

Intoxicaciones agudas por baclofeno consultadas al Centro Nacional de Toxicología en cinco años

Acute intoxications by baclofen consulted to Toxicology National Center in five years

Sonia Pérez Rodríguez, Gladys González Priedes, Ivonne Rivero Vázquez

Centro Nacional de Toxicología. Marianao. La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: el baclofeno se indica como relajante muscular para el alivio de espasticidad grave y ejerce sus efectos como agonista selectivo del receptor GABA-B. **Objetivo:** caracterizar las intoxicaciones por baclofeno según reportes al Servicio de Información de Urgencia del Cenatox entre 2011 y 2015.

Métodos: se realizó un estudio observacional retrospectivo con un universo de 16 notificaciones, en las que se estudiaron: el centro de salud que asistió al paciente, provincia de procedencia por año de estudio, grupo de edad, sexo, circunstancias del evento, manifestaciones clínicas y severidad de la intoxicación.

Resultados: el año 2014 aportó la mayor cantidad de reportes y los niños las mayores frecuencias absolutas, no hubo diferencias en relación al sexo, aunque entre los hombres predominó la causa accidental y entre las féminas las intencionales suicidas. Todas las notificaciones procedieron de atención secundaria, aunque cinco de los pacientes habían sido previamente asistidos en áreas de salud. Todos los afectados presentaron manifestaciones neurológicas, la mayoría fueron reportados de grave y la mitad de los casos presentaron alteraciones cardiorrespiratorias con inestabilidad hemodinámica que llevó a la asistencia ventilatoria. La recuperación fue completa en todos los pacientes y no se reportaron fallecidos por esta causa durante el período de estudio.

Conclusiones: la sobredosis de baclofeno es más común en niños y cursa con manifestaciones de neurotoxicidad e inestabilidad hemodinámica.

Palabras clave: intoxicaciones agudas; baclofeno; espasticidad; neurotoxicidad.

ABSTRACT

Introduction: Baclofen is indicated as a muscle relaxant for the relief of severe spasticity and exerts its effects as a selective agonist of the GABA-B receptor.

Objective: To characterize baclofen poisonings according to reports to the Cenatox emergency information service between 2011 and 2015.

Methods: A retrospective observational study with a universe of 16 notifications, in which the health center that attended the patient and province of origin was studied by year of study, age group, gender, circumstances, clinical manifestations and severity of intoxication.

Results: The bigger number of reports and the highest absolute frequencies occurred in the year 2014, there were no differences with regard to sex, although among the men, the accidental cause was predominant, and among women the suicides attempts were predominant. All reports came from secondary care, although five of the patients had previously been assisted in health care areas; all affected had neurological manifestations, most were reported as severe and half of the cases presented cardiorespiratory alterations with hemodynamic instability leading to ventilatory assistance. Recovery was complete in all patients and no deaths were reported for this cause during the study period.

Conclusions: Baclofen overdose was more common in children and was characterized by neurotoxicity and hemodynamic instability.

Key words: Acute intoxications; baclofen; spasticity; neurotoxicity.

INTRODUCCIÓN

El baclofeno (ácido butanoico 4-amino-3-(4-clorofenil) es un medicamento que se indica en adultos y niños como relajante del músculo esquelético, para alivio de la espasticidad severa crónica asociada a desórdenes como esclerosis múltiple o daño traumático del cordón espinal y cráneo. Se presenta en tabletas de 10 y 20 mg para administración oral (frasco x 50 tabletas) y en solución inyectable únicamente para uso intratecal.¹ Se expende de forma controlada y por indicación médica especializada.

El mecanismo preciso de acción del baclofeno no es totalmente conocido; es un análogo del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-amino butírico (GABA), y puede ejercer sus efectos como agonista selectivo del subtipo del receptor GABA-B.¹ Es moderadamente lipofílico con un tiempo de vida media de 4,5 - 6,8 horas, un peso molecular de 213 Da y un volumen de distribución de 0,83 - 2,4 L/kg de tipo bicompartimental. La unión a proteínas plasmáticas es de 30 %. Se absorbe rápida y extensamente por todo el tracto gastrointestinal, con variaciones individuales y puede modificarse inversamente con la dosis; los niveles pico en plasma ocurren de 2 a 3 horas postingestión. Tras una dosis oral, una fracción del baclofeno pasa la barrera hematoencefálica. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) son

cerca del 12 % de las alcanzadas en plasma. La semivida de eliminación oscila entre 3 y 4 horas en plasma y entre 1 y 5 horas en LCR, pero en sobredosis este parámetro es superior a 15 horas. Atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la leche materna, con la que es compatible, el 15 % se metaboliza a nivel hepático y se excreta entre el 69 - 85 % sin cambios por orina.^{2,3}

La dosis habitual de baclofeno oscila entre 15 y 80 mg/día; el rango terapéutico se sitúa en niveles plasmáticos entre 80 y 400 ng/mL, pero la determinación cualitativa y cuantitativa de baclofeno no se realiza en laboratorios de Cuba, por lo que, además de la sospecha clínica, otros estudios de exclusión sirven de apoyo al diagnóstico.²

Las manifestaciones clínicas de la sobredosis dependen de la cantidad ingerida y aunque pueden permanecer asintomáticos hasta 1-2 horas después de la ingestión, cursa con signos de neurotoxicidad como hipotonía muscular, hiporreflexia generalizada, coma y convulsiones asociados a trastornos hemodinámicos y depresión respiratoria que ponen en peligro la vida de los intoxicados. El paciente que llega asintomático a los centros asistenciales debe permanecer en observación durante al menos 6 horas.¹

La sobrevida de los intoxicados depende de la rapidez y eficacia en el diagnóstico y tratamiento. La conducta terapéutica³ en casos de sobredosis es sintomática y de apoyo a las funciones vitales, debe darse ventilación mecánica si hay depresión respiratoria y se sugiere indicar aminas si aparecen trastornos hemodinámicos. El lavado gástrico y uso de carbón activado se indican cuando se desconozca la dosis ingerida, en los que hayan ingerido más de 100 mg en la primera hora o en niños que han tomado más de 5 mg/kg. No hay antídoto específico para tratar la intoxicación por baclofeno. Se utiliza diuresis forzada neutra con el objetivo de aumentar la eliminación del tóxico⁴. La hemodiálisis es efectiva para aliviar los síntomas clínicos y acortar el tiempo de recuperación.

La finalidad de este trabajo fue caracterizar las intoxicaciones por baclofeno según reportes al Servicio de Información de Urgencia del Cenatox entre 2011 y 2015.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo sobre las intoxicaciones agudas por baclofeno, atendidas a través del Servicio de Información de Urgencia del Cenatox durante el período 2011-2015. El universo quedó constituido por 16 reportes de intoxicados y las variables estudiadas se operacionalizaron de la siguiente forma: año de reporte, de 2011 a 2015 (ambos incluidos); centro de salud adonde asistieron los pacientes, hospitales: pediátrico, general o clínico-quirúrgico y policlínicos; provincia: La Habana, Artemisa, Mayabeque, Sancti Spíritus, Camagüey, Granma y Holguín (las restantes no reportaron intoxicaciones por esta causa en el período de estudio).

La edad fue otra variable operacionalizada, para la cual se organizaron seis grupos con intervalos de 5 años. Igualmente, el sexo (femenino y masculino) y la circunstancia del evento: accidental o no intencional, suicida o intencional y otros (como error terapéutico y desconocido), junto a las manifestaciones clínicas, clasificadas estas en: digestivas (náuseas y vómitos), neurológicas (ataxia,

hipotonía, somnolencia, estupor, coma, confusión, desorientación, convulsiones, muerte cerebral simulada), cardiovasculares (bradicardia, hipotensión, parada cardiorrespiratoria) y respiratorias (depresión, arritmia).

La gravedad de la intoxicación se clasificó como leve si los pacientes desarrollaron poca o ninguna sintomatología, no se declaró compromiso hemodinámico o de conciencia, ni riesgo de morir, por lo que no requirió ingreso hospitalario. Los síntomas de toxicidad leve incluyen náuseas, letargo, cefalea, confusión, agitación. Se consideró moderado el episodio que por sus características ameritó manejo intrahospitalario, pero en el que no se sospechó un desenlace fatal en las siguientes horas, aunque sin manejo médico sí podía serlo; la toxicidad moderada se expresa con vómitos, hipotonía, hiporreflexia, mioclonía, hipotermia, flaccidez muscular, depresión respiratoria; se consideró grave cuando se comprometió el estado de salud de la persona, y pudo causarle la muerte en las 24 horas posteriores al suceso; la intoxicación grave se acompaña de bradicardia, hipotensión, convulsiones, estatus epiléptico, coma, paro respiratorio, ausencia de reflejos y muerte.

Otras variables estudiadas fueron: el tratamiento previo con baclofeno por indicación médica, la utilización de métodos de depuración renal o extracorpórea y la solicitud de estudios de toxicología analítica al Cenatox. Los resultados se llevaron a tablas para su análisis y presentación.

RESULTADOS

Entre 2011 y 2015 se reportaron al Servicio de Información de Urgencia del Cenatox 16 intoxicaciones por baclofeno (tabla 1), de ellos solo 1 paciente lo tomaba por prescripción facultativa, aproximadamente la mitad de los casos lo ingirieron de forma accidental (56,25 %). El año 2014 aporta la mayor cantidad de reportes con 7 pacientes (43,75 %), 6 de ellos en circunstancias accidentales y 1 por error terapéutico, le continúa en orden de frecuencia el 2011, con 4 pacientes (25 %). En el 2013 no se reportaron enfermos con este tipo de intoxicación aguda.

Tabla 1. Intoxicaciones por baclofeno según año de ocurrencia y circunstancia

Año	Circunstancia			No. de casos	%
	Accidental	Intencional	Otras		
2011	2	2	-	4	25,00
2012	-	2	1	3	18,75
2013	-	-	-	0	0
2014	6	-	1	7	43,75
2015	1	1	-	2	12,50
Total	9 (56,25 %)	5 (31,25 %)	2 (12,50 %)	16	100

Los niños aportaron las mayores frecuencias absolutas (tabla 2) con un total de 9 pacientes (60 %), 8 de ellos en edades entre 2-4 años. En el universo de pacientes no se detectaron diferencias con relación al sexo, pero de 7 intoxicados varones, 6 fueron niños menores de 10 años de edad.

Tabla 2. Intoxicaciones por baclofeno según edad y sexo

Edad	Sexo		Total	%
	Femenino	Masculino		
≥ 10 años	3	6	9	60
11-20 años	1	-	1	6,7
21-30 años	1	1	2	13,3
31-40 años	2	-	2	13,3
41-50 años	-	-	-	-
51-60 años	1	-	1	6,7
Total	8	7	15 (93,75 %)	
Desconocido	1		1	6,25

Con relación al comportamiento del sexo respecto a las circunstancias (tabla 3) se aprecia que entre los hombres predominó la causa accidental con 6 pacientes intoxicados del total de 7, mientras que entre las féminas del total de 8 pacientes, 4 fueron asistidas por intoxicación intencional con fines suicidas. Una paciente se clasificó como error terapéutico, pues se le indicó el baclofeno sin los ajustes de dosis requeridos al tener de base una enfermedad renal crónica (ERC).

Tabla 3. Intoxicaciones por baclofeno según sexo y circunstancia

Sexo	Circunstancia			Total
	Accidental	Intencional	Otras	
Femenino	3	4	1	8
Masculino	6	1	-	7
Total	9	5	1	15
Desconocido	1			1

En cuanto a la provincia de asistencia y hospital de reporte (tabla 4) se aprecia que todas las notificaciones procedieron de atención secundaria, 7 de hospitales pediátricos, 3 de hospitales clínico quirúrgicos y 6 de hospitales generales. Solamente 5 pacientes fueron previamente asistidos en sus áreas de salud y luego remitidos a los hospitales correspondientes. Las provincias que más casos notificaron fueron Camagüey y La Habana.

Tabla 4. Intoxicaciones por baclofeno según provincia de procedencia y centro de salud que asiste

Provincia	Hospital de asistencia			Total	Asistencia previa en policlínico
	Pediátrico	Clínico quirúrgico	General		
Habana	3	2	-	5	1
Mayabeque	-	-	1	1	1
Artemisa	-	-	3	3	1
S. Spíritus	1	-	-	1	-
Camagüey	1	1	2	4	2
Holguín	1	-	-	1	-
Granma	-	-	1	1	-
Total	6	3	7	16	5

Con respecto a las manifestaciones clínicas (tabla 5) todos los casos reportados presentaron manifestaciones neurológicas, la mayoría fueron catalogados de graves y la mitad de los pacientes presentaron alteraciones cardiorrespiratorias con inestabilidad hemodinámica, que llevó a la intubación endotraqueal y ventilación mecánica. En dos casos se planteó muerte encefálica simulada por 48-72 horas. Las orientaciones terapéuticas fueron adecuadas y acorde a la severidad de la intoxicación en todos los pacientes, con recuperación completa. No se reportaron fallecidos por esta causa durante el período de estudio.

Tabla 5. Intoxicaciones por baclofeno según manifestaciones clínicas y severidad de la intoxicación

Manifestaciones clínicas	Severidad de la intoxicación			%
	Leve	Moderada	Grave	
Digestivas	4	1	-	31,25
Neurológicas	-	4	12	100
Cardiovasculares	-	-	7	43,75
Respiratorias	-	-	8	50

Se sugirió realizar diuresis forzada neutra en la mayoría de los pacientes reportados (N= 13; 81,25 %), pero solo se le realizó a algo más de la mitad de ellos (N= 8; 50 %).

Se le realizó depuración extracorpórea a dos pacientes, uno de ellos asistido en Camagüey y el otro en la Habana. Se le realizaron estudios toxicológicos a uno de los pacientes, reportado por un hospital pediátrico de la capital, el cual no fue confirmatorio de baclofeno. No se ha preparado la técnica de identificación ni de cuantificación de este fármaco en el laboratorio de toxicología analítica del Cenatox.

DISCUSIÓN

Una valoración adecuada de la utilidad del baclofeno debe incluir los beneficios a la salud en los enfermos, asociado al conocimiento de las necesidades de ajuste de dosis, reacciones adversas y peligro potencial para los niños expuestos a accidentes en el hogar y para los adultos con conducta suicida.

No se notificaron casos desde la atención primaria, ni de domicilios, a pesar de que 5 pacientes habían sido atendidos previamente en sus áreas de salud. Constituye un problema no resuelto la falta de reportes de casos intoxicados graves desde los policlínicos, aun cuando las medidas terapéuticas inmediatas a pacientes intoxicados agudos, se desconocen por algunos facultativos y las sugerencias médicas que aportan los centros antitóxicos salvan vidas y minimizan complicaciones y secuelas.

Según otros estudios observacionales en pacientes intoxicados,⁵⁻⁷ se describe un predominio de eventos accidentales en niños e intencionales en adolescentes y adultos, resultado similar al detectado en esta investigación.

Las manifestaciones clínicas de neurotoxicidad por baclofeno se han notificado en varias publicaciones de casos clínicos, donde se documenta la asociación de las manifestaciones de sobredosis con niveles plasmáticos altos de baclofeno y trazado electroencefalográfico con descargas periódicas generalizadas de intervalo corto que son comúnmente complejos de ondas agudas, puntas y polipuntas, que se repiten cada 0,5 a 4 segundos, los que evidencian el papel etiológico del baclofeno.^{2,8,9}

Según un reporte de caso del Hospital Universitario San Joan de Alicante, España, un paciente que presentó una recuperación funcional *ad integrum* a pesar de la abolición total de reflejos del tronco encefálico con reversibilidad total de la clínica, tuvo un origen tóxico. Como causa fundamental la sobredosis de baclofeno originó coma profundo, con simulación de una situación de muerte encefálica.¹⁰

Varios reportes de casos documentan la incidencia de coma con fallo respiratorio y cardiocirculatorio en pacientes con sobredosis por baclofeno, lo que obliga al médico de asistencia a mantener estrecha vigilancia sobre el intoxicado.¹¹⁻¹³

Dado que los niveles apropiados en pacientes con ERC no se conocen,¹⁴ la administración de baclofeno a pacientes con esta enfermedad de base puede desencadenar un cuadro de neurotoxicidad, por lo que su uso debe evitarse por el riesgo de intoxicación, aun con dosis bajas. Aunque la recuperación del nivel de conciencia es más tardía que la normalización de los niveles plasmáticos, el tratamiento con hemodiálisis (HD) acorta significativamente el período de recuperación.¹⁵⁻¹⁸ De manera que el monitoreo de las concentraciones de baclofeno en plasma son efectivas para seguimiento de los pacientes graves.¹⁹ En la encefalopatía por baclofeno la HD es eficaz; tras 4 horas se elimina más del 79 % del baclofeno plasmático, y la vida media se acorta de 15,5 a 2,06 horas. Por este motivo, el tiempo de recuperación del nivel de conciencia tras la supresión del fármaco es menor en los casos tratados con depuración extracorpórea que en los que solamente reciben medidas de soporte.² Estos hallazgos sugieren que el uso de baclofeno en pacientes con ERC terminal aporta más riesgos que beneficios y por tanto su uso no es recomendable en este contexto clínico, incluso a dosis inferiores a 5 mg como dosis total.⁸ Otros autores recomiendan disminuir la dosis por su efecto acumulativo en pacientes con ERC.^{3,18}

Se concluye que la sobredosis de baclofeno no se reporta desde la atención primaria de salud, fue más común en niños que lo ingieren accidentalmente y cursa con manifestaciones de neurotoxicidad e inestabilidad hemodinámica en la mayoría de los casos reportados.

Se recomienda ajustar dosis en pacientes con ERC, así como realizar hemodiálisis en los pacientes intoxicados graves por cuanto acorta el tiempo de recuperación. Se debe incentivar el reporte y solicitud de interconsulta al Cenatox para los casos de pacientes intoxicados por baclofeno.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar-Landa M, Ramírez-Rosillo FJ, Remolina-Schlig M, Castorena Arellano G, García-Ramos G. Intoxicación por Baclofen. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Médica Sur*. 2003;10(3):129-31.
2. García-Martín F, Sánchez-Ferro A, Saiz-Díaz RA, Ruiz-Morales J. Encefalopatía por baclofeno en la insuficiencia renal avanzada. *Nefrología*. 2012;3(6):81-5.
3. Aréchiga Ornelas G, Leñero Ochoa G, Mercado García RS, Ortega Verdín VN, Hernández Quintana AP, Galindo Hueso GL. Baclofeno en el tratamiento del hipo intratable. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Anestesia en México*. 2009;21(1):59-64.
4. Rojas TDC, Vicuña N, Marín CR. Actividad del Flumazenil sobre el efecto depresor del Baclofén. *Rev Inst Nac Hig*. 2009;40(1):7-12.
5. Lorenzo Alvarez V. Comportamiento de las intoxicaciones agudas en el municipio Playa, Ciudad de La Habana, durante el quinquenio 2004-2008 [tesis]. La Habana: CENATOX; 2009.
6. Oduardo Lorenzo M, Mederos Gómez A, González Medina BT, Pérez Rodríguez S, Díaz Rodríguez D. Caracterización de los pacientes con intoxicaciones agudas por medicamentos consultadas en el Centro Nacional de Toxicología. *Revista Cubana de Toxicología [Internet]*. 2012 [citado 12 ene 2016];1(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/anu/vol_1_1_12/tox06111.htm
7. Oliva Armas D, Leiva Acebey L. Comportamiento de los pacientes con intoxicaciones agudas de la provincia de Villa Clara. *Revista Cubana de Toxicología [Internet]*. 2012 [citado 12 ene 2016];1(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/anu/vol_1_1_12/tox07111.htm/
8. Quintana LF, Lladó A, Butjosa M, Santamaría J, Torras A, Poch E. Encefalopatía asociada a baclofeno como tratamiento del hipo refractario en un paciente en hemodiálisis. *Nefrología*. 2006;26(4):486-8 .
9. Bor C, Karaca I, Karakoç O, Çankayalı I, Demira K, Uyar M. Baklofen entoksikasyonu. *J Turk Soc Intens Care*. 2015;13(3):135-8.
10. Salas de Zayas R, San José Pacheco F, Dolera Moreno C, Peiro LZ. Muerte encefálica aparente tras sobredosis de baclofen. *Medicina Intensiva*. 2010;34(5):359.

11. Bor C, Karaca, Karakoç Ö, Çankayal, Demirağ K, Uyar M. Baclofen Intoxication. J Turk Soc Intens Care 2015;13:135-8.
12. Wall G, Wasiak A, Hicklin GA. An Initially Unsuspected Case of Baclofen Overdose.. Am J Crit Care. 2006 nov [cited 2016 Jan 12];15(6):611-3. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/15/6/611.full.pdf+html>
13. Montes MI, Hernández Ortiz OH, Guerra Palacio A. Patrón electroencefalográfico brote-supresión en intoxicación por baclofeno. Med. Intensiva dic. 2011;35(9):[aprox. 5 p.].
14. Pantoja JI, Pantoja JA. Toxicidad del Baclofen en paciente con Insuficiencia Renal Crónica Estadio V en hemodiálisis: Reporte de un caso. Revista Asocolnef. oct-dic 2009 [citado 12 ene 2016];1(4):35-7. Disponible en: https://issuu.com/mutupac/docs/revista_asocolnef_oct_-_dic_2009/36
15. Brvar M, Vrtovec M, Kovač D, Kozelj G, Pezdir T, Bunc M. Haemodialysis clearance of baclofeno. Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63(12):1143-6.
16. Meulendijks D, Khan S, Koks C, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen. JH. Baclofen overdose treated with continuous venovenous hemofiltration. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(3):357-61.
17. Wu VC, Lin SL, Lin SM, Fang CC. Case report: treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2005;20(2):441-3.
18. Justo Ávila P, Fernández-Antuña L, Compte-Jove MT, Gállego Gil C. Neurotoxicidad por baclofeno en paciente con insuficiencia renal crónica terminal. Nefrología. 2014;34(4):536-8.

Recibido: 14 de abril de 2017.

Aprobado: 14 de junio de 2017.

Sonia Pérez Rodríguez. Centro Nacional de Toxicología. Centro Nacional de Toxicología. Calle 114 y Ave 31. Marianao. La Habana. Cuba. Correo electrónico: soniapr@infomed.sld.cu