

## Carbamazepina y trastornos de la conducción cardíaca: Serie de casos

MSc. Dra. Taimara Pérez Rivera<sup>1</sup> , MSc. Dr. Geovedy Martínez García<sup>1</sup> , Dr.C. Dra. Ana J. García Milián<sup>2</sup> , Dra. Annia M. Carrero Vázquez<sup>1</sup> , Dra. Natalia Reinoso Paneque<sup>1</sup>, Dra. Yaydy González Miguélez<sup>3</sup>  y Dra. Denia Bonilla Padrón<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío. Boyeros, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Corporación de Salud del Maresma y la Selva. Barcelona, España.

<sup>3</sup> Servicio de Terapia Intensiva, Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío. Boyeros, La Habana, Cuba.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 18 de agosto de 2020

Aceptado: 5 de octubre de 2020

Online: 23 de enero de 2021

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### Abreviaturas

BAV: bloqueo aurículo-ventricular

### RESUMEN

La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico que guarda relación química con los antidepresivos tricíclicos. En dosis terapéutica no es arritmogénico, pero cuando se alcanzan valores tóxicos produce bloqueo de los canales de sodio, lo que favorece la aparición de arritmias cardíacas; en ocasiones, bloqueos del sistema excitoconductor del corazón. Se presenta una serie de cuatro pacientes que ingresaron con trastornos de conducción cardíaca y utilizaban carbamazepina. Todos eran hipertensos, el 75% mujeres, y tres de ellos había empleado el fármaco por un período mayor de un año. El motivo de ingreso más frecuente fue el decaimiento, con la necesidad de implantación de marcapasos permanente, y un paciente falleció al consumir nuevamente la carbamazepina (causalidad definida). Los tres restantes tuvieron una causalidad posible con el empleo de este medicamento.

**Palabras clave:** Carbamazepina, Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, Trastorno del sistema de conducción cardíaco, Bloqueo aurículo-ventricular, Farmacoepidemiología

### *Carbamazepine and cardiac conduction disorders: A case series*

### ABSTRACT

*Carbamazepine is an antiepileptic drug chemically related to tricyclic antidepressants. In therapeutic doses, it is not arrhythmogenic, but when toxic values are reached, it produces blockage of sodium channels, which favors the appearance of cardiac arrhythmias; sometimes it can lead to blockages of the cardiac conduction system. We present a series of four patients who were admitted with cardiac conduction disorders and were taking carbamazepine at the time of admission. All were hypertensive, 75% were women, and three of them had used the drug for a period of more than one year. The most frequent reason for admission was decay, requiring permanent pacemaker implantation, and one patient died after using carbamazepine again (defined causality). The remaining three had a possible causality with the consumption of this drug.*

**Keywords:** Carbamazepine, Drug-related side effects and adverse reactions, Cardiac conduction system disorder, Atrioventricular block, Pharmacoepidemiology

✉ G Martínez García

Anita 936 e/ Gertrudis y Lagueruela

Sevillano, 10 de octubre

La Habana, Cuba

Correo electrónico:

geovedymg@infomed.sld.cu

### INTRODUCCIÓN

La carbamazepina es un derivado del iminoestilbeno con un grupo carboni-

lo, el cual es esencial para su efecto antiepiléptico, y guarda relación química con los antidepresivos tricíclicos<sup>1,2</sup>. En dosis terapéutica este fármaco no es arritmogénico; sin embargo, cuando se alcanzan niveles tóxicos produce, al igual que los anteriormente mencionados, bloqueo de los canales de sodio a nivel cardíaco, lo que favorece la presencia de arritmias.

La taquicardia sinusal constituye la manifestación cardiovascular más frecuente y se produce en respuesta a la acción del fármaco y su metabolito a nivel de los canales de sodio, y por su acción anticolinérgica<sup>3</sup>. Por otro lado, en intoxicaciones graves, los trastornos pueden llegar hasta el bloqueo aurículo-ventricular (BAV) completo<sup>4</sup>. Los estudios clínicos en relación con la detección de eventos adversos son limitados, razón por la que existen pocos informes en la literatura médica mundial respecto a la intoxicación con carbamazepina y la ocurrencia de trastornos de la conducción cardíaca<sup>5</sup>; no obstante, se conoce que ocurren asociados a la dosis y frecuencia de administración del fármaco.

En este artículo se presentan cuatro pacientes que ingresaron con trastornos de la conducción cardíaca, y se encontraban medicados con carbamazepina.

## CASOS CLÍNICOS

Se incluyeron cuatro pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, en el período de enero de 2016 a enero de 2018, con el diagnóstico de trastorno de conducción eléctrica cardíaca y que en el momento del ingreso estaban consumiendo carbamazepina. Para el diagnóstico e inclusión se siguieron los criterios electrocardiográficos descritos por Bayés de Luna *et al.*<sup>6</sup>.

El 75% de los pacientes pertenece al sexo femenino, con

edades que oscilaban entre la cuarta y la octava década de la vida, y un promedio de 57,5 años. El 100% de los casos eran hipertensos, por lo cual consumían medicamentos antihipertensivos, excepto los betabloqueadores; y aunque dos de los pacientes usaban bloqueadores de los canales de calcio, en realidad consumían amlodipino, fármaco que no interfiere en la conducción aurículo-ventricular.

Otro antecedente importante fue la diabetes mellitus (50%), ya que sus complicaciones llevaron a la mitad de los pacientes a utilizar carbamazepina (**Tabla 1**). La tercera parte de ellos llevaba más de un año consumiendo este fármaco; la mayoría, tres tabletas al día, con un promedio de 2,75 tabletas. Los diagnósticos por los cuales lo consumían fueron: epilepsia, polineuropatía, neuropatía diabética y neuralgia del trigémino.

En la **tabla 2** se exponen los elementos clínicos y electrocardiográficos de los pacientes. El motivo

**Tabla 1.** Características demográficas y antecedentes de los pacientes.

Casos	1	2	3	4	Total*
Edad (años)	54	82	46	48	57,5
Sexo	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer	-
<b>Antecedentes patológicos personales</b>					
Hipertensión arterial	X	X	X	X	4 (100)
Cardiopatía isquémica	X	-	-	-	1 (25)
Diabetes mellitus	-	X	X	-	2 (50)
Epilepsia	X	-	-	-	1 (25)
Polineuropatía periférica	-	-	X	-	1 (25)
<b>Antecedentes farmacológicos</b>					
IECA	X	-	X	X	3 (75)
Diuréticos	X	X	X	-	3 (75)
Anticálcicos	-	X	X	-	2 (50)
Antiagregantes plaq.	X	-	X	-	2 (50)
Hipoglucemiantes	-	X	X	-	2 (50)
Nitratos	X	-	-	-	2 (25)
Hipolipemiantes	X	-	X	-	2 (50)
Pentoxifilina	X	-	X	-	2 (50)
<b>Uso de Carbamazepina</b>					
Dosis diaria (tabletas)	3	3	2	3	2,75
Tiempo de tratamiento > 1 año	> 1 año	> 1 año	> 1 año	Sin dato	-
Diagnóstico para el tratamiento	Epilepsia	Neuropatía diabética	Polineuropatía	Neuralgia trigémino	-

\* Los valores muestran n (%), salvo la edad media  
IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

de ingreso fundamental fue el decaimiento (75%) y un paciente refirió síncope y dolor precordial. El BAV fue el diagnóstico electrocardiográfico más frecuente: dos pacientes presentaron BAV completo y uno, BAV de primer grado sintomático. Un paciente se presentó con bradicardia sinusal extrema (frecuencia cardíaca de 46 latidos/minuto). En el 75% de los pacientes se observó mejoría clínica y electrocardiográfica al suspender la carbamazepina, salvo en uno de ellos que no se pudo verificar este elemento al no poder suspender el medicamento por la neuropatía diabética presentada.

Cuando se estudian las reacciones adversas a medicamentos, un elemento fundamental es su causalidad; es decir, determinar si la reacción adversa tiene relación directa con su administración. Para la obtención de los resulta-

**Tabla 2.** Cuadro clínico y evolución de los pacientes.

Casos	1	2	3	4	Total*
<b>Motivo de ingreso</b>					
Síncope	X	-	-	-	1 (25)
Decaimiento	-	X	X	X	3 (75)
Dolor precordial	-	-	X	-	1 (25)
<b>Diagnóstico en ECG</b>					
Bradicardia extrema	-	-	X	-	1 (25)
BAV I grado	-	-	-	X	1 (25)
BAV III grado	X	X	-	-	2 (50)
<b>Elementos relacionado al uso de carbamazepina</b>					
Mejoría del ECG tras la suspensión	Sí	No se suspendió	Sí	Sí	3 (75)
Puntuación por algoritmo de Naranjo	9	5	6	6	6,5
Probabilidad de RAM	Definida	Probable	Probable	Probable	4 (100)
<b>Evolución clínica</b>					
Implantación de MPP	-	X	-	-	1 (25)
Estado al egreso	Fallecido	Vivo	Vivo	Vivo	-

\* Los valores muestran n (%), salvo en la puntuación del algoritmo de Naranjo BAV, bloqueo aurículo-ventricular; ECG, electrocardiograma; MPP, marcapasos permanente; RAM, reacción adversa a medicamentos

**Tabla 3.** Algoritmo de Naranjo para definir la probabilidad de una reacción adversa a medicamentos<sup>7,8,14</sup>.

Algoritmo de Naranjo	SI	NO	NO SÉ
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejó la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	<b>Según el resultado obtenido*</b>		

\* Definida:  $\geq 9$  puntos  
 Probable: 5 a 8 puntos  
 Posible: 1 a 4 puntos  
 Dudosa:  $< 1$  punto

dos de causalidad se aplicó el algoritmo de Naranjo, según las recomendaciones de Murayama et al.<sup>7</sup>, que clasifica los casos en cuatro categorías: definida, probable, posible y dudosa (**Tabla 3**)<sup>7,8</sup>. En nuestra serie de casos, según la puntuación de este algoritmo, tres de los pacientes tenían una causalidad probable de que la carbamazepina originara la reacción adversa presentada, y en un uno de ellos la causalidad era definida.

En cuanto a la evolución clínica, al paciente que no se le pudo suspender la carbamazepina, por su enfermedad de base, fue necesario implantarle un marcapasos permanente. Dos enfermos tuvieron una evolución favorable y uno falleció, tras el egreso, durante un reingreso hospitalario.

Este paciente fallecido era un hombre de 54 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica crónica y epilepsia. Su primer ingreso fue por un BAV completo, que revirtió espontáneamente luego de suspender la carbamazepina, y se interpretó como de causa isquémica, por lo que se le realizó coronariografía donde no se encontraron lesiones significativas en las arterias coronarias epicárdicas. Durante el ingreso evolucionó con grados variables de BAV y se egresó con un BAV de primer grado, pero se le reincorporó la carbamazepina —por ser el tratamiento para la epilepsia—, y reingresó 16 días después, nuevamente con un BAV completo, que evolucionó a parada cardiorrespiratoria en asistolia, por lo cual fallece.

## COMENTARIO

Todos los fármacos, con mayor o menor frecuencia, son capaces de producir reacciones adversas medicamentosas. Según la OMS, esta reacción adversa es: “la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función”<sup>9</sup>. Con esta definición, se sobrentiende que todo fármaco es capaz de producir un efecto tóxico, considerado como tal, cualquier efecto perjudicial que le ocasione al individuo o a la sociedad.

Las reacciones adversas pueden clasificarse de diversas formas según diferentes ejes de categorización, como son: mecanismo de producción, características clínico-epidemiológicas, gravedad, frecuencia de aparición y asociación causal.

Dentro de las reacciones adversas a la carba-

mazepina en el sistema cardiovascular se describen: insuficiencia cardíaca congestiva, edema, agravamiento de la hipotensión y la enfermedad arterial coronaria, síncope y colapso, arritmias —incluye a los BAV— y tromboflebitis primaria o recurrente, entre otras<sup>10</sup>. Algunas de estas complicaciones resultan fatales si no se sospecha su aparición.

Una complicación tardía del tratamiento con carbamazepina es la retención de agua, con mayor osmolaridad y concentración plasmática de sodio, en especial en los ancianos con cardiopatías. El ser humano desarrolla cierta tolerancia a los efectos neurotóxicos de este medicamento, que se reducen cuando se incrementa de manera gradual la dosis o se ajusta su dosis de mantenimiento. Se han observado diversas anomalías hepáticas o pancreáticas durante el tratamiento con carbamazepina; por lo general, incremento transitorio de las transaminasas hepáticas en el plasma en un 5-10% de los pacientes. Cerca del 10% presenta leucopenia transitoria y leve al empezar el tratamiento, que por lo general desaparece en los primeros cuatro meses; también se ha observado trombocitopenia transitoria. En alrededor del 2% de los enfermos aparece leucopenia persistente que obliga a interrumpir el fármaco<sup>11</sup>.

En este trabajo se muestra una serie de casos con trastornos del ritmo y la conducción cardíacas, específicamente bradiarritmias, que transitan desde la bradicardia extrema sintomática hasta el BAV de tercer grado, con la consecuente colocación de marcapasos permanente en uno de los pacientes.

La magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo se relaciona con su gravedad, y se puede clasificar según afecte o no, y en qué medida, al desarrollo de la actividad cotidiana del paciente, en leves, moderadas, graves y letales<sup>12</sup>. Otra evaluación importante a realizar es la relación de causalidad o imputabilidad; para evaluarla, ante sospechas individuales, se han diseñado diferentes algoritmos, estos pueden ser de escala cualitativa o cuantitativa<sup>13</sup>. El más utilizado es el de Naranjo (**Tabla 4**)<sup>7,14</sup>. Teniendo en cuenta este algoritmo, las reacciones adversas en nuestra serie se clasificaron como probable en el 75% de los pacientes, y definida (1 caso) en un 25%, pues se observó mejoría de la bradiarritmia con la suspensión del fármaco y su reaparición con la reincorporación.

El tratamiento de las reacciones adversas a la carbamazepina incluye la retirada del medicamento y el soporte vital de acuerdo a la característica de la reacción medicamentosa presentada. A pesar de que existe poca información del tratamiento especí-

**Tabla 4.** Definición de la causalidad de la reacción adversa a medicamentos<sup>7,8,14</sup>.

Causalidad	Definición. Acontecimiento clínico (incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio), que:
Definida	Se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
Probable	Se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable.
Posible	Se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
Dudosa	Se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancia.

fico, se piensa que el carbón activado en dosis múltiples tiene el máximo potencial de utilidad en las sobredosis de carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina, teofilina y adelfa amarilla. También se debe inducir el vaciamiento gástrico<sup>15</sup>. En nuestra pequeña muestra estas medidas se cumplieron, lo cual llevó a la supervivencia de todos los pacientes. Desgraciadamente, la reintroducción del medicamento en uno de ellos trajo consigo la reaparición del trastorno de la conducción cardíaca y su deceso.

## CONCLUSIONES

En esta publicación se describe una serie de casos donde existe causalidad entre la administración de carbamazepina y la aparición de trastornos de la conducción cardíaca. Aunque se trata de una muestra pequeña, tal vez sea la más grande descrita en Cuba, pues existe poca información al respecto en la literatura nacional y universal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Saldaña-Cruz AM, Sánchez-Corona J, Márquez de Santiago DA, García-Zapién AG, Flores-Martínez SE. Farmacocinética y metabolismo de fármacos antiepilépticos: Implicación de variantes genéticas en citocromos P450. *Rev Neurol.* 2013;56(9): 471-9. [DOI]
- Smith MD, Metcalf CS, Wilcox KS. Farmacoterapia de la epilepsia. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 13<sup>a</sup> Ed. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2019. p. 303-26.
- Murty S. Antiepileptic Overdose. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(Suppl 4):S290-5. [DOI]
- Aslan K, Deniz A, Demir T, Karaaslan B, Bozdemir H. Is cardiac repolarization time different between epilepsy patients on antiepileptic drugs and healthy subjects? *Arch Epilepsy* [Internet]. 2018 [citado 15 Ago 2020];24(1):15-20. Disponible en: <http://doi.org/10.14744/epilepsi.2017.29863>
- García Torres AM, Aldana Becerra OE. Caracterización de eventos adversos y problemas relacionados con carbamazepina reportados al programa distrital de farmacovigilancia – Bogotá D.C. 2008-2015 [Tesis]. Bogotá DC: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales [Internet]; 2016 [citado 16 Ago 2020]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/616>
- Bayés de Luna A. *Electrocardiografía clínica.* 7<sup>a</sup> Ed. Barcelona: Wiley-Blackwell; 2010.
- Murayama H, Sakuma M, Takahashi Y, Morimoto T. Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2018 [citado 16 Ago 2020];6(1):e00373. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/prp2.373>
- Ministerio de Salud de Argentina. Guía de buenas prácticas de farmacovigilancia [Internet]. Argentina: Ministerio de Salud [citado 16 Ago 2020]; 2009. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia\\_BPF.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf)
- Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PGS, Hansen EH. Global patterns of adverse drug reactions over a decade analyses of spontaneous re-

- ports to VigiBase. *Drug Saf.* 2012;35(12):1171-82. [DOI]
10. Ishizue N, Niwano S, Saito M, Fukaya H, Nakamura H, Igarashi T, *et al.* Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure.* 2016;40:81-7. [DOI]
  11. Hirsch A, Wanounou M, Perlman A, Hirsh-Racah B, Muszkat M. The effect of multidrug exposure on neurological manifestations in carbamazepine intoxication: a nested case-control study. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2020 [citado 16 Ago 2020];21(1):47. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00425-2>
  12. WHO. International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs. Adverse reaction terminology. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden: WHO; 2012.
  13. Chao A, Ávila J, Debesa F. Farmacovigilancia. En: *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos.* La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 81-97.
  14. Red panamericana de armonización de la reglamentación farmacéutica. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Washington D.C. [citado 17 Ago 2020]; 2010. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
  15. Kearney TH. Carbamazepine and oxcarbazepine. En: Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose.* 5ª ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2006.