

## Linfopenia, Herpes Zoster y toxicidad por carbamazepina.

**M<sup>a</sup> Lorena Bartolomé Herrero\***, **Carlos Llanes Álvarez\*\***, **Lorena Carrascal Laso\*\***, **Patricia López Landeiro\*\***, **Bianca Paz Renau Mínguez\*\***, **Alberto San Román Uría\*\*\***, **M<sup>a</sup> de la Concepción Gelado Matellán\***.

\* *LES. Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España)*

\*\* *MIR de Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España)*

\*\*\* *LES Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial Universitario de Valladolid. Valladolid (España)*

**Correspondencia:** M<sup>a</sup> Lorena Bartolomé: [lorena.bartolome@hotmail.com](mailto:lorena.bartolome@hotmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** La carbamazepina es un antiepiléptico y estabilizador del ánimo con potencia analgésica utilizado en un abanico muy heterogéneo de cuadros clínicos como la epilepsia, la neuralgia del trigémino, el trastorno bipolar y alteraciones conductuales con importante agresividad. Conocer bien un fármaco no solo implica saber cuáles son sus indicaciones médicas, sino lo que es aún más importante y en ocasiones vital, conocer los efectos adversos del mismo.

**Exposición del caso:** Mujer de 77 años con antecedentes de trastorno depresivo mayor que consulta de forma urgente por un cuadro compatible con una recaída de la clínica depresiva. Se aumentó la dosis de carbamazepina que tomaba habitualmente de 400 a 600 mg al día pero la paciente no solo no mejora sino que empeora, con un cuadro neurológico caracterizado por ataxia e inestabilidad a la marcha. Se descubren además unas lesiones dermatológicas compatibles con un herpes zóster ótico izquierdo y una linfopenia en el hemograma.

**Diagnóstico y discusión:** La carbamazepina puede producir discrasias sanguíneas como linfopenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia, incluso hay descritos casos de agranulocitosis y anemia aplásica que se pueden detectar en un control hemático básico si se piensa en ello o se infiere desde el punto de vista clínico, como ocurrió en la paciente de nuestro caso. La linfopenia provocada por la carbamazepina que tomaba esta paciente desde hacía años probablemente hizo brotar un herpes zóster ótico izquierdo, asociándose ataxia y deterioro cognitivo

subagudo que empeoró notablemente la evolución de la paciente. Se procedió a retirar la carbamazepina. Tras unos días empeoró la neuralgia causada por el herpes zóster iniciándose tratamiento con oxcarbazepina. La paciente evolucionó favorablemente remitiendo la clínica y el dolor.

### PALABRAS CLAVE

Discrasias, carbamazepina, herpes zóster.

### ORIGINAL

### INTRODUCCIÓN

La carbamazepina es un compuesto tricíclico relacionado con el clorhidrato de imipramina desarrollado a mediados de la década de los 50 y utilizado en Europa para el tratamiento de la epilepsia desde 1960 (1). Desde entonces se ha empleado como anticonvulsivante, en el tratamiento de neuralgias como las del trigémino y del glossofaríngeo, en determinados síndromes de dolor (por ejemplo, la neuropatía diabética y postherpética o el síndrome del miembro fantasma), en la diabetes insípida (por su efecto antidiurético), en el tratamiento de una enfermedad infantil llamada corea, en el síndrome de privación alcohólica y en determinados trastornos afectivos, sobre todo los trastornos bipolares. Se ha constatado su efecto benéfico agudo y profiláctico en los estados de manía y en menor grado en los estados de depresión, siendo las dosis y niveles séricos con los que se obtienen

respuestas similares a los empleados en neurología. La carbamacepina es particularmente eficaz en pacientes bipolares que no responden al litio y en los cicladores rápidos. En el ámbito de la psiquiatría también se ha utilizado para tratar pacientes agresivos (independientemente del diagnóstico primario), para el tratamiento de las psicosis que no responden a los antipsicóticos convencionales, para el trastorno por estrés postraumático y el síndrome de las piernas inquietas. Se plantea que probablemente hay distintos mecanismos de acción subyacentes a la eficacia terapéutica de la carbamacepina en estos síndromes neuropsiquiátricos. La carbamacepina produce diversos efectos en una gran variedad de neurotransmisores, neuromoduladores, segundos mensajeros y sistemas peptidérgicos.

Este medicamento se administra únicamente por vía oral y se metaboliza casi en su totalidad a nivel hepático. Difunde bien al líquido cefalorraquídeo, fluidos duodenales, bilis, saliva y leche. Presenta una baja solubilidad, además de un metabolismo inducido por otros fármacos y también por autoinducción (2). Esto genera una pobre relación entre dosis y efecto, lo cual, sumado al riesgo de efectos adversos, aconseja la monitorización de sus concentraciones plasmáticas para obtener regímenes terapéuticos seguros y efectivos (3). La carbamazepina tiene unos márgenes terapéuticos en sangre muy estrechos (4-12 microgramos/ml), con efectos adversos muy graves si se produce una intoxicación o hipersensibilidad al fármaco.

La carbamacepina tiene muchos efectos secundarios que pueden ser dependientes de la dosis e idiosincráticos (4). Se calcula que los efectos secundarios aparecen entre el 33 y el 50% de los pacientes que lo reciben y en general, son leves, transitorios y reversibles. Los ancianos pueden requerir dosis más bajas de carbamazepina, para minimizar dichos efectos secundarios. Generalmente los tratamientos con carbamazepina son a largo plazo y algunos efectos secundarios que se presentan en un principio pueden ir disminuyendo luego de algunas semanas de tratamiento. Los efectos tóxicos más frecuentes son los cutáneos (dermatitis inespecíficas y urticaria) y las reacciones alérgicas; otros efectos adversos frecuentes son la neurotoxicidad (vértigo, ataxia, somnolencia y diplopía), toxicidad hepática, pancreática y reacciones metabólicas adversas. Las alteraciones hematológicas son infrecuentes y en general incluyen complicaciones inespecíficas y efectos proliferativos o supresores en la médula ósea (5). La carbamazepina puede disminuir la cantidad de células sanguíneas que su organismo produce.

Entre el 10 y el 12% de los pacientes tratados con carbamazepina desarrollan leucopenia transitoria y reversible (debida principalmente a una disminución de los granulocitos), de pronóstico favorable y curso benigno, que no predispone a infecciones ni se relaciona con las discrasias sanguíneas más graves que pueden aparecer asociadas al uso de este fármaco. En casos raros, es posible que se produzca una anemia aplásica y agranulocitosis y que la cantidad de células sanguíneas disminuya lo suficiente para causar problemas de salud graves o que pongan la vida en riesgo (6). Hasta 1990, el fabricante establecía la necesidad de vigilar con controles hematológicos frecuentes y periódicos durante el tratamiento con el fármaco (7). En la actualidad no existe un esquema de monitorización hematológico establecido por el laboratorio fabricante ni ordenado por los organismos de control; sería razonable hacer un hemograma basal con recuento plaquetario y de reticulocitos previo al tratamiento y realizar hemogramas periódicos en los primeros meses de tratamiento y sobre todo educar al paciente y a sus familiares en el reconocimiento de los signos y síntomas relacionados con citopenias como fiebre, infección, fatiga, úlceras bucales, equimosis y diátesis hemorrágicas, advirtiéndole que ante su aparición deberá acudir a su médico inmediatamente. Se considera que se debe suspender el tratamiento con carbamazepina si el paciente presenta leucocitos < 3000/mm<sup>3</sup>, o neutrófilos < 1500/mm<sup>3</sup>, o glóbulos rojos < 4.000.000/mm<sup>3</sup>, o hematocrito < 32%, o hemoglobina < 11 g/100 ml, o plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>, o reticulocitos < 0,3% o ferremia < 150 mg/100ml (8).

Lo que ocurre con fármacos que llevan pautados años o incluso décadas en pacientes crónicos sin causar problemas es que fácilmente se olvida la necesidad de hacer controles periódicos. Puede que lo tomen durante años y nunca les haya dado un mínimo efecto adverso pero un día, sin un factor etiológico claro, el fármaco produce una leucopenia, linfopenia y disminución progresiva de los granulocitos sin que tengamos conocimiento de ello porque no teníamos una analítica hemática ni niveles del fármaco. En nuestro caso, la alteración hemática, probablemente debilitó el sistema inmunitario de la paciente dando lugar a un brote de Herpes Zoster. La paciente acudió a su médico que trató localmente el herpes con brivudina (Nervinex ® 125mg/día durante 7 días) y subió la dosis de carbamazepina de 400 mg/día a 600 mg/día. Pero el estado general de la paciente empeoró de forma progresiva, sobre todo a nivel psicomotriz, lo que añadido a que tenía antecedentes personales psiquiátricos de trastorno

depresivo hizo pensar a la familia que era una recurrencia depresiva por lo que consultan a su psiquiatra.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 77 años, con antecedentes médicos de enfermedad celiaca y neuralgia del trigémino, intervenida quirúrgicamente de herniorrafia inguinal.

Antecedentes personales psiquiátricos: trastorno depresivo mayor recurrente. Tratamientos realizados: carbamazepina 400 mg/día y 2 cápsulas al día de amitriptilina (D.C.I.) 12,5 mg-medazepam (D.C.I.) 5 mg (Nobritol® 12,5/5), desde hacía más de 25 años.

Consulta con su psiquiatra de forma urgente, acompañada por la familia, por clínica de deterioro del estado general, mutismo, dejadez, inhibición psicomotriz, que interpretaban como una recaída de su trastorno depresivo mayor.

En la exploración psicopatológica de urgencia se observa que la paciente presenta una inestabilidad en la marcha con necesidad de apoyo en sus hijos para caminar con lateralización derecha. Está lúcida, consciente, con desorientación parcial en tiempo. Orientada en espacio, auto y alopsíquicamente. Lenguaje no espontáneo. No mantiene la atención que sí dirige cuando se le pregunta. Refiere estar "agotada" físicamente, sin ganas de hacer nada salvo estar acostada, con abandono del interés y anhedonia, apatía, anergia, abulia. Hiporexia con pérdida de peso. No sintomatología psicótica ni alteraciones sensorio-perceptivas. No pensamientos de muerte ni ideación autolítica planificada ni estructurada. No alteraciones de conducta.

Según la información de la familia, el estado general se había ido progresivamente deteriorando, quedándose cada vez más en casa y actualmente con tendencia a la clinofilia. Habían acudido a urgencias por dolor en oído izquierdo con lesiones dermatológicas que habían diagnosticado de herpes zóster pautando tratamiento. La paciente había continuado empeorando progresivamente.

En la valoración psiquiátrica la paciente no impresiona de recurrencia depresiva, al menos no exclusivamente. Tras analizar qué podía estar desencadenando el progresivo deterioro psicomotriz que iba incapacitando funcionalmente a la paciente haciéndola llegar a ser dependiente en su vida normalizada, se infiere, solo por la interpretación

clínica de los signos y síntomas que presentaba, el posible papel que podría tener la carbamazepina. Analizando los hechos retrospectivamente, la paciente había acudido a su médico diez días antes por dolor en hemicara izquierda, posiblemente causado por el herpes zóster y ya entonces presentaba inestabilidad en la marcha que se interpretó como "mareo inespecífico", ante lo cual el médico le había subido la dosis de carbamazepina de 400 mg/día a 600 mg/día y lejos de mejorar, caminaba peor cada día que pasaba, por lo que se planteó que la carbamazepina podría tener un papel prioritario en el caso, teniendo en cuenta que además puede producir ataxia (la marcha y la estabilidad de la paciente se iban deteriorando progresivamente y había empeorado aún más desde que se incrementó la dosis), también puede ocasionar discrasias hematológicas (anemia, leucopenia, linfopenia...) que debilitan el sistema inmunológico pudiendo hacer brotar un herpes zóster acantonado en el sistema nervioso. Además, existía un progresivo deterioro subagudo cognitivo que también puede ser desencadenado por la carbamazepina (9).

Se solicitó analítica completa, niveles de carbamazepina y TC cerebro.

En la misma consulta se tomó la decisión de retirar la carbamazepina de la forma más rápida posible decidiendo no pautar ningún fármaco para la neuralgia a pesar del miedo de la paciente al dolor. Se inició tratamiento con venlafaxina y loracepan.

La analítica solo presentaba linfopenia e hiponatremia. La linfopenia consiste en la disminución de los linfocitos en sangre (10). Los linfocitos representan del 20 al 40% del total de los glóbulos blancos en sangre, cumpliendo la función de destruir células anormales y crear anticuerpos contra virus y bacterias, siendo la primera línea de defensa que posee el cuerpo humano. Las causas de los linfocitos bajos pueden ser variadas y entre las principales están las relacionadas con la toma de algunos fármacos como la carbamazepina. Los linfocitos bajos representan una condición imperceptible a simple vista, ya que no existen síntomas claros asociados y la única forma de detectar esta patología es con un análisis de sangre. Existen algunos indicadores que pueden sugerir una disminución de linfocitos como por ejemplo las infecciones inusuales o el aumento de la frecuencia con la que se adquieren infecciones de tipo viral o infecciones recurrentes.

El nivel de carbamazepina en sangre fue de 12,6 microgramos/ml, por encima de los márgenes terapéuticos.

TC cerebro sin alteraciones significativas.

## DIGNÓSTICO Y DISCUSIÓN

La paciente evolucionó favorablemente, poco a poco fue caminando mejor, la marcha fue más estable y fue mejorando el estado general. La sensación subjetiva de mejoría fue manifestada por la paciente. La neuralgia se exacerbó unos días después de la retirada de la carbamazepina siendo resistente a paracetamol o AINES por lo que se decidió iniciar tratamiento con oxcarbazepina hasta llegar a 600 mg/día.

La oxcarbazepina (11) es un derivado estructural de la carbamazepina (limpia del epóxido tóxico) y es un inductor menos potente de la enzima P450 lo que le confiere un favorable perfil de interacciones y efectos indeseables, reduciendo el impacto sobre las funciones metabólicas del hígado y otros efectos adversos por lo que no requiere tanto control analítico ni hepático al mismo tiempo que “hereda” las propiedades ya acreditadas de su antecesor la carbamazepina. Es un fármaco anticomitial utilizado primariamente en el tratamiento de la epilepsia. Inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje y, en menor grado, los canales de potasio, de modo que su efecto analgésico sería similar al de la carbamazepina. Algunos estudios han informado de una disminución significativa del dolor, la alodinia y mejoramiento de la calidad de vida en pacientes con neuralgia postherpética tratados con 600-900 mg/día de oxcarbazepina, durante 8 semanas. También se ha encontrado evidencia de que provoca resultados favorables para la estabilización del ánimo en el trastorno bipolar. Los efectos adversos más habituales fueron los mareos, la somnolencia y los trastornos gastro-intestinales y las reacciones cutáneas graves son infrecuentes.

La carbamazepina es un fármaco multidisciplinar porque participa de la neurología por su capacidad anticonvulsiva, del dolor por su poder analgésico en las neuralgias y de la psiquiatría por su función estabilizadora del ánimo, en el pasado reciente muy prescrito como coadyuvante en el trastorno bipolar. Es un fármaco al que su grave riesgo de toxicidad no le ha dado el protagonismo que debería, el Síndrome de Stevens-Johnson, la anemia aplásica, trastornos neurológicos como síndrome confusional o la hepatotoxicidad, deberían tener siempre en alerta al médico cuando un paciente lo toma, aunque lleve años en tratamiento con buena tolerancia. En este caso, algunos de los efectos adversos se podrían confundir con las manifestaciones de un episodio

depresivo, máxime cuando la paciente tenía ya antecedentes psiquiátricos: somnolencia y debilidad, astenia, anergia, apatía, hiporexia, tendencia a la clinofilia, inhibición psicomotriz, lenguaje no espontáneo, mutismo progresivo, déficit para dirigir, mantener o focalizar la atención, déficit de concentración, alteración de la memoria. En casos más graves pueden incluso llegar a presentarse alucinaciones visuales y auditivas y agitación psicomotriz.

Retrotrayéndonos a nuestros antepasados médicos que contaban solamente con sus manos, su dedicación y motivación y su conocimiento médico a pie de cama, sin pruebas complementarias ni de imagen, debemos aprender de ellos, recordar los textos, interpretar los datos clínicos, aunque sean dispares, por que aunque un cuadro clínico esté a años luz de otro, en un mismo paciente puede que estén más relacionados de lo que a priori parezca. Este caso clínico es un claro ejemplo.

Tendemos a compartimentar los signos y síntomas clínicos en cajones, compartimentos estancos donde meterlos: tiene un herpes pues se trata, lo psiquiátrico lo trata el psiquiatra, lo neurológico el neurólogo y así sucesivamente.

Los fármacos antiguos como la carbamazepina tenían la gran ventaja de ser muy potentes en cuanto a eficacia clínica pero muy contaminados de efectos adversos, algunos de ellos muy graves como la necrólisis epidérmica tóxica, la anemia aplásica o la toxicidad neurológica. Como se prescribían y los pacientes mejoraban, los tomaban sin volver a consultar y nadie los volvía a modificar, quedando en ocasiones pautados de por vida entendiéndose que no daban problemas de seguridad en el paciente. Pero podía ocurrir que un día por causas desconocidas cambiaba la farmacocinética del fármaco (interacciones farmacológicas, cambios internos, etc.) y aumentan los niveles del fármaco en sangre provocando una intoxicación en el paciente; como los cambios hematológicos y neurológicos son silentes, al principio no se detectan, debutando clínicamente con alteraciones de la marcha inespecíficas que se pueden atribuir a mareo inespecífico o por la edad de la paciente y un herpes zóster que bien se diagnosticó pero se malinterpretó como entidad con autonomía propia y se subió la dosis de carbamazepina aumentando los niveles sanguíneos, la intoxicación por carbamazepina y la clínica, que abigarró y complejizó aún más el cuadro.

En conclusión, aunque la carbamazepina se considera un fármaco relativamente seguro y de amplia utilidad clínica puede causar complicaciones

graves como ocurrió en el caso que presentamos. El reconocimiento precoz de las manifestaciones de estos efectos adversos y su rápido abordaje terapéutico puede salvar la vida de estos pacientes.

**Agradecimientos:** a Beatriz Muñoz Martín, Bibliotecaria Documentalista del Complejo Asistencial de Zamora por su colaboración.

10. Sánchez-Valle ME, Hernández Navarro F. Protocolo diagnóstico de la linfopenia. *Medicine*.2004; 9:1362-1364.
11. Smith PE. Clinical recommendations for oxcarbazepine. *Seizure* 2001; 10:87-91.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo-Villas JM, García Sánchez F, Duarte J, Fisac Martín P. Anemia Aplásica y Carbamazepina. Descripción de un caso. *Farm Hosp* 1998; 22(1):46-48.
2. Levy RH, Kerr BM. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. *J Clin Psychiatry*; 49(suppl):58-61, 1988.
3. Wyllie E, Wyllie R. Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications: the controversy. *Epilepsia* 1991; 32(suppl 5): 74-9.
4. Gram I, Jensen PK. Carbamazepine: toxicity. En: Levy RH, Dreyfuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, eds. *Antiepileptic drugs, third edition*. Nueva York: Raven Press; 1989. p. 555-65.
5. Pisciotta AV. Carbamazepine hematological toxicity in antiepileptic drugs. En: Woodbury DM, Penry JK, Pippenger CE, Nueva York: Raven Press; 1982. p.533-41.
6. Martí J, García Martín C. Anemia aplásica por carbamazepina. *Neurología* 1989; 4:221-2.
7. Hart RG, Easton JD. Carbamazepine and hematological monitoring. *Ann Neurol*. 1982; 11:309-12.
8. Mazaira S. Efectos adversos hematológicos de los psicofármacos. *Vertex* 2008; 19:378-386.
9. Sanjurjo-Golpe E, Nogué-Xarau S. Intoxicaciones por fármacos antiepilépticos. Atención urgente. *JANO*. 2006; 1.592:1.