

Síndrome de hipersensibilidad por antiepilepticos

Marta Durán e Imma Danés

*Fundació Institut Català de Farmacología. Servei de Farmacología Clínica.
Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona.*

Pregunta

¿Qué otros antiepilepticos se pueden administrar a los pacientes que han presentado un síndrome de hipersensibilidad con alguno de estos fármacos?

Respuesta

El síndrome de hipersensibilidad por antiepilepticos es una reacción adversa grave que puede cursar con distintas manifestaciones clínicas y suele definirse por la presencia de fiebre, erupción cutánea y afección de uno o más órganos internos. Se describió inicialmente con antiepilepticos aromáticos como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona. Su incidencia es difícil de estimar, porque no existen unos criterios diagnósticos claramente establecidos, pero se sitúa en alrededor de un caso por cada 1.000-10.000 expuestos¹. Mediante el análisis de una base de datos poblacional se calculó un riesgo de síndrome de hipersensibilidad durante los primeros 60 días de la primera o segunda prescripción de fenitoína de 2,3 a 4,5 por cada 10.000 expuestos y con carbamazepina de 1,0 a 4,1 por cada 10.000².

Los síntomas suelen presentarse durante los primeros 2 meses del inicio del tratamiento, aunque se han descrito casos con períodos de inducción más prolongados. En pacientes previamente sensibilizados, es posible que se manifieste a las pocas horas de la reexposición al fármaco. Su forma de presentación es variada. La fiebre suele ser el signo inicial y está presente en la mayoría de los pacientes con este diagnóstico. En el 70 al 90% de los casos, entre las 24 y 48 h se detectan linfadenopatías y afección cutánea, a menudo en forma de un exantema maculopapular confluyente y pruriginoso, que puede generalizarse y convertirse en una dermatitis exfoliativa. Ocasionalmente se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad. En más de la mitad de los pacientes existe alguna forma de afección hepática (desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas hasta necrosis hepática fulminante) y/o alteraciones hematológicas (linfocitosis atípica o eosinofilia). Otras posibles manifestaciones sistémicas son artromialgias, edema facial y distintas formas de afección renal, pulmonar o del sistema nervioso central^{1,3}.

Dado que la presentación clínica es variada, es importante mantener un alto índice de sospecha. Si el diagnóstico es rápido y se retira el fármaco, el paciente suele mejorar en días o semanas, aunque en algunos casos los síntomas pueden fluctuar. La afección hepática puede tardar varios

meses en resolverse totalmente. La mortalidad se sitúa en un 10%¹, y la causa más frecuente es la insuficiencia hepática. En los pacientes con hepatitis grave e ictericia, la mortalidad aumenta de un 12 a un 50%⁴.

Ante la aparición de un exantema en un paciente tratado con un antiepileptico, en general se recomienda mantener una estrecha vigilancia para poder detectar cualquier otro signo/síntoma de progresión (fiebre, linfadenopatías, progresión de la lesión cutánea, etc.) y proceder a retirar el tratamiento. En el caso de la lamotrigina, como se ha relacionado con cierta frecuencia con la producción de reacciones cutáneas graves, la mayoría de los autores son más estrictos y aconsejan retirar el tratamiento de forma inmediata si no se puede atribuir claramente el exantema a otra causa^{5,6}.

En la fisiopatología se han implicado los metabolitos reactivos arenoxídos que se forman tras la oxidación de los antiepilepticos por el sistema del citocromo P450. Una de las hipótesis más aceptadas propone que existiría un desequilibrio entre la formación y la destoxicificación de estos metabolitos. Se ha señalado que en algunas personas, quizás determinada genéticamente, la enzima epoxidohidrolasa causante de su destoxicificación tendría una baja actividad y se produciría un exceso de metabolitos reactivos, con capacidad para unirse a macromoléculas proteicas y producir citotoxicidad directa, o desencadenar una respuesta inmuno-lógica nociva⁷. Sin embargo, el mecanismo exacto, como sucede a menudo con las reacciones idiosincrásicas, se desconoce. Es posible que sea multifactorial, con implicación de las isoenzimas del citocromo P450, de las vías de destoxicificación, además de una cierta variabilidad individual⁸. Otras hipótesis indican que podrían tratarse de una forma de hipersensibilidad alérgica retardada por anticuerpos circulantes o de una enfermedad de tipo injerto contra huésped¹.

Clásicamente, el síndrome de hipersensibilidad por antiepilepticos se ha relacionado con el uso de fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona. Se han descrito reacciones cruzadas entre fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y oxcarbazepina. Varios estudios *in vitro* con pruebas de toxicidad a linfocitos y algunos datos *in vivo* indican que cerca del 80% de los individuos sensibles a uno de los tres primeros lo son también a los otros dos^{1,9}. El ácido valproico se ha utilizado en pacientes con antecedentes de síndrome de hipersensibilidad por antiepilepticos⁹ y se considera una opción terapéutica en esta situación, aunque también se ha implicado en la producción de este efecto indeseado de manera muy ocasional^{10,11}.

La lamotrigina difiere estructuralmente de los antiepilepticos clásicos, aunque comparte con ellos un anillo aromático. Es metabolizada principalmente por glucurononconjunción hepática y se desconoce si puede formar metabolitos arenoxídos. Se ha asociado a reacciones cutáneas graves con mayor frecuencia que los antiepilepticos clásicos, sobre todo en niños, que se han relacionado con la dosis (en general con el uso de dosis iniciales altas) y con la administración concomitante de ácido valproico (inhibidor de la meta-

Correspondencia: Dra. I. Danés.

Fundació Institut Català de Farmacología. Hospitals Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido el 3-7-2000; aceptado para su publicación el 12-12-2000

Med Clin (Barc) 2001; 116: 155-156

bolización hepática de la lamotrigina⁵. También se han descrito casos de síndrome de hipersensibilidad, uno de ellos en un paciente tratado con dosis erróneamente elevadas^{12,13}. Schlienger et al¹⁴ comunicaron 26 posibles casos de síndrome de hipersensibilidad tras revisar publicaciones y notificaciones a la Organización Mundial de la Salud de reacciones adversas a este fármaco. El mecanismo no está claro, y se ha propuesto que podría también producirse algún metabolito reactivo. Se desconoce si además se relaciona con la dosis y con la administración conjunta de ácido valproico. Aunque casi el 60% de los casos descritos recibían tratamiento concomitante con ácido valproico, es difícil evaluar su implicación. No se han establecido la incidencia del síndrome de hipersensibilidad por lamotrigina ni el riesgo de reacciones cruzadas con el resto de antiepilépticos. El felbamato es metabolizado por el sistema enzimático del citocromo P450 y entre un 40 y un 50% se excreta inalterado por la orina. Aunque no tenemos constancia de casos de síndrome de hipersensibilidad, no se recomienda su uso en pacientes con este antecedente, porque se ha relacionado con otras reacciones graves de carácter idiosincrásico, como anemia aplásica, hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Su autorización se ha limitado a casos de síndrome de Lennox-Gastaut refractarios al resto de antiepilépticos¹⁵.

Por ahora, no se han descrito casos de síndrome de hipersensibilidad por anticomiales de comercialización más reciente como gabapentina, vigabatrina, topiramato y tiagabina. Su estructura química es distinta de la de los antiepilépticos aromáticos. Se consideran una opción en pacientes que han presentado este efecto indeseado con otros antiepilépticos, al igual que las benzodiacepinas durante la fase aguda o el ácido valproico una vez superada ésta. Al plantearse la sustitución hay que tener en cuenta que los estudios disponibles y las indicaciones aprobadas no son los mismos para todos los antiepilépticos. Es difícil predecir si alguno tiene más probabilidades de producir este efecto indeseado, aunque la gabapentina y la vigabatrina son de eliminación fundamentalmente renal, por lo que el riesgo de que se produzcan metabolitos reactivos es probablemente bajo. Se ha descrito algún caso de erupción cutánea y síndrome de Stevens-Johnson por gabapentina¹⁵⁻¹⁷, pero también se han publicado casos de pacientes con síndrome de hipersensibilidad por carbamazepina o fenitoína que han tolerado este nuevo antiepiléptico¹⁸. Para la vigabatrina se han descrito alteraciones irreversibles del campo visual que limitan su uso si no es bajo una supervisión oftalmológica estricta. El topiramato y la tiagabina, que se ha relacionado con 4 casos de erupciones cutáneas graves en estudios clínicos¹⁹, son de más reciente comercialización y se metabolizan, en parte, en el hígado por el citocromo P450; es más difícil poder descartar la posibilidad de que se asocien a este síndrome.

Conclusión

El síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos es una reacción adversa de naturaleza idiosincrásica cuyo mecanismo de producción se desconoce. Se ha descrito princi-

palmente con fenitoína, carbamazepina y fenobarbital. La elevada incidencia de reacciones cruzadas entre estos tres antiepilépticos, de alrededor de un 80%, desaconseja su uso en pacientes que han presentado este efecto indeseado. También se han descrito casos con lamotrigina, aunque se desconocen la frecuencia con que se produce la incidencia de reacciones cruzadas. En los pacientes con este antecedente que precisan tratamiento anticomicial, clásicamente se han recomendado las benzodiacepinas durante la fase aguda de la reacción y el ácido valproico una vez superada la posible afección hepática. La gabapentina, el topiramato, la tiagabina y la vigabatrina no se han asociado hasta el momento actual con el síndrome de hipersensibilidad, y pueden considerarse también posibles opciones, aunque el uso de esta última puede verse limitado por los efectos indeseados sobre el campo visual. De estos cuatro, sólo para la gabapentina se han publicado casos de pacientes con síndrome de hipersensibilidad por carbamazepina o fenitoína que han tolerado el nuevo antiepiléptico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998; 39 (Supl 7): 3-7.
2. Ternis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin carbamazepine, or sodium valproate. A record-linkage study. *Neurology* 1997; 49: 542-546.
3. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2285-2290.
4. Knowles RK, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1999; 21: 489-501.
5. Guberman AH, Besag FMC, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40: 985-991.
6. Faught E, Morris G, Jacobson M, French J, Harden C, Montouris G et al. Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. *Epilepsia* 1999; 40: 1135-1140.
7. Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998; 39 (Supl 7): 8-16.
8. Patsalos PN. Antiepileptic drug pharmacogenetics. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 127-130.
9. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82: 1826-1832.
10. Platin P, Cartier H, Bihain G, Clovard P, Lelluche F, Leroy JP. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au cours d'un traitement par acide valproïque. *Presse Med* 1995; 24: 1624.
11. Picart N, Periole B, Mazereeuw J, Bonafe JL. Drug hypersensitivity syndrome to valproic acid. *Presse Med* 2000; 29: 648-650.
12. Sarris BM, Wong JG. Multisystem hypersensitivity reaction to lamotrigine. *Neurology* 1999; 53: 1367.
13. Mylonakis E, Vittorio CC, Hollik DA, Rounds S. Lamotrigine overdose presenting as anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 557-559.
14. Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Neurology* 1998, 51: 1172-1175.
15. Schmidt D, Krämer G. The new anticonvulsants drugs. Implications for avoidance of adverse effects. *Drug Safety* 1994; 11: 422-431.
16. González-Sicilia L, Cano A, Serrano M, Hernández J. Stevens-Johnson syndrome associated with gabapentin. *Am J Med* 1998; 105: 455.
17. De Toledo JC, Minigar A, Lowe MR, Ramsay RE. Skin eruption with gabapentin in a patient with repeated AED-induced Stevens-Johnson's syndrome. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 137-138.
18. Hamer HM, Morris HH. Successful treatment with gabapentin in the presence of hypersensitivity syndrome to phenytoin and carbamazepine: a report of three cases. *Seizure* 1999; 8: 190-192.
19. Luer MS, Rhoney DH. Tiagabine: a novel antiepileptic drug. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1173-1180.