos contiene más de 10.000 artículos en español.

Las palabras claves han sido: drug interactions AND adverse reactions AND epilepsy AND carbamazepine.

Los límites marcados han sido:

- ✓ Texto completo.
- ✓ Año: 2010-2015.

Se han obtenido 11 resultados y tras el análisis de datos no hemos seleccionado ninguno.

3.5. Revisión bibliográfica en Scopus.

SciVerse Scopus es la base de datos de citas y resúmenes de mayor tamaño de SciVerse de Elsevier, un ecosistema científico vital que facilita la colaboración, premia la innovación y acelera el propio proceso de investigación. SciVerse integra el contenido de confianza y familiar de SciVerse Scopus, las publicaciones revisadas por pares, los artículos de texto completo de SciVerse ScienceDirect (según sus suscripciones) e Internet con aplicaciones innovadoras: desarrolladas por la comunidad que enriquecen y amplían el valor del contenido.

Las palabras claves han sido: drug interactions AND adverse reactions AND epilepsy AND carbamazepine.

Los límites marcados han sido:

- ✓ Año: 2004 to present.
- ✓ Document type: article or review.
- ✓ Health sciences.
- ✓ Life sciences.

Se han obtenido 38 resultados y hemos seleccionado dos artículos.

Tabla VIII Búsqueda en Scopus

AUTOR	TÍTULO DEL ARTÍCULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Durán-Ferreras, Mir-Mercades J, Morales Martínez M.D, <i>et al</i> 2004 (14)	Anticonvulsant hypersensitivity syndrome with severe skin and renal impact carbamazepine.	Rev Neurol	2004	0.21
Hernández R, Fernández M, <i>et al</i> 2005 (15)	Disminución del ácido fólico y alteraciones cognitivas en pacientes con epilepsia tratados con fenitoína o carbamazepina, estudio piloto.	Investigación clínica	2005	0.258

F.I.: Factor de impacto.

3.6. Revisión bibliográfica en www.elsevier.es

Elsevier es la editorial líder en edición técnica en Medicina y Ciencias de la Salud, con más de 6000 libros y 2000 revistas científicas. Consulta el catálogo médico, fue fundada en 1880. Con base en Ámsterdam.

Las palabras claves han sido: “epilepsia and carbamazepina”.

Se han obtenido 125 resultados de los cuales se han seleccionado 2 artículos.

Tabla IX búsqueda www.elsevier.es

AUTOR	TÍTULO DEL ARTÍCULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Berenguer Berenguer J, Gonzalez-García J. 2013 (16)	Interacciones farmacocinéticas de telaprevir con otros fármacos	Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.	2013	0.869
Crespo Peres L, Moreira V, <i>et al</i> 2009 (17)	Síndrome de hipersensibilidad a anticomiciales: una entidad para recordar.	Gastroenterología y Hepatología.	2009	-

F.I.: Factor de impacto. -: No indexado en el *Journal citation report*.

Por lo tanto, después de la búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos científicas se han seleccionado 11 artículos sobre las reacciones adversas e interacciones de la carbamazepina. 8 de

Interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con Carbamazepina

estos artículos están publicados en revistas indexadas por el *Journal Citation Report* con un factor de impacto medio de 1.385.

4. Resultados.

Para realizar el análisis de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica llevamos a cabo una síntesis de estos. Los artículos seleccionados son: 4 casos clínicos, 3 revisiones bibliográficas, 3 estudios cuantitativos y 1 guía clínica. En 2 artículos se describen interacciones de la carbamazepina, en 7 artículos se describen reacciones adversas de la carbamazepina y 2 nos hablan de interacciones y reacciones adversas a la vez de la carbamazepina.

4.1. Resumen de los artículos:

4.1.1. Artículos en los que se describen las interacciones de la carbamazepina:

4.1.1.1. Resumen del artículo de Ruiz Ginés M. A. et al 2007. (12)

En este artículo se presenta un caso clínico de una mujer de 37 años con epilepsia farmacorresistente, sin alergias conocidas (12). La paciente presenta dislipemia en tratamiento con pravastatina 10 mg. Es diagnosticada de encefalitis por varicela a los 27 años, con crisis epilépticas parciales complejas secundarias generalizadas sintomáticas desde entonces. Actualmente tiene tratamiento conjunto con carbamazepina, lamotrigina y venlafaxina. Esta paciente presentaba una cirugía previa ya que estaba colecistectomizada. En 2002, es diagnosticada de depresión ante el irregular control de las crisis, y se le pauta alprazolam 2 mg y mirtazaparina, con respuesta satisfactoria.

En septiembre de 2006, la paciente presenta un cuadro sincopal, acompañado de hipertonia axial y apendicular, sin relajación de esfínteres y con traumatismo craneal asociado. No refiere patrones precipitantes previos (estrés falta de sueño, etc...) y presenta una adecuada adherencia al tratamiento.

En la exploración física, todo está dentro de la normalidad menos los niveles de sodio tras la introducción de la venlafaxina en el tratamiento, con una cifra media de 124,8 mEq/l en el proceso sincopal. El cloro presentaba una cifra de de 88 mEq/l y leucocitosis (16800 células mm³) neutrofilia. La paciente presentaba un ritmo sinusal de 67 lpm pero con QT de 0,44 s (teniendo en cuenta que el QTc máximo para una mujer con esta frecuencia es de = 0,414 s).

Lo más probable es que haya habido una acción sumatoria de los efectos antidiuréticos e hipoosmolares de carbamazepina, lamotrigina y venlafaxina lo que conduce a un cuadro sincopal por hiponatremia sostenida.

4.1.1.2. Resumen del artículo de Berenguer Berenguer J *et al* 2013. (17)

El artículo “Interacciones farmacocinéticas de telaprevir con otros fármacos” es una guía clínica en la que los autores explican las interacciones medicamentosas del telaprevir, un nuevo antiviral de acción directa frente al virus de la hepatitis C (VHC) (17). Muchos pacientes necesitan tomar otros medicamentos para mitigar los efectos adversos de los fármacos anti-VHC. En este artículo se revisa la información disponible hasta la fecha sobre las interacciones de telaprevir con otros fármacos y se dan unas recomendaciones para la práctica clínica diaria.

En este artículo se apunta que la carbamazepina, que es un inductor enzimático potente, no se debe de combinar con telaprevir por el riesgo de que produzcan concentraciones subterapéuticas del antiviral. Como antiepilépticos alternativos se encuentran el ácido valproico, la lamotrigina y el levetiracetam, que no son inductores o sustratos de citocromo CYP3A.

4.1.2. Artículos en los que se describen las reacciones adversas de la carbamazepina.

4.1.2.1. Resumen del artículo de Andrade. R. et al 2009. (11)

En el estudio cuantitativo “Estudio prospectivo, abierto, controlado y aleatorizado de clobazam frente a carbamazepina en pacientes con crisis frecuentes de epilepsia rolándica” (11) se incluyeron a 45 pacientes (31 varones y 14 mujeres), la edad de inicio entre los 5 y los 12 años, diagnosticados de epilepsia parcial benigna en la infancia y de seis o más crisis epilépticas por mes. Los pacientes fueron medicados con clobazam y carbamazepina aleatoriamente en un periodo de 96 semanas. Cuando aparecieron efectos adversos intolerables se redujeron las dosis, en el caso de aparecer crisis sin efectos adversos se produjo un aumento de la dosis de la medicación. En los pacientes en los que no se logró adhesión terapéutica se disminuyó la dosis hasta suspenderlos.

La labor de los padres y profesores era: valorar a los niños al empezar el estudio, al terminar el estudio y después de dos años. También deberían de acudir a la consulta médica todas las semanas y apuntar todas las crisis y medicamentos que el paciente ingería a mayores.

Las reacciones adversas más graves de la carbamazepina llevaron a 3 pacientes a abandonar el estudio; uno por rash cutánea grave mientras que en dos pacientes incrementaron las crisis y aparecieron déficits cognitivos. Otros dos pacientes requirieron rehabilitación y medicación para la hiperactividad, agresividad, la impulsibilidad y la conducta hostil. En conclusión la carbamazepina es un fármaco eficaz en la epilepsia parcial en la infancia, pero tiene mayor número de efectos adversos (vértigos, rash cutáneo, cefalea, somnolencia, diarrea, temblor, fatiga...) que el clobazam y puede asociarse a un aumento de las crisis en algunos pacientes así como a déficit cognitivos y conductuales.

4.1.2.2. Resumen del artículo de Powell G. *et al* 2014. (13)

El objetivo de la revisión bibliográfica “carbamazepina de liberación inmediata *versus* carbamazepina de liberación controlada en el tratamiento de la epilepsia” es determinar la eficacia de la carbamazepina de liberación inmediata frente a la de liberación controlada en pacientes diagnosticados de epilepsia (13).

Los ensayos realizados confirman que la carbamazepina de liberación continuada tiende a tener menos efectos adversos que la de liberación inmediata. Las reacciones adversas encontradas cuando el cuerpo absorbe más rápido la carbamazepina y por lo tanto se produce un ascenso brusco en la concentración sanguínea, son mayores. Estas reacciones adversas son: mareos, somnolencia y falta de concentración.

Solo uno de los 10 estudios analizados por los autores encontró una diferencia significativa en el número de crisis experimentadas (los que recibieron carbamazepina de liberación lenta tuvieron menos convulsiones que los de liberación rápida).

4.1.2.3. Resumen del artículo de Peces. R. *et al* 2010. (8)

Este artículo nos describe el caso clínico de una mujer de 27 años cuyo tratamiento de base consistía en carbamazepina 400 mg/día; venlafaxina 75 mg/día, lorazepam 5 mg/día (8). La paciente ingresó por intento de suicidio tras ingerir una cantidad indeterminada de carbamazepina, cuando llegó a urgencias ya habían pasado 5 horas aproximadamente desde la ingesta del fármaco. La paciente estaba consciente con un Glasgow 7, pupilas midriáticas, con ligera somnolencia y desorientación. Fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para ser monitorizada, y unas 3 horas después de su ingreso se inició hemoperfusión utilizando un cartucho de carbón activado. Veinticuatro horas después la paciente fue dada de alta para seguir controles en psiquiatría.

La intoxicación por carbamazepina puede dar lugar a coma, depresión respiratoria, arritmias, inestabilidad hemodinámica y muerte. Se puede clasificar en cuatro estadios: recaída potencialmente catastrófica <11 µg/mL carbamazepina, aturdimiento y ataxia a 11-15 µg/mL carbamazepina, combatividad y alucinaciones a niveles de 15-25 µg/mL carbamazepina y convulsiones y coma a niveles de >25 µg/mL carbamazepina.

A juzgar por los niveles iniciales de carbamazepina en sangre, la paciente presentó una intoxicación grave; pudo permitir alguna eliminación mediante el lavado gastrointestinal y probablemente su adsorción por el carbón activado administrado por la sonda nasogástrica. Con cinco horas de hemoperfusión el nivel sérico de carbamazepina descendió un 60% y en las siguientes 8 horas con diuresis forzadas los niveles se mantuvieron en rango terapéutico sin que hubiese efecto rebote.

4.1.2.4. Resumen del artículo de A. M. Gutiérrez-Álvarez *et al* 2005. (10)

El objetivo de este estudio cuantitativo es determinar si realmente existe un mayor riesgo de desarrollar defectos del tubo neural con la exposición prenatal al ácido valproico ó carbamazepina en monoterapia al compararlo con la población en general, para ello se realiza un metaanálisis que permita cuantificar este riesgo. (10)

Se identificaron 13 estudios, de los cuales sólo tres cumplían la totalidad de los criterios de selección. En el primer estudio hay 9 casos expuestos a tratamiento con carbamazepina y ninguno tuvo defecto del tubo neural. En el segundo son 166 pacientes expuestos a carbamazepina entre los cuales hubo un caso de espina bífida abierta. En el grupo de control de los no expuestos hubo dos malformaciones pero ninguna del tubo neural. Y en el tercer artículo no encontraron defectos en el tubo neural a pesar de que se examinaran los niños al nacer y dos meses después.

La revisión realizada no permite definir la asociación de defectos del tubo neural con la carbamazepina de manera estadísticamente significativa. Es factible que en estudios prospectivos amplios, colaborativos, se logre delinear los efectos específicos y definitivos de éstos, ya que las bases teóricas existen y los estudios hasta el momento sugieren dichos efectos en el feto.

4.1.2.5. Resumen del artículo de Álvarez-Ruiz S. *et al* 2006. (9)

En la revisión bibliográfica “erupciones de tipo micosis fungoide inducidas por carbamazepina” (9); aproximadamente del 3-8% de los pacientes que toman carbamazepina desarrollan enfermedades cutáneas, algunas de ellas similares a la micosis fungoide. En esta revisión se presentan 3 casos de pseudolinfomas cutáneos inducidos por carbamazepina con presentaciones clínicas diferentes.

Caso 1: varón 50 años, inicia tratamiento, por una epilepsia secundaria a un accidente cerebrovascular. Un año después del inicio desarrolló una lesión en placa eritematosa infiltrada en el área preesternal y un año más tarde apareció otra lesión similar en la región pectoral derecha. Las lesiones desaparecieron progresivamente con la suspensión del fármaco en 4 meses.

Caso 2: una mujer 42 años desarrolló múltiples lesiones maculopapulosas pruriginosas en el tronco y las extremidades 7 días después de iniciar un tratamiento con carbamazepina por una neuralgia del trigémino. Las lesiones se resolvieron tras un mes de la retirada del tratamiento.

Caso 3: Varón de 25 años en tratamiento con carbamazepina por crisis epilépticas como secuela de un accidente de tráfico. Un mes después de la terapia desarrolla un cuadro cutáneo con fiebre, adenopatías, eosinofilia, linfocitos atípicos y múltiples lesiones maculopapulosas eritematosas. Las lesiones desaparecieron

progresivamente en un mes con tratamiento con corticoides sistémicos con una dosis inicial de 1 mg/Kg/día.

Hoy en día todavía no existe una definición consensuada del pseudolinfoma inducido por drogas. En los tres pacientes la relación temporal entre las lesiones cutáneas, la utilización de la carbamazepina y la falta de recurrencia de las lesiones después de un tiempo de seguimiento prolongado, sugieren con claridad el diagnóstico de pseudolinfoma inducido por fármacos más que una reacción espontánea. Aunque el mecanismo exacto de desarrollo sea desconocido se cree que los fármacos producen un estado alterado de la inmunidad con depresión de la supresión de la función de los linfocitos T.

4.1.2.6. Resumen del artículo de Hernández R. *et al* 2005.(15)

El artículo es un estudio de investigación cualitativa en el que uno de los factores que se han descrito relacionados con el deterioro cognitivo es el déficit de ácido fólico que en estos pacientes está relacionado con la ingesta de antiepilépticos como la difenilhidantoína y la carbamazepina (15).

El estudio se llevó a cabo con pacientes mayores de 18 años y menores de 50, todos tenían TAC y/o RNM de encéfalo dentro de la normalidad. Los pacientes estaban medicados con difenilhidantoína o carbamazepina o ambos con algún otro antiepiléptico, con la reducción de las crisis en un 50%. Siguieron a los pacientes durante seis meses a partir del ingreso con consultas mensuales.

Dividieron a los pacientes en dos grupos de 9. El primer grupo recibió ácido fólico, además de su antiepiléptico de base a dosis de 5 mg/día durante un periodo de 6 meses, mientras que el segundo grupo recibió placebo además de su antiepiléptico.

Las causas teóricas que se han relacionado con el deterioro cognitivo en pacientes con epilepsia son varias: el daño cerebral previo, la edad de inicio de las crisis, el tipo y frecuencia de estas y el uso de los

anticonvulsivos. Los autores del artículo se dedicaron a evaluar a los pacientes con la prueba de Mini-Barcelona que permite un estudio más detallado en las diferentes áreas de cognición.

Todos los medicamentos antiepilépticos, especialmente cuando se usan en forma combinada pueden producir afección cognitiva principalmente en atención, concentración, memoria, velocidad del pensamiento y coordinación motriz. Este déficit puede estar relacionado con el daño cerebral, la carbamazepina y la difenilhidantoína ocasionan disminución en las concentraciones séricas de ácido fólico que a su vez pueden provocar trastornos en la cognición. El otro mecanismo por el cual estos fármacos pudiesen alterar las funciones cognitivas está relacionada con que ambos fármacos influyen en el metabolismo de algunos neurotransmisores como la acetilcolina. Por lo anterior, podemos decir que existen evidencias clínicas y razones bioquímicas para sustentar que la carbamazepina y la difenilhidantoína pueden afectar a la cognición de los pacientes que lo están tomando.

4.1.2.7. Resumen del artículo de Durán-Ferreras E. *et al* 2004. (14)

El artículo (14) nos expone el caso clínico de una mujer de 26 años sin antecedentes personales ni familiares de epilepsia, que acude a urgencias en junio del 2000 por un cuadro clínico compatible con crisis parcial secundaria generalizada. La exploración física y neurológica no revela alteraciones. El EEG detectó actividad paroxística temporo-parieto-occipital izquierda con difusión colateral. Se inicia tratamiento con carbamazepina 200 mg cada 12 h y se le da alta. Cuatro semanas más tarde acude a urgencias por notar un prurito generalizado de dos semanas de evolución y posteriormente, fiebre, mal estado general y exantema generalizado. En la analítica se detectó una moderada elevación de las transaminasas sin aumento de la bilirrubina y leucocitosis eosinófila. Se retiró medicación y se le dio el alta. Una semana después se revisó en dermatología y se apreció pustulosis exantémica generalizada y edema facial, sin edema en los miembros. Así mismo la

paciente refirió oliguria por lo que se ingresó. Además presentaba una leve HTA, 38°C de fiebre, eosinofilia del 7.4%, elevación de las transaminasas e insuficiencia renal aguda. El diagnóstico fue nefritis tubolointersticial aguda, lo que obliga a empezar el tratamiento con esteroides y apoyo con hemodialísis. Se le da el alta 21 días después de su ingreso.

El síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos se caracteriza por fiebre, exantema y afectación visceral. Suele aparecer de 2-8 semanas de su uso, aunque se han descrito casos de inducción más temprana. La fiebre suele ser el síntoma inicial, a las 24-48 horas de que se inicien las manifestaciones cutáneas y adenopatías. La afectación cutánea se presenta en un 90% de los casos y suele ser un exantema maculopapular confluyente, con frecuencia puriginoso. Pueden aparecer, aunque raramente, otras reacciones cutáneas más graves, como la pustulosis, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica o síndrome de Stevens-Johnson. En cuanto al manejo de las reacciones adversas lo más importante es sospecharlo y suspender el tratamiento.

4.1.3. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas.

4.1.3.1. Resumen del artículo de Armijo J.A. et al 2007. (7)

Esta revisión sistemática (7) nos habla sobre diferentes artículos con distintas reacciones adversas e interacciones medicamentosas entre fármacos antiepilépticos. En él, el autor nos describe como pueden mejorar las crisis de un paciente asociando algunos fármacos.

En el artículo se han descrito 39 estudios clínicos en humanos, se concluyó que la asociación de un inhibidor de canales de sodio como carbamazepina, fenitoína, lamotrigina o oxcarbamazepina, con un fármaco gabaérgico, como fenobarbital, vigabatrina o tiagabina parece más útil que dos fármacos gabaérgicos, y es más eficaz que dos inhibidores de canales de sodio. En el mismo estudio se sugirió que la asociación de un inhibidor de canales de sodio con un fármaco que

aumente el tono gabaérgico podría ser beneficiosa en las convulsiones tónicoclónicas generalizadas y crisis parciales.

Algunas asociaciones no solo aumentan la eficacia, sino también la toxicidad, en el caso de la unión de la carbamazepina con la fenitoína (inhibidores de sodio) producen alteraciones neurológicas, son aditivas y producen efectos sedantes. Además la carbamazepina puede provocar convulsiones por intoxicación paradójica, por encefalopatía.

Debe tenerse en cuenta las reacciones adversas a los fármacos, la mayor parte se observan al comienzo del tratamiento, especialmente si se empieza bruscamente. Las reacciones adversas más características de la carbamazepina: ataxia, diplopía, leucopenia, exantemas, hiponatremia, agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia aplásica, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, pancreatitis. El riesgo de malformaciones en hijos de mujeres epilépticas tratadas con fármacos epilépticos es de 2-3 veces mayor que en la población general, es más frecuente en politerapia y dosis altas.

Se han descrito muchos más casos de reacciones adversas en politerapia que en monoterapia, a veces incluso aporta escaso beneficio en comparación con sus interacciones.

4.1.3.2. Resumen del artículo de Gobernado Serrano J.M. *et al* 2009. (16)

El artículo de “síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos una entidad para recordar” (16) es un caso clínico en el que los autores exponen el caso de una mujer de 15 años sin antecedentes personales, que ingresa en neurología en febrero 2006 por presentar episodios diarios de desconexión del medio y movimientos anormales desde hace 6 meses. No evidenció hallazgos patológicos en la exploración neurológica ni en la analítica pero si se identificó una lesión sólida en la RMN craneal. Inicia tratamiento con carbamazepina el 20 de febrero de 2006 (se aumenta hasta 2.400 mg diarios), el 3 de marzo de 2006 la paciente ingresa en el hospital para la extirpación parcial de la lesión por ser muy sangrante. El

día posterior a la cirugía se añade fenitoína en dosis de 400 mg diarios, 20 días después recibe alta médica. El 2 de abril de 2006 ingresa con 39°C de fiebre, lesiones dérmicas, adenopatías laterocervicales y submandibulares dolorosas, leucocitopenia, leve trombocitopenia, valores hepáticos alterados. Se descarta la posibilidad de posible foco infeccioso con lo cual se suspenden ambos fármacos fenitoína y carbamazepina, y se inicia tratamiento con ácido valproico. Esto produce un empeoramiento hepático y las medidas tomadas producen un empeoramiento, con lo cual la paciente ingresa en UCI con el diagnóstico de hipersensibilidad a antiepilépticos en forma de hepatitis tóxica y toxicodermia. El 17 de abril se trasladó a planta y tres semanas después la paciente presentaba una normalización en alteraciones hematológicas y de perfil hepático. Le dan el alta el 5 de Mayo de 2006 las lesiones cutáneas habían desaparecido y se encontraba neurológicamente estable. En agosto 2006 se le realiza radiocirugía sobre el resto del xantoastrocitoma.

El síndrome de hipersensibilidad a fármacos antiepilépticos es una reacción adversa grave con formas de presentación clínicas muy variadas aunque suele definirse por la presencia de fiebre, eosinofilia, reacción cutánea adenopatías dolorosas y afectación de uno o más órganos (hígado, riñón, la piel, etc..). La elevada incidencia de reacciones adversas en los fármacos mencionados anteriormente (carbamazepina y fenitoína), desaconsejan su uso en pacientes que hayan presentado este efecto indeseado.

No se sabe si la paciente empeoró por el ácido valproico o se trataba de la evolución de la toxicidad de la carbamazepina o fenitoína, pero se conocen menos casos asociados al ácido valproico. Lo que sí es que la paciente presentaba los signos y síntomas de la patología, tiempo de aparición, cuadro febril, malestar general, mialgias, astenia, anorexia, faringitis, adenopatías cervicales, afectación cutánea incluso llegó a tener fallo en algunos órganos. Por esa razón ya que su clínica es muy variada,

es preciso un detallado conocimiento de esta entidad para mantener un alto índice de sospecha clínica.

4.1.4. Análisis de los resultados principales:

4.1.4.1. Análisis de las interacciones medicamentosas de la carbamazepina:

La carbamazepina interacciona con antidepresivos como la venlafaxina, la sumatoria de los efectos antidiuréticos e hipoosmolares de los fármacos puede provocar un cuadro sincopal por hiponatremia sostenida. (12). También interacciona con el telaprevir (antiviral contra la VHC), ya que la carbamazepina es un inductor enzimático potente y eso provoca que se puedan producir concentraciones subterapéuticas del antiviral. (17)

La combinación de algunos antiepilépticos no solo aumenta la eficacia, sino también la toxicidad. En el caso de la unión de la carbamazepina con la fenitoína (inhibidores de sodio), se producen alteraciones neurológicas, son aditivas y producen efectos sedantes. Se han descrito muchos más casos de interacciones medicamentosas por politerapia que por monoterapia. A veces incluso aporta escaso beneficio en comparación con sus interacciones. (7)

4.1.4.2. Análisis de las reacciones adversas de la carbamazepina:

Una vez revisados los 11 artículos seleccionados, vamos a poner en común la información obtenida. Para ello vamos a clasificar las interacciones y reacciones de la carbamazepina por sistemas fisiológicos:

Sistema tegumentario: es uno de los sistemas más afectados de los casos con el síndrome de hipersensibilidad a fármacos antiepilépticos o también llamado DRESS; la afectación cutánea puede variar desde: exantema maculopapular confluyente con frecuencia pruriginoso, dermatitis exfoliativa, pseudolinfoma, pustulosis exantémica generalizada, Rash cutánea, síndrome de Stevens-Johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica. (8, 9,14,7,16)

Sistema inmunitario: el paciente puede presentar un cuadro febril, linfocitosis atípica, agranulocitosis, y/o eosinofilia. (7,9,11,14,16)

Sistema nervioso: la carbamazepina provoca problemas en las funciones cognitivas de los pacientes, que pueden ser de leves a muy severas; por ejemplo: sueño, falta de atención, falta de concentración, falta de memoria, lentitud al pensar, hiperactividad, agresividad, impulsibilidad, conducta hostil, descoordinación motriz, astenia. En casos muy graves puede llegar a provocar encefalitis o meningitis. (7,8,11,13,14,15,16)

Sistema cardiovascular: las reacciones adversas más comunes de la carbamazepina son: trombocitopenia, anemia, aumento de los parámetros hepáticos: (aminotransferasas, enzima de colestasis, hiperbilirrubinemia o coagulopatía). Las enzimas hepáticas pueden continuar en ascenso incluso después de haber suspendido el tratamiento, y su recuperación completa puede tardar un año. (8)

Sistema linfático: adenopatías laterocervicales y submandibulares. (16).

Sistema endocrino: tiroides (hipotiroidismo y tiroiditis autoinmunitaria), páncreas (pancreatitis aguda). (7),

Sistema o aparato excretor: la carbamazepina tiene bastante repercusión en el riñón, provocando vasculitis, nefritis tubolointersticial aguda e insuficiencia renal. (8,14)

Sistema reproductor: es un tratamiento teratogénico, hay un porcentaje de niños más alto con problemas de defectos del tubo neural con madres tratadas con carbamazepina. (10,7)

Sistema respiratorio: en el pulmón aparecen complicaciones como la vasculitis, neumonitis intersticial y el distrés respiratorio. (8)

5. *Discusión*

En este trabajo de fin de grado nos planteamos la pregunta sobre las interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con carbamazepina, y para ello hicimos una revisión bibliográfica de 11 artículos que nos han aportado la siguiente información.

La carbamazepina es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de la epilepsia, en los dolores neuropáticos, en determinados trastornos afectivos y en la profilaxis de la migraña. En este caso los pacientes que hemos estudiado han estado en tratamiento para la epilepsia, el cual como hemos descrito antes es un fármaco clásico de segunda generación al igual que el valproato y las benzodiazepinas. Sus efectos adversos son menores que los de primera generación pero a veces pueden poner en peligro la vida del paciente. (3,5)

Las interacciones y efectos adversos de la carbamazepina suelen aparecer de 2-8 semanas desde la primera administración del fármaco. Otras veces el tiempo de aparición nos da lugar a error y no sabemos distinguir si es una reacción adversa de la carbamazepina o una interacción entre dos medicamentos. (14)

Hay muy pocos casos clínicos de interacciones medicamentosas con carbamazepina, uno de ellos que también recogen los artículos revisados son los antidepresivos, como son la venlafaxina que producen hiponatremia, la acción sumatoria de los efectos antidiuréticos e hipoosmolares. Y el telaprevir de la hepatitis C, es un inductor enzimático potente que no se debe combinar con la carbamazepina. (7,12,16,17)

Las reacciones adversas de la carbamazepina afectan a varios sistemas del cuerpo humano. Los sistemas más afectados son: el SNC (sueño, falta de concentración, falta de memoria, lentitud al pensar, hiperactividad, agresividad, impulsividad, conducta hostil, descoordinación...), sistema tegumentario: exantema maculopapular confluyente con frecuencia pruriginoso, dermatitis exfoliativa, pseudolinfoma, pustulosis exantémica generalizada, Rash cutánea,

Interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con Carbamazepina

síndrome de Stevens-Johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica y al sistema inmunitario: cuadro febril, linfocitosis atípica, agranulocitosis, y/o eosinofilia. Estas son las reacciones más frecuentes en los pacientes de la bibliografía revisada. (8,9,10,11,13,14,15)

En los artículos también nos encontramos con un caso de intoxicación por carbamazepina en el que la paciente acaba ingresando en UCI. Los casos de intoxicación por este fármaco pueden tener graves consecuencias: coma, depresión respiratoria, arritmias, inestabilidad hemodinámica incluso muerte. (8)

Para garantizar a la sociedad, la calidad y seguridad de los productos sanitarios desde su investigación hasta su post utilización, tenemos la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); que contiene la ficha técnica de todos los medicamentos. Es una herramienta que todo personal sanitario debe de conocer para serle de ayuda a la hora de ejercer su profesión, ya que les aporta información técnica de diferentes fármacos.

El personal sanitario, entre el que se incluye la enfermería, debe ser capaz de detectar las sospechas de reacciones adversas y si se confirma se debe notificar las nuevas sospechas de reacciones adversas de medicamentos (signos y síntomas), para que puedan investigarlo. Pueden comunicarlo mediante tarjeta amarilla al Centro Autonómico de farmacovigilancia de su comunidad. En Galicia, el edificio se encuentra en el edificio administrativo San Lázaro en Santiago de Compostela. También se puede acceder a través de la página web del sergas http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=61699. Pueden también comunicar el caso al delegado de ventas o visitador médico del laboratorio farmacéutico correspondiente, o incluso puede planear su publicación en alguna revista biomédica. Esta labor la debe de llevar a cabo cualquier personal sanitario de cualquier servicio: médicos, enfermeros, fisioterapeutas, odontólogos, podólogos...y registrarlos cuando ellos lo crean necesario, teniendo en cuenta las repercusiones.

5.1. Importancia de la Enfermería en pacientes epilépticos tratados con carbamazepina.

Reconocer una reacción adversa o interacción medicamentosa a tiempo es lo más importante para poder empezar a tratarla lo antes posible. La enfermera es la encargada de administrar la medicación, por esa razón debe tener muy en cuenta tanto las manifestaciones de las reacciones adversas como de las interacciones medicamentosas y como actuar en caso de encontrarse con una de ellas. (6)

En el caso de la carbamazepina las reacciones adversas no aparecen hasta las 2 ó 8 semanas después de su administración por ello en cuanto haiga algún signo o síntoma sospechoso, se deben de seguir los siguientes pasos para facilitar su detección: (18)

- Observar cuadro clínico, (signos y síntomas(: urticaria, mareos, astenia...en caso de anafilaxia u otros riesgos vitales tomar medidas de urgencia inmediatas.
- Anamnesis:
 - Enfermedades recurrentes, registro de medicamentos que toma, y los que empezó a tomar el último mes.
 - Proceso por el cual se le administró el fármaco, vía de administración del fármaco, tiempo de administración y cantidad administrada.
 - Descripción del cuadro clínico y evolución.
 - Interacciones y reacciones medicamentosas previas.

Cuando a un paciente se le diagnostica un síndrome de hipersensibilidad a fármacos antiepilépticos, en muchas ocasiones el tratamiento de estos pacientes exige una suspensión radical. Un retraso en la suspensión del fármaco podría ser mortal para el paciente. Estos fármacos al suspenderlos de forma radical pueden provocar un descontrol en las crisis epilépticas, la enfermera debe tenerlo en cuenta. Este tipo de medicación tanto empezarla como suspenderla se hace de forma gradual. En estos casos la enfermera debe informar al paciente y a la familia por lo que pueda suceder. (3,6,19)

La enfermera debe de conocer este tipo de fármacos ya que los epilépticos son pacientes crónicos y este tipo de pacientes son los que más solicitan de la atención de enfermería. Sobretudo mientras no encuentran un tratamiento que sea el adecuado para ellos, que sean capaces de controlar sus crisis. Esto les perjudica tanto a nivel psicológico, social y físico, y toda información ante una situación nueva es escasa. (3,6,19,20)

6. Conclusiones.

Tras la revisión bibliográfica podemos concluir este Trabajo de Fin de Grado con lo siguiente:

- 1) Las Reacciones Adversas graves de la carbamazepina en pacientes epilépticos conocidas como hipersensibilidad a fármacos antiepilépticos presentan: cuadro febril,, exantema maculopapular confluyente, dermatitis exfoliativa, Rash cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, afectación visceral, linfocitosis atípica, eosinofilia y en raras ocasiones trombocitopenia, agranulocitosis o anemia. Otras reacciones adversas producidas por la carbamazepina pero de características más leves son: mal estar general, somnolencia, diarrea, fatiga, temblor, falta de concentración. También se caracteriza por su efecto teratogénico. Esta información fue obtenida de los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica.
- 2) Las Interacciones Medicamentosas de la carbamazepina en pacientes epilépticos son telaplevir (Hepatitis C), venlafaxina (depresión), anticonceptivos hormonales. Hay politerapias de antiepilépticos con carbamazepina que perjudican al paciente y solo aumentan la toxicidad del fármaco, sin aumentar su beneficio. En los artículos de la revisión bibliográfica podemos encontrar esta información.

- 3) Es fundamental que la enfermería reconozca las Reacciones adversas e interacciones medicamentosas, para poder tomar medidas de la manera más rápida posible. Los enfermeros somos los encargados de administrar la medicación y por ello debemos de conocer las reacciones adversas en los pacientes y saber actuar ante ellas.

7. Bibliografía

1. Lewis P. Rowland. Neurología de Merrit. 10ª ed. McGraw-Hill-Interamericana: Madrid; 2000.
2. Mulrone S. E., Myers A.K. Netter. Fundamentos de fisiología. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
3. Florez J. Farmacología humana. 3ª ed. Barcelona: Masson, S.A; 1998.
4. Allegri R.F., Antico J., Asconapé J.J., Cersósimo M.G., Ciriano D., Correale J. Neurología. 1ª ed. Madrid: panamericana ;2000.
5. Velasco A. San Román L. Serrano J. Martinez-Sierra R. Cadavid I. Farmacología fundamental. Madrid: McGraW-HILL; 2002.
6. National institute for health and care excellence [Internet]. London. BNF [5 de Marzo 2015] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cmg47>Published: 28.
7. Armijo JA, Herranz JL. Rational combination therapy in epilepsy. II. Clinical and pharmacological aspects. Rev Neurol. 2007;45(3):163-73.
8. Peces R, Azorín S, Peces C, Selgas R. Extended hemoperfusion in the treatmentof acute carbamazepine intoxication. Nefrologia. 2010;30(1):127-30.
9. Alvarez-Ruiz S, Delgado Y, Aragües M, Fraga J, Sánchez-Pérez J, Fernández-Herrera J. Mycosis fungoides-type eruptions induced by carbamazepine. ActasDermosifiliogr. 2006;97(1):43-7.

10. Gutiérrez-Alvarez AM, Moreno-López CL. [The risk of defects in the neural tube caused by valproic acid and carbamazepine]. *Rev Neurol*. 2005;41(5):268-72.
11. Andrade R, García-Espinosa A, Machado-Rojas A, García-González ME, Trápaga-Quincoses O, Morales-Chacón LM. A prospective, open, controlled and randomised study of clobazam versus carbamazepine in patients with frequent episodes of Rolandic epilepsy. *Rev Neurol*. 2009(11):581-6.
12. Ruiz Ginés MA, García García S, Ruiz Ginés JA, TzeKiong E, Fernández Rodríguez E. Symptomatic secondary hyponatraemia due to combined treatment anticonvulsant and antidepressant: risk of sudden death in epilepsy? *An Med Interna*. 2007; 24(7):335-8.
13. Powell G, Saunders M, Marson A. Carbamazepina de liberación inmediata versus carbamazepina de liberación controlada en el tratamiento de la epilepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2.
14. Durán-Ferreras, Mir-Mercades J, Morales Martínez M.D., Martínez Parra C. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome with severe skin and renal impact carbamazepine. *Rev Neurol*. 2004; 38(12):1136-1138.
15. Hernández R, Fernández M, Miranda G, Suástegui R. Disminución del ácido fólico y alteraciones cognitivas en pacientes con epilepsia tratados con fenitoína o carbamazepina, estudio piloto. *Investigación clínica*. 2005; 57(4):522-531.
16. Crespo Perez L, Moreira V, Cano Ruiz A, Gobernado Serrano J M, Cobo Ibañez N, Milicua Salamero JM. Síndrome de hipersensibilidad a anticomieles: una entidad para recordar. *Gastroenterología y Hepatología*. 2009; 32(10): 687-682.
17. Berenguer Berenguer J, González-García J. Interacciones farmacocinéticas de telaprevir con otros fármacos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013; 31: 37-48.
18. Mercadé Cerdá J M, Sancho Reger J, Mauri Llerda J A, López González F J, Salas Puig X. *Guía oficial de la práctica clínica en epilepsia*. 1ed. Madrid: Luzan 5, S A; 2012.

19. Maqueda Martínez M A, Martín Ibañez L. La habilidad de comunicar: caminando hacia el paciente. 2012; 3(2): 158-166.

20. Torres Amengual M, Martínez Fernández C A, Alcántara Santiago Z R, García Jiménez E. ¿Cómo conciben nuestros jóvenes la salud? Perspectiva desde la epilepsia. Paraninfo Digital [Internet]. 2014 [20 de Mayo 2015]; 20. Disponible en: <http://www.index-f.com/para/n20/137.php> .

8. Apéndice de abreviaturas.

ADH: Hormona antidiurética.

AMPA: Ácido α -amino-3hidroxi-5-metil-4isoxiazol-propiónico.

ATPasa: Adenosín trifosfato.

BHE: Barrera hematoencefálica.

BTX-B: batracotoxina.

CBZ: Carbamazepina.

EEG: Electro encefalograma.

FI: Factor de impacto.

FAE: Fármacos antiepilépticos.

GABA: ácido γ -aminobutírico.

ILAE: Liga internacional contra la epilepsia.

NLM: Nacional Library of Medicine.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

RNM: Resonancia magnética.

TAC: Tomografía axial computerizada.

SNC: Sistema nervioso central.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VHC: Virus hepatitis C.