

Reacciones cutáneas adversas a anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo

Enrique Mullins L.¹, Nadia Guajardo M.², Marcela Fuenzalida M.², Francisca Clavero Ch.²

¹ Jefe Unidad Oriente, Departamento de Dermatología, Universidad de Chile. Dermatólogo del Servicio de Dermatología Hospital del Salvador. ² Interna de Medicina, Universidad de Chile. Hospital del Salvador.

Resumen

Anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo principalmente el ácido valproico, lamotrigina y carbamazepina, poseen una alta incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) severas, como eritema multiforme, Síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas. Existen signos de alarma para su sospecha diagnóstica precoz, que permiten indicar la temprana suspensión del fármaco sospechoso e iniciar la terapia de soporte únicas medidas que han mostrado una clara disminución en la mortalidad. La inmunoglobulina G intravenosa se recomienda por su seguridad, sin embargo, su rol en disminuir la mortalidad es contradictorio. Los corticoides no han demostrado cambios en la mortalidad comparados con la terapia de soporte exclusiva. Se ha intentado mantener el tratamiento con lamotrigina, por sus cualidades terapéuticas, pese a la aparición de RAM cutáneas. De hecho, en estudios recientes en pacientes que han desarrollado RAM leves a este producto se ha demostrado un éxito de reexposición de 85%-87% mediante una lenta titulación de la dosis.

Palabras clave: Reacciones adversas a medicamentos (RAM), anticonvulsivantes, estabilizadores del ánimo, ácido valproico, lamotrigina, carbamazepina.

De todos los medicamentos psicotrópicos, los Anticonvulsivantes (AC) y Estabilizadores del Ánimo son los que poseen la mayor incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) cutáneas severas y que comprometen

Summary

Anticonvulsants and mood stabilizers mainly valproic acid, lamotrigine and carbamazepine are medications that have a high incidence of severe adverse drug reactions (ADRs), such as erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Early diagnosis based in systemic and cutaneous alarm signs have been described, allowing premature discontinuation of suspected drugs and start supportive therapy; these are the only measures that have shown clear reduction in mortality. The use of intravenous immunoglobulin G is recommended for their safety, but studies regarding their role in reducing mortality are conflicting. Corticosteroids have not proved changes in mortality compared with exclusive supportive care. Due to therapeutic qualities Lamotrigine is used despite the incidence of ADRs. In fact in recent studies patients with mild ADRs to this drug have shown between 85%-87% of success, when patients are re-exposed through a slow increasing in dosage.

Key words: Adverse drug reactions (ADRs), anticonvulsants, mood stabilizers, valproic acid, lamotrigine, carbamazepine.

la vida⁽¹⁾. En un estudio nacional se describe que el 32,4% de la RAM en hospitalizados se asocian a fármacos de acción en el Sistema Nervioso Central⁽²⁾. Dentro de los más utilizados encontramos: Carbamazepina, Ácido Valproico, Lamotrigina, Fenitoína y Carbonato de Litio, cuya combinación puede incrementar aún más el riesgo de presentar estas reacciones⁽¹⁾.

Existen dos grandes grupos de RAM cutáneas: RAM cutáneas comunes y RAM cutáneas severas, que posiblemente comprometen la vida. Dentro de las RAM cutáneas comunes encontramos principalmente ocho tipos (Tabla 1). El prurito es muy frecuente y se produce con todos los fármacos más usados. Los exantemas son las RAM más frecuentes, mostrando una mayor incidencia con carbamazepina y lamotrigina al igual que urticaria y edema⁽³⁾. El angioedema se presenta con mayor frecuencia asociado a lamotrigina y ácido valproico, en tanto que la erupción fija a medicamentos a carbamazepina y carbonato de litio, aparece dentro de las primeras 24 horas después de la ingestión del fármaco y puede tardar semanas en desaparecer luego de su suspensión, dejando hiperpigmentación residual. La fotosensibilidad se asocia con carbamazepina y ácido valproico, y se recomienda descontinuar el fármaco sólo en casos severos, privilegiando en el resto de los casos la fotoprotección para reducir o controlar la severidad de la reacción⁽³⁾. La pigmentación inducida por drogas se relaciona con carbamazepina y lamotrigina, recomendándose en estos casos descontinuar el fármaco o usar cosméticos para enmascarar la coloración cutánea⁽³⁾. La alopecia y los cambios capilares se producen en su mayoría por conversión telógena; los psiquiatras recomiendan el suplemento con zinc y selenio como tratamiento de apoyo⁽³⁾.

Es muy importante tener en consideración que todo paciente en tratamiento con estabilizadores del ánimo y que presente una erupción exantemática debe hacer sospechar una RAM cutánea severa y por lo tanto suspender el fármaco⁽¹⁾.

Dentro de las RAM cutáneas severas (Tabla 1) más conocidas encontramos que Eritema Multiforme (EM), Síndrome Stevens-Johnson (SSJ) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET) se han asociado principalmente con ácido valproico administrado conjuntamente con lamotrigina o carbamazepina, aumentando el riesgo de presentarlos^(4,5). En especial se ha visto que la aparición de SSJ y NET asociados exclusivamente a lamotrigina es infrecuente, no así con el uso concomitante de ácido valproico⁽⁶⁾, demostrándose además un aumento de los efectos adversos a lamotrigina, ya que aumenta considerablemente su concentración al actuar como inhibidor enzimático y disminuir su metabolización hepática. Además el ácido valproico se une en un alto porcentaje a proteínas (90%), permitiendo mayor liberación

de lamotrigina desde éstas, y finalmente también inhibiría las glucoronidasas, elevando los niveles plasmáticos del fármaco al inhibir su metabolismo^(7,8).

Tabla 1

Principales RAM cutáneas inducidas por psicofármacos

RAM cutáneas comunes	Prurito Exantemas Urticaria/Edema Angioedema Erupción fija a medicamentos Fotosensibilidad Pigmentación inducida por drogas Alopecia/cambios capilares
RAM cutáneas severas	Eritema Multiforme Síndrome Stevens-Johnson Necrolisis Epidérmica Tóxica Sd Hipersensibilidad a Drogas Sd Hipersensibilidad a anticonvulsivantes Pustulosis exantemática generalizada aguda Dermatitis exfoliativa

Sd: Síndrome

Por otro, lado tenemos algunas RAM cutáneas severas menos conocidas y que por consiguiente requieren mayor descripción.

El Síndrome de Hipersensibilidad a Drogas (DRESS)

sigla que proviene del inglés "Drug rash with eosinofilia and systemic symptoms". Reacción que ocurre en la primera exposición a la droga (idiosincrático), pudiendo aparecer entre 7 y 28 días o más desde la ingestión. Puede ocurrir a cualquier edad y se presenta como una tríada clásica caracterizada por fiebre, erupción y compromiso visceral. El *rash* se inicia como un exantema morbiliforme en cara, tronco superior o extremidades superiores que confluyen, se torna infiltrado y genera dermatitis exfoliativa con edema periorbital y facial, presentan además linfadenopatías y odinofagia (simula mononucleosis infecciosa). En cuanto al compromiso visceral, aparece una semana luego del *rash*: hepatitis anictérica, nefritis, neumonitis, miocarditis, encefalitis, meningitis aséptica. Usualmente afecta a un solo órgano. Este síndrome se asocia a anticonvulsivantes,

especialmente carbamazepina, fenitoína y fenobarbital con una incidencia de 1/5.000. Además se ha visto que DRESS causado por carbamazepina tiene reacción cruzada con fenitoína y fenobarbital, pudiendo incluso empeorarse el cuadro clínico. Se han reportado casos tratados inicialmente con fenitoína, sin presentar RAM, que al cambiar el fármaco por carbamazepina sufrieron DRESS y al retomar el tratamiento con fenitoína se agravó el cuadro^(9,10).

El Síndrome de Hipersensibilidad a Anticonvulsivantes (SHA) cuya tríada diagnóstica incluye fiebre, *rash* y afección de órganos internos, aparece una a ocho semanas tras el inicio de tratamiento o reexposición con una frecuencia de 1/1.000 a 1/10.000 casos. Clínicamente se inicia con malestar, fiebre, faringitis y linfadenopatías cervicales. La fiebre puede ser baja y preceder en varios días a la erupción cutánea, que se presenta en el 90% de los pacientes. Se trata de una erupción eritematosa, papular y prurítica que afecta cara, tronco y posteriormente extremidades inferiores, con un 9% de manifestaciones cutáneas graves. La afección de órganos internos incluye médula ósea, riñón, corazón, músculo, pulmón y lo más característico es la alteración hepática, que va desde elevación transaminasas hasta la necrosis hepática fulminante. Se produce por antiepilépticos aromáticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) puesto que se acumula óxido de areno, producto intermedio tóxico de su metabolismo, por lo que presentan una hipersensibilidad cruzada de 75% (40%-80%) que también se ha descrito en lamotrigina⁽¹⁾. Posee una mortalidad del 21% (18%-40%) asociada directamente al grado de daño hepático del paciente, el que se relaciona con el tiempo transcurrido entre el inicio del síndrome y la interrupción del antiepiléptico⁽¹⁾. Las diferencias entre ambos síndromes DRESS y SHA son escasas, aunque se cree que SHA se trataría de un subtipo de DRESS asociado específicamente a anticonvulsivantes y que por consiguiente compromete con mayor frecuencia el hígado, determinando esto su gravedad.

Por otra parte, tenemos la **Pustulosis aguda generalizada exantemática (PAGE)** a carbamazepina, es un eritema súbito difuso con pústulas pequeñas de 1 a 3 mm, estériles, de base eritematosa que comienza en la cara extendiéndose a tronco y extremidades en horas, fiebre elevada y compromiso del estado general. Finalmente la **Dermatitis Exfoliativa** a carbamazepina y carbonato de litio que se presenta como

una reacción generalizada con prurito, eritema, descamación, fiebre y adenopatías.

En todos estos casos la principal medida para disminuir la morbilidad es el reconocimiento temprano de las reacciones severas y la suspensión inmediata del fármaco sospechoso⁽¹¹⁾. Los signos de alarma que siempre deben hacer sospechar una evolución hacia RAM severas se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2

Signos de alarma para sospecha de RAM severa ^(1,20)

Hallazgos cutáneos	Eritema confluyente Edema facial Compromiso centrofacial Dolor en la piel Púrpura palpable Necrosis de piel Ampollas/Nikolsky (+) Compromiso de mucosas
Hallazgos sistémicos	Fiebre alta (> 40° C) Adenopatías, artralgias o artritis Síntomas respiratorios Hipotensión Síntomas neurológicos Síntomas digestivos
Laboratorio	Eosinófilos >1000mm3 Linfocitosis Linfocitos atípicos Perfil hepático alterado

MANEJO DE LAS RAM

Diversos estudios sugieren que hay ciertas medidas que podrían evitar las RAM en pacientes tratados con anticonvulsivantes o estabilizadores del ánimo, tales como incrementar lenta y paulatinamente la dosis del fármaco al iniciar el tratamiento y utilizar la mínima dosis necesaria para controlar los síntomas. Además existen algunas consideraciones importantes que deben tenerse en cuenta al momento de utilizar algunos de estos fármacos, como por ejemplo, la carbamazepina, al ser un anticonvulsivante aromático presenta sensibilidad cruzada con otros anticonvulsivantes y antidepresivos aromáticos como la imipramina, por lo que no se recomienda su uso en caso

de toxicidad. En este sentido la lamotrigina en bajas dosis es una alternativa relativamente segura ya que no evidencia reactividad cruzada con los AC aromáticos⁽⁹⁾, sin embargo no se recomienda su uso en casos de DRESS y SHA ya que en éstos sí existen reportes de reacción cruzada⁽¹⁾.

En el eritema multiforme se recomienda suspender el fármaco y derivar a un servicio de dermatología para la hospitalización, al igual que en el caso de una dermatitis exfoliativa.

En los casos de DRESS-SHA se debe suspender inmediatamente el fármaco desencadenante e iniciar soporte sistémico asociado a terapia con antihistamínicos y/o corticoides. Se podría además sustituir el fármaco por otro con riesgo mínimo como valproato o clonazepam⁽¹⁾.

En el SSJ/NET se ha sugerido una relación dosis-respuesta entre lamotrigina y el desarrollo de estos síndromes por lo que se recomienda un lento ascenso en las dosis. Además se ha visto que las RAM a lamotrigina son comunes en las primeras ocho semanas de tratamiento, cuando las dosis iniciales son elevadas o hay un escalamiento rápido de la dosis y con el uso concomitante de ácido valproico^(12,13). Dada su metabolización principalmente hepática se recomienda evitar su uso en pacientes con patología hepática o que estén utilizando otros fármacos de metabolismo hepático como paracetamol, metotrexato, cotrimoxazol, etc⁽¹⁴⁾.

Lo más importante en el manejo es el diagnóstico precoz y luego la suspensión temprana del fármaco sospechoso, pudiendo reducir la mortalidad del 26% al 5% al retirarlo dentro del primer día de aparecidas las ampollas, sin diferencias según la vida media del fármaco. También es necesaria una buena terapia de soporte con reposición de fluidos y plasmaféresis; su uso ha mostrado una mortalidad global del 11%, por lo que podría ser un tratamiento seguro y eficaz^(15,16). Por otro lado, son esenciales los cuidados de enfermería especializados, con protección de áreas mucosas y dérmicas expuestas, detección y tratamiento precoz de infecciones, además del trabajo en equipo multidisciplinario, soporte nutricional con aporte proteico y estricto control glicémico, manejo en UCI o unidad de quemados, ya que se requiere equilibrio hídroelectrolítico, ácido-básico y metabólico, analgesia adecuada, antisepsia, anticoagulantes e insulina.

Existen además otras medidas que se pueden utilizar como sustitutos semisintéticos de piel o vestimentas biológicas y terapia inmunosupresora; la ciclosporina A que se ha visto produce una rápida reepitelización y menor mortalidad^(17,18). Trabajos recientes han encontrado una mortalidad de 0% para la ciclosporina sola comparado con un 50% en asociación a corticoesteroides, cuyo uso aisladamente es controversial. Por otra parte, las medidas antiapoptóticas como Inmunoglobulina G intravenosa (IVIg) han mostrado una reducción de la mortalidad a un 12%, además de agilizar la reepitelización y detener la progresión a NET, obteniendo incluso tasas de supervivencia del 100%⁽¹⁸⁾. Sin embargo, estudios recientes concluyen que ningún corticoesteroide o IVIg intravenosa, usados en forma aislada, tienen efectos significativos en la mortalidad comparados con la terapia de soporte exclusiva⁽¹⁹⁾. Pese a lo anterior su uso se recomienda dado su seguridad, requiriendo ajuste de dosis solo en caso de falla renal^(20,21).

Lamotrigina

Mención aparte merece este psicofármaco, cuyas cualidades terapéuticas han impulsado a los clínicos a intentar mantener su uso pese a la aparición de RAM cutáneas. Estudios recientes muestran un éxito de reexposición al fármaco de entre un 85%-87%, sin reaparición del rash o inflamación que motivó su suspensión⁽²²⁾. Para la elección de aquellos pacientes con menor riesgo de desarrollar RAM cutáneas severas (SSJ/NET) se utilizaron criterios clínicos específicos (Tabla 3) que permiten clasificar las erupciones y definir su manejo. Para erupciones leves (0 pts.) se recomienda disminuir la dosis a 25-50 mg y observar al paciente hasta la resolución. Si pese a lo anterior el rash persiste se debe discontinuar la lamotrigina y la reexposición iniciarse al menos cuatro semanas después de la desaparición del *rash*, a través de una lenta titulación. Iniciando con 5 mg de Lamotrigina día por medio por 14 días consecutivos, para luego administrar 5 mg/día por otros 14 días, y finalmente incrementar 5 mg cada 14 días, con el fin de alcanzar una dosis diaria total de 25 mg a la semana 12⁽²²⁾. En erupciones moderadas (1-2 pts.) también es viable la reintroducción del fármaco con el esquema descrito, pero debe realizarse en forma muy cuidadosa. Por último, en erupciones severas (>2 pts.) la reintroducción de lamotrigina no ha sido evaluada adecuadamente, con tasas de fracaso cercanas al

50%, por lo que no se recomienda⁽²²⁾. Con esta estrategia de re-exposición se logra una recurrencia del rash cercana a un 10%, lo que resulta especialmente relevante al considerar que un grupo importante de pacientes ha mostrado beneficiarse en forma exclusiva de este fármaco.

Tabla 3

Escala de evaluación para erupciones dermatológicas a fármacos ⁽²²⁾

Característica Clínica	Presente	Ausente
Exfoliación o eritrodermia	3	0
Púrpura	1	0
Membranas faciales o mucosas	1	0
Linfoadenopatías	1	0
Alteraciones hematológicas o transaminasas elevadas	1	0
Síntomas constitucionales (fiebre, tos, faringitis, artralgia, meningismo)	1	0

Escala: Erupción leve-benigna = 0, Erupción moderada = 1-2, Erupción Severa = > 2

CONCLUSIONES

Los estabilizadores del ánimo y los anticonvulsivantes son medicamentos de uso frecuente en la población. La incidencia de RAM cutáneas a consecuencia del uso de estos fármacos es considerable, incluyendo aquellas de mayor severidad como EM, SSJ y NET, asociadas principalmente a ácido valproico, lamotrigina y carbamazepina. Es de gran importancia conocer tanto aquellas reacciones que se presentan comúnmente con estos fármacos, como aquellas reacciones severas, con riesgo de compromiso vital para

el paciente. Un diagnóstico precoz de estas reacciones, basado en el conocimiento de aquellos signos de alarma que anticipan una evolución desfavorable del cuadro, permitirá tomar medidas simples y efectivas pero con gran impacto en la disminución de la mortalidad de los pacientes, tales como la suspensión temprana del fármaco sospechoso y la terapia de soporte. Otras medidas como la IVIg se recomiendan por su seguridad ya que podría tener un rol en disminuir la mortalidad. La ciclosporina A ha mostrado disminuir la mortalidad al utilizarse en forma aislada y asociada a corticoides, sin embargo no se recomienda el uso aislado de corticoides.

En cuanto al tratamiento con psicofármacos, la recomendación es clara en cuanto a suspender el fármaco sospechoso ante la aparición de RAM cutánea o reemplazarlo por otro que no tenga riesgo de reacción cruzada. Sin embargo, por sus cualidades terapéuticas, se ha intentado mantener el uso de Lamotrigina pese a la aparición de RAM cutáneas. Estudios recientes en pacientes tratados con esta droga y con menor riesgo de desarrollar RAM cutáneas severas (seleccionados por criterios clínicos específicos) muestran un éxito de reexposición de 85% - 87% mediante una lenta titulación en la dosis, lo que sería de gran ayuda en aquellos pacientes que se benefician en forma exclusiva de este fármaco.

Preocupada por la importancia de las RAM a drogas en general, la Sociedad Chilena de Dermatología ha formado recientemente un grupo de trabajo encargado de recopilar toda la información en relación a estos eventos a nivel nacional, para conocer en forma más directa la prevalencia del problema, así como cuales son las principales drogas involucradas en estos cuadros en nuestro país.

Referencias bibliográficas

1. Warnock J, Morris D. Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(1):21-30.
2. Cárdenas C, Arellano J, Alfaro P, Faúndez E, Le-Bert M, Calderón P, Molgó M, Chávez P. Protocolo de Farmacovigilancia a Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos: Resultados de su aplicación en cinco centros de Santiago. *Rev. Chilena Dermatol* 2010; 26(2):131-137.
3. Medical Economics staff, editors. *Physician's desk reference* 55th ed. Montvale (NJ): Medical Economics, 2001.
4. Rzyan B, Correia O, Kelly JP et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first week of antiepileptic therapy: a case control study. *Lancet* 1999 Jun 26; 353 (9171): 2190-4.
5. Messenhaimer J, Mullens EL, Giorgy L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug saf* 1998; 18: 281-96.
6. Gilman J. Lamotigine: and antiepileptic agent for the treatment of partial seizures. *Ann Pharmacother* 1995;29: 144-51.

7. Chaffin J y Davis S. Suspected Lamotrigine induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* 1997; 31:720-3.
8. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 26-1996. A seven-year-old boy with fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and prominent eosinophilia. *N Engl J Med* 1996; 335: 577-84.
9. Allam J, Paus T, Thomas R, Novak N. DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 339-42.
10. Allende M, Izuel M, Urbieto E, Villar I, Carcelén A. Síndrome de hipersensibilidad cruzado entre antiépilépticos: a propósito de un caso. *Farm Hosp* Vol. 28. N.º 1, pp. 56-58, 2004.
11. Saissi E, Beau-Salinas F, Joinville-Bera A, Loretto E. Medicamentos asociados con la ocurrencia de pustulosis exantemática generalizada aguda. *Anales de Dermatología y Venereología*. Vol. 130, N.º 6-7 Junio 2003. pp. 612-618.
12. Sachs B, Ronnau AC, Ruzicka T, Gleichmann E, Schuppe HC. Lamotrigine and toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1996; 348: 1597.
13. Sladden M, Mortimer N, Chave T. Toxic epidermal necrolysis caused by lamotrigine. Reprinted from *Australian Family Physician* Vol. 33, No. 10, October 2004.
14. Molgó M, Vera C, Kolbach M. Reacciones Cutáneas Adversas a Lamotrigina: A propósito de tres casos. *Rev. Chilena Dermatol* 2004; 20(1): 35-39.
15. Chave T, Mortimer N, Sladden M, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005; 153: 241-253.
16. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; 136: 323-327.
17. Bradley T, Brown RE, Kucan JO et al. Toxic epidermal necrolysis: a review and report of the successful use of Biobrane for early wound coverage. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 124-132.
18. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000; 48: 473-478.
19. Viard I, Wehrli P, Bullani R et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockage of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-493.
20. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective. EuroSCAR study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 33-40.
21. Knowles S, Shear N. Clinical risk management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatologic therapy*, Vol 22, 2009, 441-451.
22. Aiken C, Orr C. Rechallenge with lamotrigine after a rash: a prospective case series and review of the literature. *Psychiatry (edgmont)* 2010;7(5):27-32.