



Libros
Virtuales
IntraMed



Capítulo V

ANTICONVULSIVANTES

Descripción

Las epilepsias son trastornos frecuentes, y se identifican más de 40 formas con tratamiento sintomático. Lamentablemente muchos de ellos provocan efectos adversos. Los anticonvulsivantes se dividen de la siguiente manera:

- ❖ Inhibidores de la excitación: A) bloqueadores de los canales de sodio: carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, ácido valproico, felbamato. B) bloqueadores de los canales de Ca^{++} : etosuximida, valproato sódico.
- ❖ Potenciadores de la inhibición: C) acción directa GABAérgica sobre los canales de cloro: barbitúricos y benzodiacepina (primidona, clonazepán). D) estimulan la liberación presináptica de GABA: vigabatrina, gabapentina, valproato sódico.

Síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos:

Es una reacción adversa grave que puede cursar con distintas manifestaciones clínicas y que suele definirse por la presencia de fiebre, erupción cutánea, adenopatías y afección de uno o más órganos internos. Puede ser incluido en el síndrome de rash, eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome pseudolinfomatoso. Se trata de un cuadro con afectación multisistémica, que puede ser potencialmente mortal y que suele presentarse tras exposición a fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina. Otros medicamentos que suelen producirlo son sulfonamidas, dapsona, moxifloxacina, minociclina y alopurinol. Su incidencia es entre 1/1000 y 1/10.000 pacientes expuestos. Se observa frecuente reacción cruzada entre las 3 drogas. La raza negra y la edad elevada son factores de riesgo. Suele presentar un período de latencia de 1 a 4 semanas, que puede extenderse hasta 3 meses. No es dependiente de la dosis.

Cuadro clínico: suele comenzar con fiebre, seguida de erupción cutánea y adenopatías.

Al suspender la medicación, el cuadro mejora entre días y semanas, pero en algunos casos, puede persistir o progresar. Ocasionalmente, presenta conjuntivitis, úlceras orales, rara vez se presenta como dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Estos últimos cuadros suelen presentarse tras la reintroducción de alguno de los fármacos. La afectación hepática se produce en la mitad de los casos, habitualmente, con hepatitis subictérica y pueden presentarse alteraciones hematológicas, como linfocitosis y anemia. También puede haber mialgias, artralgias, rabdomiolisis, nefritis intersticial necrotizante granu-

lomatoso, tiroiditis y neumonitis. La severidad depende del compromiso hepático, renal o del SNC.

Mecanismos:

Los tres anticonvulsivantes mayores tienen en común un anillo bencénico aromático que es metabolizado a través del citocromo el P450 a un arene óxido. Éste se transforma en dihidrodio, metabolito no tóxico por acción de la enzima, hidrolasa epóxido. Se postula que el déficit genéticamente determinado de esta enzima, ocasiona la susceptibilidad al síndrome. Los metabolitos arene óxido derivados de los tres anticonvulsivantes son compuestos altamente electrofílicos que se unen covalentemente a macromoléculas e interrumpen las funciones celulares (citotoxicidad) o forman neoantígenos que disparan una respuesta inmunológica.

Estos metabolitos son de una elevada inestabilidad y pueden ser detoxificados también por reducción por unión a glutatión y redistribución espontánea para formar fenol.

En estos pacientes se produce un estado de inmunosupresión transitorio con reactivación de infecciones víricas latentes. Por ejemplo, un porcentaje elevado de pacientes presenta reactivación de infección por herpes virus tipo 6. Se ha informado también reactivación de otras virosis, como Epstein Barr y citomegalovirus. Estos estímulos pueden actuar sobre el sistema inmunológico como señal de peligro y romperse así la tolerancia inmune y amplificar la respuesta inmune, pudiendo aumentar así la posibilidad de neosensibilización a otras drogas.

Los estudios de linfotoxicidad sugieren una base genética (autosómica codominante)

Pruebas epicutáneas o pruebas de parche:

Pueden realizarse a partir del mes tras remitir el rash. Se aconseja utilizar vaselina como vehículo, y las concentraciones que se pueden utilizar son 1% y 5% para la carbamazepina, 5% para el fenobarbital y 1% para la fenitoína.

En cuanto al tratamiento, debe suspenderse la medicación inmediatamente, mantener el balance hidroelectrolítico e iniciar tratamiento con corticoides y antihistamínicos.

Como medicación antiepiléptica, el valproato es bien tolerado, pero debido a su metabolismo hepático no se recomienda utilizarlo en la fase aguda ni durante la convalecencia. Algunas alternativas son las benzodiacepinas, la gabapentina y la lamotrigina. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica

con lamotrigina previa exposición a carbamazepina.

Pueden presentar reacción cruzada con antidepresivos tricíclicos.

Manejo:

Debe evitarse. La desensibilización exitosa ha sido descrita en un caso de reacción exantematosa por fenobarbital. Se comienza con 1 mg y se escala hasta 200 mg.

Bibliografía

- Fröscher W, Kleihans D. Successful induction of tolerance in an epilepsy patient with phenobarbital allergy. *Nervenartz* 1998;69:158-61
- Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: cross-reactivity with tricyclic antidepressant agents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Nov;97(5):698-702.
- Kaur S, Sarkar R, Thami GP, Kanwar AJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:142-5.
- Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med*. 1991;91:631-4.
- Wong GAE, Shear NH. Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome? *Arch Dermatol*. 2004;140:226-30.
- Gaig P, García-Ortega P, Baltasar M, Bartra J. Drug Neosensitization During Anticonvulsant Hypersensitivity Syndromepp' 2006; Vol. 16(5): 321-326

Carbamazepina

Descripción

La carbamazepina se utiliza en el tratamiento de la epilepsia, en la neuralgia trigeminal y en los desórdenes afectivos.

Incidencia

Reacciones cutáneas: en el 3% de los pacientes.

Síndrome de Stevens-Johnson y epidermolisis tóxica 14/100.000 pacientes.

Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes 1/1000 a 1/10.000 pacientes expuestos.

Manifestaciones Clínicas

Aparecen entre una semana y 3 meses (promedio 4 semanas) de haber comenzado el tratamiento.

Síndrome de hipersensibilidad a la carbamazepina: fiebre + linfadenopatías (síndrome pseudolinfoma) + rash generalizado.

Otros: enfermedad sérica, síndrome similar fiebre glandular, síndrome similar Kawasaki. Síndrome similar lupus eritematoso sistémico, vasculitis por hipersensibilidad, vasculitis granulomatosa necrotizante.

Piel: rash macular o maculopapular, dermatitis eczematosa, edema de cara, manos y pies, púrpura, eritrodermia, urticaria, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica.

Respiratorio: tos, disnea, neumonía.

Digestivo: hepatoesplenomegalia, hepatitis.

Renal: nefritis tubulointersticial aguda, vasculitis por hipersensibilidad.

Hematológico: leucocitosis, eosinofilia, leucopenia, linfopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia.

ORL: faringitis.

Oftalmológicas: conjuntivitis.

Factores de Riesgo

Sexo femenino (OR=1,9)

Raza negra

Mayor edad

Síndrome gripal en las 6 semanas previas.

Métodos de Diagnóstico

Pruebas cutáneas

Prueba de parche: como ya mencionamos se utiliza carbamazepina en vaselina al 1% y 5%; otros autores usan la droga al 100%, 10%, 1% y 0,1% en gelatina y en acetona, y encuentran positividad en pacientes con síndrome de hipersensibilidad por carbamazepina.

Prueba de transformación linfocítica: se ha descrito su positividad en algunos pacientes con síndrome de hipersensibilidad a la carbamazepina.

Mecanismos

Están involucrados los arene óxidos altamente reactivos o los metabolitos epóxidos generados por el citocromo P450, como la carbamazepina-2,3-epóxido y una iminoquinona de larga vida media.

Otros metabolitos formados por mieloperoxidasas unidas a las macromoléculas de la membrana causan daño celular o actúan como haptenos que desencadenan en una respuesta inmune.

Los resultados de las pruebas de parche y de las pruebas de transformación linfocítica indican la presencia de células T específicas reactivas. Los linfocitos T de los pacientes con síndrome de hipersensibilidad proliferan in vitro en presencia de la droga y expresan receptores de homing, como el antígeno linfocitario cutáneo y el CCR10. Estos linfocitos son predominantemente CD4, y la carbamazepina es presentada por las moléculas HLA DR y HLA DQ.

Se han detectado anticuerpos anticarbamazepina.

En la piel, se han encontrado citoquinas inmunosupresoras, con producción de numerosos anticuerpos y depósitos de inmunocomplejos.

Tratamiento

Los corticoides sistémicos son recomendados en el síndrome de hipersensibilidad a la carbamazepina.

La desensibilización es posible en casos aislados de rash cutáneos.

Las reacciones cruzadas entre carbamazepina, fenitoína y fenobarbital son frecuentes.

Bibliografía

- Leyva L, Torres MJ, Posadas S, Blanca M, Besso G, O'Valle F, et al. Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis: monitoring the immunologic response. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:157-65.
- Farrell J, Gibney CA, Pirmohamed M, Park BK, Naisbitt DJ. Characterization of drug-specific CD4(1) T-cells expressing the skin homing receptor CCR10 in lamotrigine hypersensitivity. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:690.
- Ju C, Uetrecht JP. (1999) Detection of 2-hydroxyiminostilbene in the urine of patients taking carbamazepine and its oxidation to a reactive iminoquinone intermediate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 288:51–56.
- Madden S, Maggs JL, Park BK. (1996) Bioactivation of carbamazepine in the rat in vivo. Evidence for the formation of reactive arene oxide(s). *Drug Metabolism and Disposition* 24:469–479.
- Zakrzewska JM, Ivanyi L. In vitro lymphocyte proliferation by carbamazepine, carbamazepine- 10,11-epoxide, and ox-carbazepine in the diagnosis of drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:110-5.
- Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD41 and CD81 T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995;155:462-72.
- Brown KL, Henderson DC, Nadel S, Tanveer A, Booy R. Carbamazepine hypersensitivity and the use of lymphocyte proliferation responses. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:267-9.
- Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, Yawalkar N, Zanni MP, Schnyder B, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1398-408.
- Wu Y, et al. Activation of T cells by carbamazepine and carbamazepine metabolites *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:233-41.
- Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from Antiepileptic Drugs: Influence by Gender, Age, and Learning Disability *Epilepsia*, 48(7):1360–1365, 2007
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy*. Editions de Condè, Paris France, 2008.

LAMOTRIGINA

Descripción

Antiepiléptico de amplio espectro del tipo de las feniltriacinas que no guarda relación estructural con el resto de los antiepilépticos.

La lamotrigina (LTG) es efectiva ante las crisis generalizadas, entre ellas, las ausencias y las mioclonías, y las crisis parciales. Su farmacocinética se ve alterada cuando se asocia a otros antimicrobianos. Los que tienen capacidad de inducción enzimática disminuyen su vida media, y los que tienen un efecto inhibitorio, como el ácido valproico, la prolongan.

Incidencia

Reacción cutánea entre 5% y el 8% de los pacientes.

Manifestaciones Clínicas

Sus efectos adversos más comunes son mareo, visión borrosa, somnolencia, ataxia, cefalea, cansancio, temblor, diplopía, molestias gastrointestinales y exantema cutáneo. Se sabe que su presencia es mayor cuando se la asocia a otros antimicrobianos, sobre todo, el ácido valproico.

También guardan relación con la velocidad de instauración del tratamiento. En casos graves, se ha llegado a producir un síndrome de Stevens-Johnson y recientemente, se ha descrito un síndrome de Lyell.

Consideramos de sumo interés comunicar un caso, cuyo curso clínico imitó una mononucleosis.

Además, puede producir eritema multiforme, el cual puede simular dermatitis de contacto:

hay que vigilar si aparece cualquier erupción durante las primeras ocho semanas y se debe suspender rápidamente para evitar su progresión.

Se ha descrito un rash intenso posterior a la discontinuación de la carbamazepina y su reemplazo con la lamotrigina.

Factores de Riesgo

Sexo femenino (OR=2,4)

El riesgo de rash cutáneo aumenta significativamente cuando se asocia al ácido valproico tomado de base en forma previa (Li L).

Métodos de Diagnóstico

Prueba de parche al 50% en vaselina, abierta. No estandarizada.

La estimulación linfocítica in vitro ayudaría a confirmar el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes debido a los lamotrigina.

Mecanismos

Las células T con predominio de CD4, CLA+ han sido implicadas en los síntomas cutáneos en forma relevante. Además, se ha sugerido que el polimorfismo de los genes del receptor T (V beta 5.1+) actuaría como determinante en la susceptibilidad a la hipersensibilidad. Estas células son citotóxicas, y segregan perforina, IFN - g, IL-5, MIP 1 a, MIP 1 b, y RANTES.

Manejo

El desafío alejado del episodio de rash puede ser considerado en algunos pacientes sin complicaciones.

Puede usarse ciclosporina en forma temprana para el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica inducida por el uso concomitante de lamotrigina y ácido valproico

Bibliografía

- Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from Antiepileptic Drugs: Influence by Gender, Age, and Learning Disability *Epilepsia*, 48(7):1360–1365, 2007
- Naisbitt D, Farell J, Wong G, Depta J, Dodd C, Hopkins J, Gibney C, Chadwick D, Pichler W, Pirmohamed M, Park BK, Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jun,111 (6):1393
- Tavernor SJ, Wong IC, Newton R, Brown SW.Rechallenge with lamotrigine after initial rash. *Seizure*. 1995 Mar;4(1):67-71.
- Li LM, Russo M, O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JW. Allergic skin rash with lamotrigine and concomitant valproate therapy: evidence for an increased risk *Arq Neuropsiquiatr*. 1996 Mar;54(1):47-9
- Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M, Resor SR Jr. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia*. 2006 Feb;47(2):318-22
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. *Drug Allergy*. Editions de Condè, Paris France, 2008.