Intoxicación por carbamazepina con dos dosis de claritromicina: Reporte de un caso

Paula Araya H.¹; Jacobo Cohen V.²; Carlos Silva R.¹; Manuel Fruns Q.¹

Resumen

La interacción entre carbamazepina y claritromicina ha sido recientemente reportada en la literatura. Reportamos el caso de un niño de 8 años, portador de epilepsia, quien presentó una intoxicación por carbamazepina luego de que se agregara claritromicina al tratamiento. Después de la segunda dosis del antibiótico el paciente se mostró somnoliento y con ataxia cerebelosa, demostrándose una importante elevación del nivel plasmático de carbamazepina. El paciente recobró su condición normal rápidamente, luego de que se suspendiera el antibiótico con la concomitante disminución del nivel plasmático del anticonvulsivante. Se discuten las características de esta interacción de fármacos haciendo resaltar las características del metabolismo de los niños que hace especialmente importante esta situación clínica.

(**Palabras clave:** carbamazepina, claritromicina, macrólidos, interacción de drogas, intoxicación por drogas.)

Intoxication by carbamazepin with a two-clarithromycin doses, clinical report

Clarithromycin and carbamazepine interaction has been recently reported in the literature. Here we report an unusual early clinical intoxication when clarithromycin was added to carbamazepine in a 8 year old boy who suffered from epilepsy. There was a high elevation of carbamazepine plasma level associated with somnolence and cerebellar ataxia after the second dose of clarithromycin. The child recovered his normal condition rapidly after the withdrawal of the antibiotic, with normalization of the plasma level of carbamazepine. We discuss the characteristics of the interaction of these two drugs and we stress the special features of the children metabolism that may account for this interaction.

(**Key words:** carbamazepine, clarithromycin, macrolides, drug toxicity, drug interaction.)

La interacción entre carbamazepina y macrólidos, especialmente la eritromicina, ha sido reportada en la literatura. Tanto la carbamazepina como estos antibióticos son metabolizados a nivel hepático por la misma isoenzima del citocromo P450. Cuando ambos medicamentos son administrados concomitantemente existe una interacción inhibitoria que resulta en una elevación del nivel plasmático de carbamazepina. La aparición de nuevos macrólidos como la claritromicina ha motivado la evaluación formal de esta interacción^{1,3}.

La claritromicina es considerada el antibiótico de primera línea en las infecciones por *Mycoplasma* neumonía y es una de las primeras alternativas terapéuticas en las infecciones del tracto respiratorio alto, incluyendo otitis, sinusitis e incluso neumonías extrahospitalarias. Han sido reportados aproximadamente 10 casos en que el uso concomitante de claritromicina y carbamazepina resultó en una elevación del nivel plasmático de carbamazepina con signos clínicos de intoxicación^{2,4}. La mayoría de estos casos eran adultos y la intoxicación clínica apareció tardíamente.

Presentamos un niño con una clara intoxicación por carbamazepina inusualmente precoz luego de que recibiera la segunda dosis de claritromicina indicada por una infección del tracto

1. Servicio de Neurología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre.

2. Servicio de Infectología, Hospital Luis Calvo Mackenna.

respiratorio. Dada la prevalencia de epilepsia en la infancia y la frecuente prescripción de claritromicina en esta edad, es posible esperar un aumento en la incidencia de la interacción entre carbamazepina y claritromicina. En Chile no conocemos reportes de esta interacción.

Caso clínico

Se presenta un niño de ocho años portador desde los 4 años de una epilepsia occipital benigna, quien es referido por un cuadro clínico caracterizado por tos, otalgia izquierda, y fiebre de hasta 38,5° C. El examen físico general mostraba signología compatible con neumopatía basal derecha y enrojecimiento del tímpano izquierdo. El recuento de glóbulos blancos alcanzaba los 5 000/mm, con discreta desviación a izquierda y una velocidad de sedimentación de 15 mm. La radiografía de tórax reveló una neumonía basal derecha y el estudio con IgG para *Mycoplasma pneumoniae* fue positivo. Se le indicó claritromicina, 250 mg cada 12 horas como terapia única. El paciente recibía, desde el diagnóstico de la epilepsia, carbamazepina como monoterapia desde hacía aproximadamente dos años en dosis de 300 mg cada 8 horas (30 mg/kg). Su control anual de nivel plasmático, realizado un mes antes del cuadro clínico actual, era de 10 µg/ml (8 a 12 µg/ml como rango terapéutico). Luego de 22 horas de iniciado el tratamiento y después de la segunda dosis de claritromicina, el paciente estaba somnoliento, disártrico, con diplopia, nistagmus y clara ataxia. En este momento se realizó un nivel plasmático del anticonvulsivante resultando 28 µg/ml. Doce horas después de haber suspendido la terapia antibiótica y habiendo interrumpido una dosis de carbamazepina, el nivel plasmático había disminuido a 10 µg/ml y se mantuvo en este rango luego de reiniciada la terapia anticonvulsivante (tabla).

El paciente se encontraba alerta, sin ataxia y sin disyunción óculo motora. Una semana después se encon-

traba afebril, la radiografía de tórax demostraba regresión de la neumonía y su nivel plasmático de carbamazepina permanecía estable.

Comentario

La elevada prevalencia de epilepsia durante la infancia¹¹ determina la frecuente prescripción de carbamazepina en esta etapa de la vida. Por otra parte la claritromicina se ha convertido en un antibiótico de uso frecuente en las infecciones del tracto respiratorio alto y en neumopatías, haciendo posible el uso concomitante de estos dos fármacos.

La interacción entre carbamazepina y macrólidos está bien descrita para la eritromicina y se explica porque es la misma isoenzima del citocromo P450 quien metaboliza ambos tipos de fármacos. La claritromicina es metabolizada específicamente por la isoenzima CYP3A4, al igual que la carbamazepina². La presencia de ambas drogas determina un bloqueo de la transformación habitual de carbamazepina en su metabolito carbamazepina 10, 11 epóxido, induciendo así una elevación de la razón carbamazepina/carbamazepina epóxido¹⁻³. La elevación en esta razón resulta en una elevación del nivel plasmático de carbamazepina y la concomitante intoxicación clínica.

Nuestro paciente presentó signos de intoxicación por carbamazepina con niveles plasmáticos elevados, luego de la administración de una segunda dosis de 250 mg de claritromicina. Aunque la revisión de la literatura muestra reportes

Tabla

Evolución del nivel plasmático de carbamazepina postintroducción de claritromicina

	Nivel plasmático de carbamazepina (µg/ml)	Dosis de carbamazepina	Síntomas
Basal	10	300 cada 8 horas	(-)
22 h después de iniciada la claritromicina (2 dosis de 250 mg)	28	Sin dosis nocturna	Somnolencia, nistagmus, diplopia, disartria
12 h después de la interrupción de la claritromicina	10	300 mg cada 8 horas	(-)
24 h después de la interrupción de claritromicina	10	300 mg cada 8 horas	(-)

de intoxicación clínica por el anticonvulsivante aun reduciendo la dosis de este mientras se administra la claritromicina^{2, 4}, no encontramos ningún reporte en que esto ocurriera tan precozmente. Debe tenerse en cuenta que todos estos reportes correspondían a la vida adulta.

Las dosis de carbamazepina indicadas en pediatría son significativamente mayores que en la vida adulta por las características del metabolismo hepático de los niños^{8, 11}; altas dosis de carbamazepina son rápidamente transformadas en su metabolito epóxido^{5-8, 10} manteniendo la razón carbamazepina/carbamazepina epóxido en niveles terapéuticos. Este hecho puede explicar que cuando se encuentra bloqueada la isoenzima CYP3A4 el valor de la razón se eleve rápidamente, pudiendo resultar en una intoxicación clínica, pues el numerador tiene inicialmente un valor alto.

El otro hecho que nos parece destacable es la rapidez de la recuperación clínica y de laboratorio con respecto de la carbamazepina luego de la suspensión de la claritromicina. Este fenómeno puede explicarse porque en la infancia la depuración de carbamazepina es mucho mayor que en la vida adulta^{8, 11} lo que resulta en un rápido aclaramiento del fármaco luego de reemplazado su normal metabolismo.

Nos parece que considerando las características del metabolismo de la carbamazepina, el uso concomitante con claritromicina debe ser evitado. Otros macrólidos como la azitromicina podrían ser una mejor alternativa, aunque la literatura no es categórica a este respecto⁹. Recientemente se ha introducido la oxcarbamazepina, anticonvulsivante que no es metabolizado

a nivel del citocromo P450 y que por lo tanto no interactúa con los macrólidos y pudiera ser este otro argumento para su utilización en la vida pediátrica.

Referencias

1. Levy RH: Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl.5): 8-13.
2. O'Connor NK, Fris J: Clarithromycin-carbamazepine interaction in a clinical setting. *J Am Fam Pract* 1994; 7: 489-492.
3. Von Rosensteel NA, Adam D: Macrolide antibacterials. *Drug Interactions of clinical significance. Drug Safety* 1995; 13: 105-122.
4. Albani F, Riva R, Baruzzi A: Clarithromycin-carbamazepine interaction: A case report. *Epilepsia* 1993; 34: 161-162.
5. Bourgeois BDF, Wad N: Carbamazepine-10, 11-diol steady-state serum levels and renal excretion during carbamazepine therapy in adults and children. *Ther Drug Monit* 1984; 6: 259-265.
6. Altafullah J, Talwar D, Loewenson R, Olson K, Lockman LA: Factors influencing serum levels of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in children. *Epilepsy Res* 1989; 4: 72-80.
7. Schoeman JF, Elyas AA, Brett EM, Lascelles PT: Altered ratio of carbamazepine-10, 11-epoxide/carbamazepine in plasma of children: evidence of anticonvulsant drug interaction. *Med Child Neurol* 1984; 26: 749-755.
8. Levy RH, Kerr UB: Clinical Pharmacokinetics of carbamazepine. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Suppl.1): 58-61.
9. Rapeport WG, Dewland PM, Muirhead DC, Foster PL: Lack of interaction between azithromycin and carbamazepine. In *Proceedings of the British Pharmacological Society*, London, 1991.
10. Liu H, Delgado MR: Influence of sex, age, weight and carbamazepine dose in epileptic children. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 469-476.