

## Golpe de calor en un niño en tratamiento con metilfenidato y topiramato

M.T. Leonardo-Cabello<sup>1</sup>, A. Jordá-Lope<sup>1</sup>, R. Echeverría-San Sebastián<sup>2</sup>, P. García-Bada<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Comarcal de Laredo. Laredo (Cantabria)

### Resumen

Entre las entidades patológicas relacionadas con el calor, el denominado «golpe de calor», tanto clásico como relacionado con el ejercicio, es el más grave, y representa una amenaza para la vida del paciente. Esta entidad se define como una elevación de la temperatura corporal central mayor de 40 °C acompañada de signos de disfunción neurológica (confusión, ataxia, disminución del nivel de conciencia, convulsiones o coma). Las complicaciones pueden ser graves, e incluyen las siguientes: fallo renal agudo, el fallo hepático, rhabdomiolisis, colapso cardiovascular, alteraciones hidroelectrolíticas, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico. El golpe de calor se produce cuando los mecanismos de adaptación de la pérdida de calor se ven abrumados, lo que provoca un desequilibrio entre la producción y la pérdida de calor. Además, existen factores intrínsecos (edad, sexo, enfermedad crónica, medicación, deshidratación, obesidad...) y extrínsecos (temperatura y humedad ambiental, ejercicio físico...) que pueden contribuir al desarrollo de un golpe de calor. El tratamiento se basa en el enfriamiento inmediato, el soporte de la función sistémica y la prevención de las complicaciones. El pronóstico depende de la severidad de la afectación del sistema nervioso central, así como de la intensidad y la duración de la hipertermia.

Presentamos el caso de un varón de 13 años en tratamiento con topiramato y metilfenidato, que sufrió un golpe de calor mientras realizaba ejercicio en un ambiente caluroso, y describimos la sintomatología que compone esta entidad.

**Palabras clave:** Golpe de calor, hipertermia, enfriamiento, rhabdomiolisis.

Fecha de recepción: 22/03/13. Fecha de aceptación: 10/05/13.

**Correspondencia:** M.T. Leonardo Cabello. Servicio de Pediatría. Hospital Comarcal de Laredo. Avda. de los Derechos Humanos, s/n. 39770 Laredo (Cantabria). Correspondencia: maitleonardo@hotmail.com

**Cómo citar este artículo:** Leonardo-Cabello MT, Jordá-Lope A, Echeverría-San Sebastián R, García-Bada P. Golpe de calor en un niño en tratamiento con metilfenidato y topiramato. Acta Pediatr Esp. 2014; 72(3): e111-e119.

## Abstract

*Title:* Heat stroke in children treated with methylphenidate and topiramate

Among the pathologies related to heat, called heat stroke both classic heat stroke and exertional heat stroke, is the most serious, represented a threat to the patient's life. This entity is defined as an elevation in core body temperature over 40 °C and central nervous system dysfunction (confusion, ataxia, seizures or coma). Complications could be severe, including acute renal failure, liver failure, rhabdomyolysis, cardiovascular collapse, electrolyte disturbances, thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation and multiorgan failure. Heat stroke happens when heat loss mechanisms are overwhelmed and an imbalance between production and heat loss occurs. There are also intrinsic factors (age, sex, chronic illness, drugs, volumen depletion, obesity...) and extrinsic (temperature and humidity, physical effort...) that may contribute to the development of heat stroke. The treatment is based on immediate cooling, support of organ-system function and prevention of systemic complications. Prognosis depends on severity of insult to the central nervous system and the intensity and duration of hyperthermia. Heat stroke is a preventable illness, and thorough knowledge of the disorder can help to reduce mortality and morbidity.

We report a 13-year-old boy who is being treated with topiramate and methylphenidate and he suffer a heat stroke while he is doing physical effort in a hot environment and we describe the symptoms that make up this entity.

**Keywords:** Heat stroke, hyperthermia, cooling, rhabdomyolysis.

## Introducción

Entre las entidades patológicas relacionadas con el calor, el denominado «golpe de calor» (GC), tanto clásico como relacionado con el ejercicio, es el más grave, y representa una amenaza para la vida del paciente<sup>1</sup>.

Esta entidad se define como una elevación de la temperatura corporal central mayor de 40 °C, acompañada de signos de disfunción neurológica (confusión, ataxia, convulsiones o coma). Las complicaciones pueden ser graves, y entre ellas se incluyen las siguientes: fallo renal agudo, fallo hepático, rabdomiolisis, colapso cardiovascular, alteraciones hidroelectrolíticas, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico<sup>2</sup>.

La aclimatación al calor se produce con el tiempo mediante respuestas fisiológicas, como la retención de sal y la secreción de fluidos a través de la sudoración. El GC se produce cuando estos mecanismos de adaptación de la pérdida de calor se ven abrumados; el riesgo es mayor durante los primeros días de olas de calor, cuando la aclimatación no es todavía eficiente<sup>3</sup>.

Existen factores intrínsecos (edad, sexo, enfermedad crónica, medicación, deshidratación, obesidad...) y extrínsecos (temperatura y humedad ambiental, ejercicio físico...) que pueden contribuir al desarrollo de un GC<sup>1,2,4,5</sup>.

La progresión desde el estrés por calor hasta un GC se produce como resultado de un fallo del sistema de termorregulación acompañado de una respuesta aguda exagerada y, posiblemente, todo ello se acompaña de una alteración en la producción de proteínas de *shock* por calor<sup>6</sup>. El polimorfismo genético podría determinar la susceptibilidad al calor. Los genes involucrados regulan la actividad de citoquinas, proteínas de la coagulación y muchas proteínas involucradas en la adaptación al calor<sup>7</sup>.

El tratamiento del GC se basa en el enfriamiento inmediato, el soporte de la función sistémica y la prevención de las complicaciones. El pronóstico depende de la severidad de la afectación del sistema nervioso central, así como de la intensidad y la duración de la hipertermia<sup>6</sup>.

El GC, tanto clásico como el relacionado con el ejercicio, es una patología evitable en la mayoría de los casos, por lo que su prevención es fundamental. La Academia Americana de Pediatría ha publicado algunas recomendaciones para la prevención del GC en niños y adolescentes<sup>8</sup>. A continuación, presentamos el caso de un varón de 13 años de edad en tratamiento con topiramato y metilfenidato, que sufrió un golpe de calor mientras realizaba ejercicio en un ambiente caluroso, y describimos la sintomatología que compone esta entidad.

### **Caso clínico**

Varón de 13 años, que presentó cansancio y calor intenso mientras realizaba una excursión de montaña un día de verano 3 horas después de iniciar el ejercicio. Poco después asoció un cuadro de desorientación y disminución del nivel de conciencia con hipotonía, por lo que sus acompañantes llamaron al servicio de emergencias; fue evacuado del lugar donde se encontraba por los bomberos y trasladado hasta nuestro hospital en ambulancia. Ante la sospecha de un GC, se iniciaron medidas físicas de enfriamiento durante el traslado al hospital mediante bolsas de agua fría sobre la superficie corporal.

Entre los antecedentes personales del paciente, cabe citar que fue adoptado a los 19 meses de edad; se desconocen los antecedentes familiares y personales previos a la adopción. Actualmente realiza un seguimiento en el servicio de psiquiatría infantil debido a un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), tratado con metilfenidato desde los 5 años. En los últimos 7 meses inició tratamiento con topiramato por presentar conductas agresivas y un difícil control de impulsos a raíz del fallecimiento paterno.

A su llegada al servicio de urgencias presentaba las siguientes constates: frecuencia cardiaca de 126 lpm, frecuencia respiratoria de 28 rpm, presión arterial de 120/46 mmHg, SatO<sub>2</sub> del 98% y temperatura axilar de 38,8 °C. Presentaba desorientación con tendencia al sueño, así como signos de deshidratación (labios secos y mucosa oral pastosa). Se intensificaron las medidas de enfriamiento mediante bolsas de hielo, compresas húmedas sobre la superficie corporal y aire frío, con lo que se consiguió normalizar la

temperatura corporal en la primera hora. Además, se apreció una mejoría desde el punto de vista neurológico, permaneciendo el paciente consciente y orientado, aunque con amnesia del episodio.

En la analítica realizada al ingreso se observaba un fallo renal leve, con cifras de urea de 54 mg/dL y creatinina de 1,33 mg/dL, que se normalizaron tras iniciar un aporte de líquidos i.v. Además, se apreciaba ya un aumento de la cifra de creatinquinasa de 2.100 U/L, que en los controles posteriores siguió aumentado hasta una cifra máxima de 6.298 U/L (a las 48 h), clínicamente manifestada como dolor a la palpación de masas musculares, sobre todo en las extremidades inferiores.

También presentó una leucocitosis con neutrofilia (19.600 leucocitos con 80% de neutrófilos) en el primer control analítico, con normalización en los siguientes controles.

Desde el punto de vista cardiológico, presentaba taquicardia inicial coincidiendo con la fiebre y la deshidratación. En el electrocardiograma (ECG) presentaba un alargamiento de la duración del segmento QT de 0,48 segundos (figura 1). A las 8 horas del ingreso se constató una bradicardia sinusal con frecuencia de 45 lpm (figura 2), sin alteraciones en el electrocardiograma, con normalización del segmento QT (<0,44 seg) y sin ninguna repercusión hemodinámica. De forma espontánea, estos parámetros se normalizaron en 12 horas, presentando a partir de ese momento unas frecuencias cardíacas entre 60 y 80 lpm, con una duración del QT <0,40 segundos.

El paciente presentó varios vómitos durante las primeras 12 horas, por lo que se mantuvo a dieta absoluta, con buena tolerancia posteriormente. Se realizaron controles de la función hepática, entre los que destacaba un descenso inicial de la cifra de actividad de protrombina del 68%, que se corrigió de manera espontánea sin necesidad de tratamiento. A las 24 horas se constató un aumento de las cifras de función hepática, con valores máximos a las 72 horas (GOT 82 U/L, GPT 218 U/L, LDH 869 U/L) y un descenso progresivo en los días posteriores (figuras 3 y 4).

## Discusión

El GC es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica, aunque los niños menores de 15 años, junto con los ancianos, se consideran grupos de riesgo para sufrir un GC. Existen algunas series de casos reportados en la literatura en relación con el GC en niños abandonados en el interior de vehículos<sup>9,10</sup>.

Existen 2 tipos de GC: el clásico y el relacionado con el ejercicio. El caso que presentamos tiene características mixtas, pues se trata de un paciente joven que estaba realizando ejercicio físico de moderada intensidad en un día caluroso con elevada humedad ambiental, que además tomaba de forma crónica medicación que ha podido contribuir al desarrollo del GC.

Respecto al tratamiento que estaba tomando el paciente, se sabe que el topiramato tiene como efecto adverso la producción de anhidrosis e hipertermia, tal como se ha descrito en diferentes estudios publicados<sup>11-13</sup>. El topiramato es un fármaco antiepiléptico que desarrolla su actividad a través del bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, potencia la transmisión mediada por el ácido gamaaminobutírico y antagoniza la transmisión mediante el glutamato. Aunque sin utilidad en su actividad farmacológica, el topiramato también inhibe la anhidrasa carbónica. La anhidrosis se debe a una

disfunción autónoma del sistema nervioso colinérgico simpático de las glándulas sudoríparas a través de su acción inhibitoria de las isoenzimas II y IV de la anhidrasa carbónica<sup>14</sup>.

En numerosos estudios<sup>11-13</sup> se ha referido la anhidrosis y la hipertermia como efectos secundarios del tratamiento con topiramato; sin embargo, tras realizar una búsqueda exhaustiva, tan sólo hemos hallado 2 artículos en que se describan casos de GC en pacientes tratados con topiramato<sup>14,15</sup>. En ellos se expone la teoría de que el topiramato, a temperaturas elevadas y en pacientes susceptibles, produciría trastornos en la termorregulación al interferir en el funcionamiento de las glándulas sudoríparas con el fallo del mecanismo de termorregulación de la pérdida de calor mediante evaporación, lo que conlleva el desarrollo del GC<sup>14</sup>.

Además, la coadministración de otro fármaco psicoestimulante, como el metilfenidato, parece que ha podido contribuir al desarrollo del GC, ya que se han involucrado otros fármacos y drogas en casos de GC, como benzodiazepinas, anfetaminas, antihistamínicos y cocaína<sup>4,16</sup>.

El daño renal puede afectar al parénquima o a los túbulos renales. El origen del fallo renal es multifactorial, incluyendo diferentes causas, como la lesión térmica directa, la insuficiencia renal aguda prerrenal por hipovolemia y la hipoperfusión<sup>7</sup>. Los factores que la favorecen son la presencia de rhabdomiolisis, el aumento de la producción de citoquinas, el daño de la célula endotelial, la hipocaliemia, la deshidratación, la liberación de endotoxinas a la circulación sistémica y el desarrollo de coagulación intravascular diseminada<sup>17</sup>. En este caso, la insuficiencia renal fue leve, debida a la deshidratación inicial, y se corrigió de forma rápida tras la administración de sueroterapia i.v.

Desde el punto de vista digestivo, el paciente presentó inicialmente varios vómitos pero, tras administrar omeprazol, ondansetrón y seguir un periodo de dieta absoluta de 12 horas, la tolerancia posteriormente fue satisfactoria. Ésta es una complicación frecuentemente descrita en el GC, y se debe habitualmente a la isquemia intestinal por la combinación de la termotoxicidad directa y la relativa hipoperfusión de la mucosa intestinal durante la hipertermia por mecanismo termorregulador<sup>2</sup>.

El paciente presentó inicialmente una leucocitosis con desviación izquierda, con un descenso progresivo posteriormente. El recuento de leucocitos está característicamente elevado en el GC debido a la descarga catecolaminérgica que se produce y a la hemoconcentración<sup>2</sup>.

La diátesis hemorrágica y la anemia son frecuentes, y pueden deberse a varios factores: inactivación directa de las plaquetas y factores de hemostasia por el calor, descenso de la síntesis de factores de coagulación por afectación hepática, alteración de la agregación plaquetaria debido al calor y coagulación intravascular diseminada.

Las manifestaciones cardiacas observadas en este paciente son poco comunes y no se encuentran de manera sistemática en el GC. Presentó inicialmente taquicardia sinusal con un segmento QT alargado para su edad, coincidiendo con la hipertermia y la deshidratación; tras instaurar tratamiento de rehidratación y enfriamiento presentó frecuencia cardiaca normal para su edad, pero en las horas posteriores se apreció una bradicardia sinusal a 40-45 lpm con un segmento PR en el límite de la normalidad (0,18-0,20 seg) y un segmento QT normal. No presentó ninguna repercusión clínica y ambas

manifestaciones se resolvieron en las siguientes horas de forma espontánea. En la bibliografía se describe que en un GC todos los componentes del ECG pueden estar alterados: alteraciones del ritmo (taquicardia sinusal, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular), defectos de la conducción (p. ej., bloqueos de rama derecha), retraso en la conducción ventricular, intervalo QT largo y cambios inespecíficos del segmento ST<sup>7</sup>.

El daño hepático es frecuente, secundario a una lesión térmica directa, a la hipoxia y, posteriormente, a la redistribución de la circulación esplácnica. En este sentido, el parámetro observado con mayor frecuencia es el aumento moderado de enzimas hepáticas (AST, ALT), GGT, LDH y bilirrubina total, que suelen alcanzar el máximo valor al tercer día tras la lesión<sup>1</sup>, tal como ocurrió en este caso.

Nos parece importante insistir en que –tanto en este caso como en otros publicados en la literatura médica<sup>4,18</sup>– la afectación hepática no aparece en el momento inicial, sino que la elevación de las enzimas hepáticas se produce de forma más tardía, a las 24-48 horas de la lesión, y éste es un dato que debe conocerse para realizar controles seriados a estos pacientes, a pesar de su normalidad en el momento del ingreso, ya que existen casos publicados que describen una normalidad de las pruebas hepáticas al ingreso de los pacientes y la producción de un fallo hepático agudo fulminante 48 horas más tarde<sup>19</sup>.

El paciente se recuperó desde el punto de vista neurológico en las primeras horas tras su ingreso. La recuperación de la función del sistema nervioso central durante el enfriamiento se considera un signo de buen pronóstico, y es lo que cabría esperar en la mayoría de pacientes cuando reciben pronto el tratamiento<sup>20</sup>.

Existen en la literatura diferentes artículos que argumentan la posible relación entre el GC, la rabdomiolisis por esfuerzo y la hipertermia maligna<sup>21-23</sup>. Todos ellos son síndromes complejos con una fisiopatología similar, en la que existe un estado hipermetabólico con alta demanda de ATP, y la vía final común para todos los casos es la rabdomiolisis, por la destrucción de las células musculares como consecuencia de una lesión directa o indirecta. Estas similitudes han planteado la posibilidad de que son síndromes relacionados desencadenados por mecanismos diferentes<sup>23</sup>.

## Conclusiones

El GC es una enfermedad potencialmente evitable y es función de las autoridades sanitarias realizar campañas de educación y prevención a la población general.

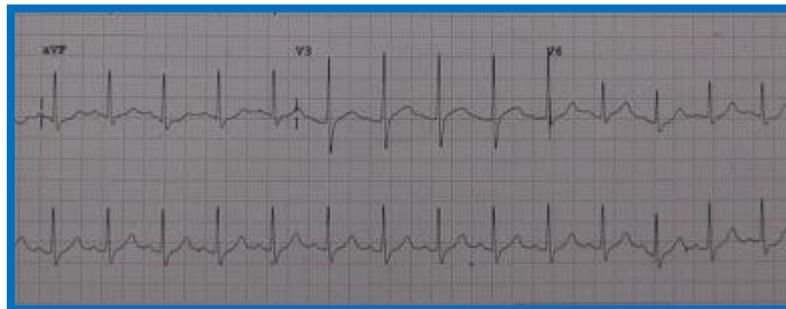
Además, los pediatras somos los encargados de la salud de una población con mayor riesgo de sufrir un GC y, por tanto, debemos alertar de ello tanto a los padres como a los pacientes, haciendo mayor hincapié en los casos que asocien más de un factor de riesgo intrínseco que pueda contribuir al desarrollo de un GC.

Este paciente, al igual que otros que reciben tratamiento con topiramato, deben ser alertados del riesgo que puede suponer exponerse a altas temperaturas, y extremar las medidas de prevención en ambientes calurosos asegurando una buena hidratación, ya que en estas circunstancias ambientales se muestran particularmente vulnerables.

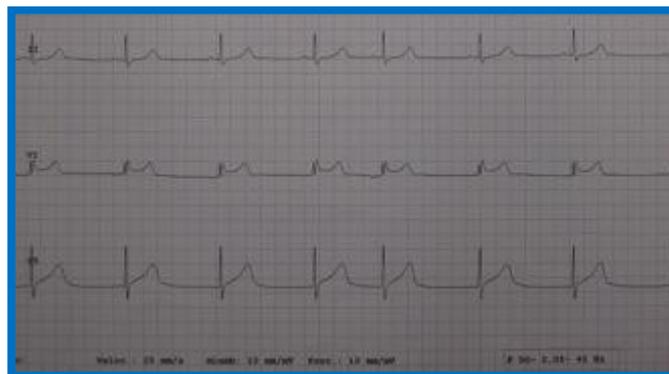
## Bibliografía

1. Contreras E, Avaria MA. Golpe de calor. *Rev Ped Elec [revista electrónica]*. 2005; 2 [consultado el 10 de septiembre de 2012].
2. Piñeiro Sande N, Martínez Melgar JL, Alemparte Pardevila E, Rodríguez García JC. Golpe de calor. *Emergencias*. 2004; 16: 116-125.
3. Glazer JL. Management of heatstroke and heat exhaustion. *Am Fam Physician*. 2005; 71(11): 2.133-2.140.
4. Wagner C, Boyd K. Pediatric heatstroke. *Air Med J*. 2008; 27(3): 118-122.
5. Adams T, Stacey E, Stacey S, Martin D. Exertional heat stroke. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2012; 73(2): 72-78.
6. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002; 346(25): 1.978-1.988.
7. Lin YF, Wang JY, Chou TC, Lin SH. Vasoactive mediators and renal haemodynamics in exertional heat stroke complicated by acute renal failure. *QJM*. 2003; 96(3): 193-201.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Sports Medicine and Fitness. Climatic heat stress and the exercising child and adolescent. *Pediatrics*. 2000; 106(1): 158-159.
9. Prevention CfDCa. Injures and death among children left unattended in or around motor vehicles. *MMWR*. 2002; 51(26): 545-546.
10. McLaren C, Null J, Quinn J. Heat stress from enclosed vehicles: moderate ambient temperatures cause significant temperature rise in enclosed vehicles. *Pediatrics*. 2005; 116(1): e109-112.
11. Arcas J, Ferrer T, Roche MC, Martínez-Bermejo A, López-Martin V. Hypohidrosis related to the administration of topiramate to children. *Epilepsia*. 2001; 42(10): 1.363-1.365.
12. Ben-Zeev B, Watemberg N, Augarten A, Brand N, Yahav Y, Efrati O, et al. Oligohydrosis and hyperthermia: pilot study of a novel topiramate adverse effect. *J Child Neurol*. 2003; 18(4): 254-257.
13. Cerminara C, Seri S, Bombardieri R, Pinci M, Curatolo P. Hypohidrosis during topiramate treatment: a rare and reversible side effect. *Pediatr Neurol*. 2006; 34(5): 392-394.
14. Nollas-Salas J GM, Martín JC, Del Baño F. Golpe de calor en pacientes tratados con topiramato. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128(17): 676-679.
15. Boussemart T FV, Labay-Bruneau F, Bonardi JM. Heat stroke and topiramate. *Arch Pediatr*. 2008; 15(4): 416-418.
16. Yeo TP. Heat stroke: a comprehensive review. *AACN Clin Issues*. 2004; 15(2): 280-293.
17. Semenza JC, Rubin CH, Falter KH, Selanikio JD, Flanders WD, Howe HL, et al. Heat-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago. *N Engl J Med*. 1996; 335(2): 84-90.
18. Zeller L, Novack V, Barski L, Jotkowitz A, Almog Y. Exertional heatstroke: clinical characteristics, diagnostic and therapeutic considerations. *Eur J Intern Med*. 2011; 22(3): 296-299.

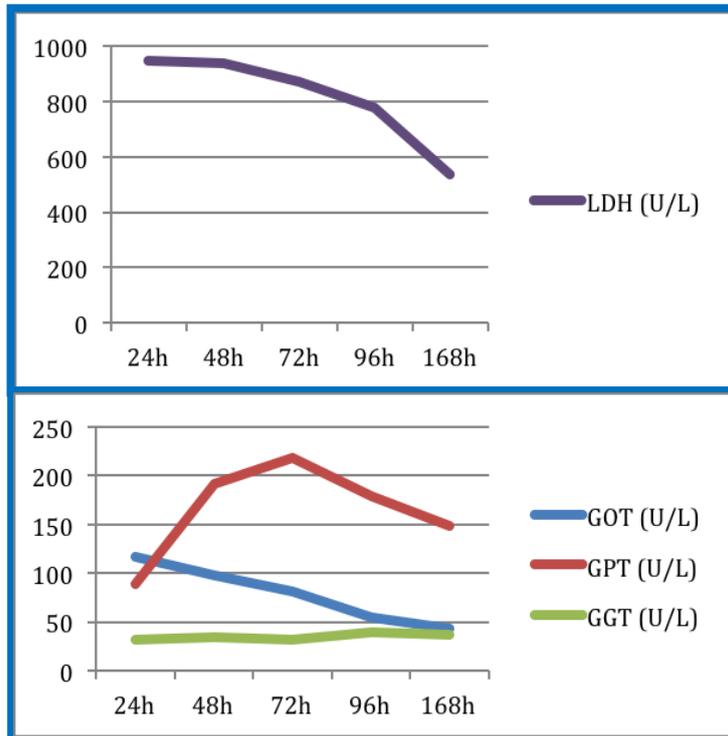
19. Pardo Cabello AJ, Martín Moreno A, Miras Parras FJ, Sabio Reyes F. Fracaso hepático agudo tras fallo de calor. *An Med Interna (Madrid)*. 2005; 22: 429-430.
20. Heled Y, Rav-Acha M, Shani Y, Epstein Y, Moran DS. The «golden hour» for heatstroke treatment. *Military Med*. 2004; 169(3): 184-186.
21. Kochling A, Wappler F, Winkler G, Schulte AM, Esch JS. Rhabdomyolysis following severe physical exercise in a patient with predisposition to malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care*. 1998; 26(3): 315-318.
22. Tobin JR, Jason DR, Challa VR, Nelson TE, Sambuughin N. Malignant hyperthermia and apparent heat stroke. *JAMA*. 2001; 286(2): 168-169.
23. Capacchione JF, Muldoon SM. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2009; 109(4): 1.065-1.069.



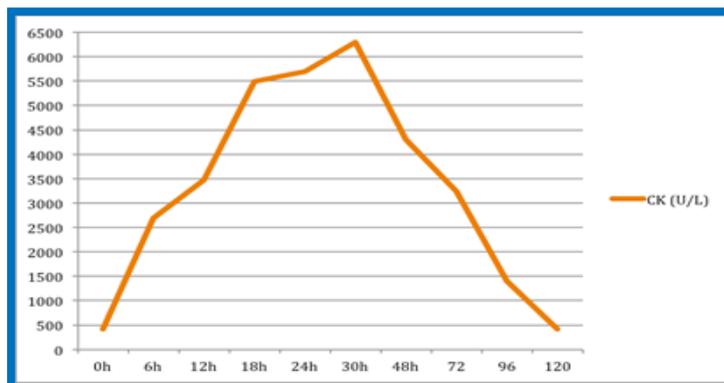
**Figura 1.** Imagen del ECG realizado en el momento del ingreso, en el que se observa una taquicardia sinusal con una longitud del segmento QT de 0,48 seg



**Figura 2.** Imagen del ECG realizado a las 12 horas del ingreso, en el que se aprecia una bradicardia sinusal (45 lpm), con un segmento PR en el límite de la normalidad (0,18-0,20 seg) y una longitud del segmento QT normal



**Figura 3.** Evolución de las cifras de las enzimas



**Figura 4.** Evolución de las cifras de creatinquinasa (CK)