

Determinación químico-analítica de Carbamazepina en un servicio antitóxico. Presentación de caso

*Chemical-analytic determination of Carbamazepine in antitoxic service.
Presentation of case*

*Ing. Dayana Marín-Sánchez^I, Lic. Liliana Pérez-Jackson^I, Lic. Jorge de la Vega-Acosta^I,
Lic. José C. Rodríguez-Tito^{II}, Ing. Neyda Pérez-Garrido^I, Ing. Dagmara Ferrer-Salas^I*

*dayana@toximed.scu.sld.cu, elizet.jackson@medired.scu.sld.cu, delavega@toximed.scu.sld.cu,
jcarlos@agr.uo.edu.cu, neyda@toximed.scu.sld.cu, dagmara@toximed.scu.sld.cu*

^ICentro de Toxicología y Biomedicina, Santiago de Cuba, Cuba; ^{II}Departamento de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba

Recibido: 12 de octubre de 2014

Aprobado: 9 de enero de 2015

Resumen

Los fármacos de estrecho margen terapéutico, como la carbamazepina, constituyen uno de los principales agentes químicos causantes de intoxicaciones exógenas de tipo involuntaria. El presente caso clínico describe a un paciente de sexo masculino, de 7 años, que presentó nistagmo, convulsiones, hipotensión, hipotermia y coma. En el momento de la admisión en la unidad hospitalaria se consideró la práctica del análisis químico-analítico-toxicológico para el esclarecimiento del agente causal. La determinación se realizó utilizando cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa en los extractos ácidos y básicos de la orina. Los resultados arrojaron como agente causal de la intoxicación a la carbamazepina, que correspondió con los signos y síntomas clínicos experimentados por el paciente. El mismo recibió tratamiento con medidas generales de sostén, tras lo que reportó una evolución clínica favorable.

Palabras clave: carbamazepina, intoxicación exógena, CG-EM.

Abstract

The drugs of narrow therapeutic margin constitutes one of the involuntary main causing chemical agents of exogenous intoxications type, one of the most common is the Carbamazepine. The clinical case describes a 7 years old male patient, which presented convulsions, hypotension, hypothermia and coma. At the admission moment in the hospital was considered the practice of the toxicological analytic chemical analysis for the causal agent's determination. The determination was carried out for the method of gas chromatography-mass spectrometry, in acids and basics urine extracts, for the confirmation of the diagnostic hypothesis. The results corroborated Carbamazepine as causal agent of intoxication, corresponding with the signs and clinical symptoms experienced by the patient. It a treatment with general measures of support was applied being reported a satisfactory clinical evolution.

Keywords: carbamazepine, intoxication, GC-MS.

Introducción

En la actualidad, uno de los principales soportes de la Toxicología clínica lo constituye la Química Analítica Toxicológica, la cual tiene como objetivo principal brindar asistencia médica especializada al paciente. En este sentido, los análisis toxicológicos de urgencia, por su alto valor diagnóstico, resultan imprescindibles para los servicios clínicos de atención al paciente intoxicado [1].

El desarrollo científico-técnico alcanzado a nivel mundial facilita al hombre una gran diversidad de productos químicos potencialmente tóxicos, así como el vertiginoso crecimiento de la industria farmacéutica favorece el uso indiscriminado de fármacos en algunos casos sin prescripción facultativa, lo cual explica en parte la implicación que tienen estos productos en la aparición de intoxicaciones [2].

Las intoxicaciones exógenas de tipo agudo más frecuentes en las poblaciones urbanas son las intoxicaciones por medicamentos, dentro de ellas las más peligrosas son las de medicamentos de estrecho margen terapéutico, por la facilidad con que la dosis terapéutica puede pasar a convertirse en dosis letal. Lo anterior depende de factores como la fisiopatología, el metabolismo y la excreción propias de cada paciente [3].

La carbamazepina (CBZ) fue sintetizada a principios de 1950 y desde entonces ha sido considerada como una droga efectiva y bien tolerada para el tratamiento de varios tipos de alteraciones convulsivas, entre las cuales se incluyen crisis generalizadas tónico-clónicas, simples parciales o convulsiones parciales complejas. Se indica también para el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo y otras alteraciones afectivas. Su utilización ha ido en aumento en los últimos años. La mayor disponibilidad determinó un aumento del número de intoxicaciones agudas por este fármaco, de causa accidental o intencional, que la hacen responsable del 30 % de las intoxicaciones por medicamentos [4, 5].

Presentación del caso clínico

Paciente de sexo masculino de 7 años es trasladado al servicio de urgencia de un hospital pediátrico por presentar síntomas de una intoxicación aguda de tipo exógena. El médico refiere que en la anamnesis se aportan antecedentes importantes como: conflictos familiares, madre del paciente con trastornos de tipo psiquiátrico, epiléptica y operada de tumor cerebral. El facultativo a cargo solicita un estudio toxicológico de fármacos por sospecha de intoxicación por carbamazepina, debido a la similitud del

cuadro clínico que presenta el niño con el cuadro clínico producido por este medicamento (convulsiones, hipotermia, ataxia, somnolencia, nistagmo y coma). En el centro hospitalario recibe tratamiento con acetazolamida, vitamina B₆, diazepam y difenhidramina. La sospecha de una posible intoxicación exógena por carbamazepina fue la causal para orientar una determinación analítico-toxicológica.

Materiales y métodos

Solicitud del servicio y entrega de resultados

El caso se informó al servicio de Consultoría Farmacotoxicológica del Centro de Toxicología cinco horas luego de ser admitido el paciente en el hospital pediátrico. Se envió la muestra de orina al Laboratorio de Química Analítica, la cual fue procesada de inmediato. La entrega del resultado se realizó a través de un informe confeccionado en el laboratorio, que recoge los datos del paciente, la sintomatología clínica, la técnica analítica empleada y el resultado obtenido para el diagnóstico de la intoxicación.

Tratamiento de la muestra

La muestra biológica empleada para la determinación del tóxico fue la orina. La misma fue tratada por el método de extracción líquido-líquido. Para garantizar la separación química del tóxico se realizaron dos extracciones con solventes orgánicos a pH básico y ácido. Estos extractos, obtenidos del proceso de tratamiento de la muestra, fueron concentrados y redisueltos en 100µL de metanol.

Técnica analítica para la detección de la sustancia de interés

Las fracciones fueron analizadas con el cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas Shimadzu GCMS-QP5050A. Se utilizó una columna capilar DB-5MS (J&W Scientific, Folsom, CA, USA) con silica fundida. La temperatura fue programada desde 90 °C durante 1 min; de 90 °C a 240 °C a razón de 35 °C min⁻¹; de 240 °C a 290 °C a razón de 8 °C min⁻¹, y hasta 300 °C a razón de 25 °C min⁻¹, donde se mantuvo durante 6 min. El inyector y la interface fueron fijados a 280 °C y 290 °C, respectivamente. Se utilizó helio como gas transportador a un flujo de 1,5 mL min⁻¹. La identificación y confirmación de los picos fue realizada por espectrofotometría de masas utilizando las bases de datos de referencia del Software. GCM Solution para Farmacología: NIST-21; NIST-107 y para Toxicología: PMW TOX.

El aislamiento y posible identificación del medicamento a partir de su análisis en la muestra de orina se llevó a cabo cumpliendo con las normas establecidas y descritas en la literatura para este fin [6].

Resultados y discusión

Los análisis realizados empleando la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas CG/EM en los extractos ácido y básico de la orina, arrojaron presencia de carbamazepina y otras sustancias que fueron administradas al paciente en el momento de su admisión hospitalaria para contrarrestar los síntomas de la intoxicación. La tabla 1 muestra el tiempo de retención y principales iones de espectrometría de masa (m/z) identificados en el análisis cromatográfico realizado en medio ácido, y la figura 1 el cromatograma correspondiente en dicho medio ácido. La tabla 2 muestra el tiempo de retención y principales iones de espectrometría de masa (m/z) identificados en el análisis cromatográfico realizado en medio básico; la figura 2 muestra el cromatograma correspondiente a dicho medio básico.

TABLA 1. TIEMPO DE RETENCIÓN Y PRINCIPALES IONES DE ESPECTROMETRÍA DE MASA (m/z) IDENTIFICADOS EN EL ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO EN MEDIO ÁCIDO

<i>Tiempo de retención (min)</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Principales iones de espectrometría de masa</i>
7,20	Carbamazepina	165 190 193



Figura 1. Cromatograma en medio básico

TABLA 2. TIEMPO DE RETENCIÓN Y PRINCIPALES IONES DE ESPECTROMETRÍA DE MASA (m/z) IDENTIFICADOS EN EL ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO EN MEDIO BÁSICO

<i>Tiempo de retención (min)</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Principales iones de espectrometría de masa</i>
6,55	Hidrocloruro de difenhidramina	44 58 73 165 152
6,55	Dimenhidrinato	44 45 58 73 165 167
7,20	Carbamazepina	165 190 193



Figura 2. Cromatograma en medio ácido

En la literatura que aborda esta temática [7], se han descrito cinco estadios clínicos progresivos en función de la concentración de carbamazepina en sangre (tabla 3), por lo que se infiere que los niveles de carbamazepina en sangre que presentaba el paciente atendiendo a los síntomas experimentados, oscilaban entre los valores de 24-60 mcg/mL.

TABLA 3. ESTADIOS CLÍNICOS PROGRESIVOS ATENDIENDO AL NIVEL DE CONCENTRACIÓN EN SANGRE DE LA CARBAMAZEPINA

Concentración de carbamazepina en sangre	Estadios clínicos progresivos
4-12 µg/mL	Niveles terapéuticos
12-16 µg/mL	Ataxia y nistagmo
16-24 µg/mL	Obnubilación y estupor
24-40 µg/mL	Alternancia entre el coma reactivo, la agitación, alucinaciones, movimientos coreiformes
40-60 µg/mL	Coma reactivo, reflejos presentes o exaltados, midriasis, riesgo de convulsiones y movimientos de descerebración
Más de 60 µg/mL	Coma arrectivo, hipoventilación, posible <i>status</i> epiléptico (poco frecuente) y cardiotoxicidad (más frecuente)

Conclusiones

El agente causal de la intoxicación exógena fue la carbamazepina, diagnóstico que coincidió con los síntomas experimentados por el paciente; de manera analítica no se reportó ningún tipo de interacción con otra sustancia o medicamento que agravara el cuadro clínico. Unido a ello se reportó la presencia de dimenhidrinato en medio ácido, que no fue administrado al paciente en la unidad hospitalaria, ni se reporta su presencia en el hogar, por lo que aludimos la presencia de este medicamento en el cromatograma a su similitud estructural con la difenhidramina y su coincidencia en los tiempos de retención, o sea, el tiempo de aparición del pico cromatográfico correspondiente al medicamento identificado [8]. Le fue aplicado al

paciente tratamiento de sostén para el mantenimiento de signos vitales, y su evolución fue satisfactoria.

Referencias bibliográficas

1. ÁLVAREZ, E.; RODRÍGUEZ, E.; HERNÁNDEZ, T., “Sistemática utilizada en el Centro Nacional de Toxicología”, *Rev. Cubana Med. Milit.*, 2000, 29(1), 36-40.
2. DORADO POMBO, S.; MARTIN FERNÁNDEZ, J.; SABUGAL RODELGO, G.; CABALLERO VALLÉS, P. J., “Epidemiología de la intoxicación aguda: estudio de 613 casos habidos en 1994 en el área sur de la comunidad de Madrid”, *Rev. Clin. Esp.*, 1996, 196(3), 150-156.
3. REPPETO JIMÉNEZ, M., *Toxicología Fundamental*, 2.^a ed., Barcelona, Editorial Científico Médica, 1988.
4. MCNAMARA, J., “Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias”, en GOODMAN, Louis S.; GILMAN, Alfred (ed.), *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 9.^a ed., México, McGraw-Hill Interamericana, 1996, 504-506.
5. SPILLER, H. A.; KRENZELOK, E. P.; COOKSON, E., “Carbamazepine overdose: a prospective study of serum levels and toxicity”, *Clin Toxicol*, 1990, 28(4), 445-458.
6. PFLEGER, K.; MAURER, H. H.; WEBER, A., *Mass Spectral an GC Data of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and Their Metabolites*, 2th ed., Weinheim, Wiley VCH, 1992.
7. SPILLER, H.; ABAT, D., “Management of carbamazepine overdose”, *Pediatr Emerg Care*, 2001, 17(6), 452-6.
8. MOFFATT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B.; GALICHET, L. Y., *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material*, 3th ed., London, Pharmaceutical Press, 2004.