

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A
ANTICONVULSIVANTES. REVISION
BIBLIOGRAFICA.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA:

DR. JACOBO RODRÍGUEZ ALVAREZ

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA**

TUTOR DE TESIS

DRA. SOCORRO OROZCO MARTINEZ

México, D.F.

Enero de 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

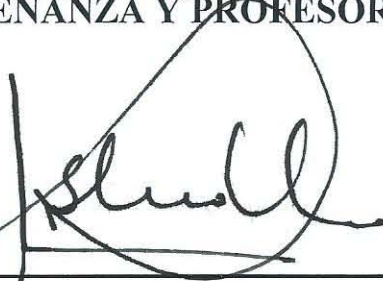
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SINDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A
ANTICONVULSIVANTES: REVISION
BIBLIOGRAFICA.**



DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. SOCORRO OROZCO MARTINEZ
TUTOR DE TESIS



DR. JOSE G. HUERTA LÓPEZ
CO-TUTOR DE TESIS

ÍNDICE:

Introducción.....	2
Incidencia.....	2
Patofisiología.....	3,4 y 5
Manifestaciones clínicas.....	5
Diagnóstico.....	6
Tratamiento.....	6
Bibliografía.....	7 y 8

Síndrome de Hipersensibilidad a Anticonvulsivantes.

Introducción

En 1988, Sher y Spielberg sugiere el término de Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA), el cual se describe como una reacción severa multiorgánica a antiepilépticos. Clásicamente se manifiesta con fiebre, rash, linfadenopatía y hepatitis. Esta reacción se describe con administración de algunos otros medicamentos. El síndrome de hipersensibilidad a Lamotrigina es comparable (en cuadro clínico) al síndrome a anticonvulsivantes que se presentan con otros, tales como los medicamentos aromáticos: fenobarbital, carbamazepina, primidona. Se caracteriza por fiebre usualmente 2-8 semanas después de iniciar el tratamiento, erupción en la piel (exantema eritematoso macular), linfadenopatía e involucro de afección multisistémica. (Hepatitis, eosinofilia, discrasia sanguínea, nefritis). Puede presentarse con dosis bajas desde 5-12.5-25 mg al día (dosis altas se relaciona con procesos severos). Se tiene una serie de 26 casos reportados, en todos los casos reciben tratamiento concomitante, otros anticonvulsivantes aromáticos (42%) y principalmente relacionado con Valproato (58%).¹⁻³

Incidencia.

El síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes es infrecuente, pero potencialmente fatal, pueden producir desórdenes multisistémicos que ocurren posterior a la exposición a fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, etc. La incidencia esta estimada entre el rango de 1 por 1000 a 1 por 10,000 exposiciones.¹ Con diversas manifestaciones clínicas y presentación variable por lo que es complicado realizar el diagnóstico. Frecuentemente, se encuentra reacción cruzada entre los anticonvulsivantes, la cual puede exceder 50%, esto ocurre cuando se suspende uno y se inicia otro anticonvulsivante. Reacción fatales a medicamentos se reportan en el 0.1% con el uso médico.¹⁻²

Se cuenta con un reporte de 26 casos con la presencia de hipersensibilidad a Lamotrigina en donde se refieren a la reacción a anticonvulsivantes son concomitante con otro medicamento hasta en el 40% de los pacientes³. En el otro 60% se encuentra la asociación con la administración concomitante con Valproato; la interacción de los medicamentos induce incremento de la depuración y eliminación de la vida media de la Lamotrigina; solo el riesgo de la reacción cutánea si presenta incremento significativo, aunque no se tienen los datos estadísticos precisos. La incidencia de síndrome no se encuentra clara por qué

tiene una presentación variable, datos clínicos diversos, y anomalías de laboratorio tienen resultados en reportes inexatos. Estudios epidemiológicos futuros son necesarios para conocer la incidencia de la asociación de Lamotrigina de SHA, los posibles factores de riesgo, y la potencialidad de la reacción cruzada con otros anticonvulsivos aromáticos, ya no se ha establecido adecuadamente.

Patofisiología.

Los tres anticonvulsivos más frecuentes tienen en común un anillo aromático de benceno que es metabolizado por la vía de citocromo P450 (CYP450) a un óxido areno. El óxido areno metabolizado, derivado de los tres anticonvulsivos tiene componentes altamente electrofílicos, los cuales encuentran con enlaces covalentes ligados a macromoléculas con disrupción en la función celular (citotóxico) o la formación de neoantígenos que activan una respuesta inmunológica. Estos metabolitos son altamente inestables y en condiciones normales pueden ser detoxificados por una determinada ruta. A través de la vía aferente y eferente se produce una conversión a un dihidrodiol por la enzima microsomal no-CYP450, epóxido hidrolasa (también llamado epóxido hidratasa, epóxido hidroxilasa, o aril óxido hidrolasa). Otras rutas de detoxificación son largas y menos significativas, estas se refieren a reducciones que sufren junto a glutatión (actualizado por epóxido glutatión-S transferasa) y un reordenamiento espontáneo del fenol, el cual presenta reacciones no enzimáticas con el glutatión.²⁻⁶

Esto tiene que ser postulado en la deficiente reducción enzimática por epóxido hidrolasa induce la formación de metabolitos tóxicos intermedios produciendo citotoxicidad (ej. Hepatitis) y reacciones de hipersensibilidad. Los linfocitos humanos son usados en estudios para comprobar esta teoría por que estos son realmente accesibles y cuentan con epóxido hidrolasa. Estos linfocitos son mezclados con microsomas de ratón (una fuente de CYP450) y que son incubados por la fenitoína. Los linfocitos de los pacientes con diagnósticos clínicos de síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos tienen altos datos de muerte celular comparados con los grupos controles. Las células que no son pretetradas con CYP450 muestran que no hay más datos de muerte celular en los grupos control, proveniente del metabolito, y no un componente que aparentemente es el responsable de la toxicidad. La adición de óxido 1, 1,1-tricloro-2-propeno, (TCPO) un componente no inhibitorio de epóxido hidrolasa, causa la muerte de un linfocito en control con datos similares presentados en los paciente con síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivos.

Los estudios mostrados con carbamazepina y fenobarbital dan similares resultados con la formación de linfocito de los pacientes quienes sufren reacción de hipersensibilidad cuando son usados estos medicamentos. Los linfocitos tratados con microsomas de hígado humano (como los de CYP450) revelaron el incremento de la concentración de la proteína microsomal y la citotoxicidad de la carbamazepina. Nuevamente la adición del TCPO incrementa la citotoxicidad en

los grupos control, pero no en pacientes con síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivante. La carbamazepina 10-11 epóxido, un metabolito activo de la carbamazepina, el cual no es un óxido arena, este no es tóxico a linfocito, y esto no es responsable directamente para SHA en pacientes que recibieron carbamazepina.⁶

En una serie de 50 pacientes con SHA de un anticonvulsivante, una prueba de linfocito tóxico demostró que el 80% de los pacientes fueron sensibles a estos tres anticonvulsivantes: (1) fenitoína, (2) carbamazepina, y (3) fenobarbital. Doce por ciento fueron sensibles a dos de los medicamentos. Por tanto la sensibilidad cruzada entre los tres anticonvulsivantes es esperada por lo que es la regla y no la excepción. El linfocito tóxico antes mencionado sugiere una base genética en la reducción de epóxido hidrolasa y por lo tanto en el SHA. Los pacientes con SHA exhibieron un linfocito tóxico intermedio cuando se comparó con los pacientes y controles. Pacientes, los cuales eran hermanos, tienden a mostrar una toxicidad comparable con cualquiera de los controles o con los pacientes con SHA, pero no con toxicidad intermedia. Esto sugiere que el defecto no es heredado de autosómica dominante paterno y que el riesgo de SHA es del 25%.⁵⁻⁶

La actividad deficiente de epóxido hidrolasa puede ser solo responsable por la teratogenicidad de los anticonvulsivantes. Experimentos en ratones muestra que TCPO incrementa la incidencia de malformaciones congénitas de la fenitoína también como el enlace covalente de los metabolitos de la fenitoína en el feto y tejido placentario. La diversidad de los síntomas que se observan en el SHA puede ocurrir por una variedad de razones. La tiroides y la médula ósea también se encuentran involucrados desde el óxido arena a través de la peroxidasa de tiroides y mieloperoxidasa, respectivamente. La formación de neoantígenos puede iniciar secundariamente un fenómeno inmune; el cual no se manifiesta en una variedad de respuestas individuales, convirtiendo la citotoxicidad directa del enlace covalente produciendo disfunción orgánica, en la ausencia de una respuesta inmune.

Las viejas teorías de la etiología del SHA fueron basadas en mecanismos inmunes estrictamente. Reporte de pruebas de parche positivos, anticuerpos circulantes a medicamentos, y prueba de estimulación de linfocitos positivos en un reporte de casos dio a creer en esta teoría. Dado la alta naturaleza electrofílica del óxido arena, uno esperaría anticipar en el enlace covalente a una molécula cercanamente tan rápido como la formación de óxido. Un reciente trabajo demostró que los pacientes que sufrieron de SHA poseían un anticuerpo que reaccionaba con isoenzima CYP450A1 de rata. Los anticuerpos humanos dirigidos contra proteína se encuentran en el retículo endoplasmico las cuales fueron demostradas en otras investigaciones. Esta proteína de alto peso molecular que se espera solo de CYP450, sugiere que el enlace covalente del metabolito de óxido arena modificó la enzima CYP450 de forma de neoantígeno.⁶

La naturaleza idiosincrática que produce estos efectos adversos es posible que se combine con estos factores. Un disturbio inicial en el metabolismo de las drogas o detoxificación⁶⁻⁷ causan alteraciones antigénicas de queratinocitos lo que puede disparar una respuesta celular mediada inmunológicamente^{7,8-12} influenciado por el HLA de cada individuo. Se observa una proliferación de linfocitos citotóxicos de antígeno específico y destrucción epidermal puede ocurrir vía linfocito CD8 y linfocito de función asociada a antígeno-1 (LFA-1) al unirse a receptores activan queratinocitos utilizando moléculas-1 de adhesión intercelular (ICAM-1) respectivamente¹³⁻¹⁵. El daño que producen los queratinocitos es parcialmente mediado por el Factor de Necrosis celular alfa.¹⁶⁻¹⁸

Manifestaciones Clínicas.

El síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes es raro, potencialmente las reacciones adversas a los medicamentos de diversos tratamientos fueron descritos con anticonvulsivantes aromáticos los cuales como fenitoína, carbamazepina, primidona, y fenobarbital. Este se caracteriza inicialmente con fiebre, usualmente de 2 a 6 semanas, posteriormente de iniciar la terapia anticonvulsivantes, la fiebre es el síntoma más común, se observa en el 90-100% de los casos. El rash ocurre en aproximadamente 90% de los pacientes. Este es usualmente un eritematoso macular que de comienzo confluye y puede generalizar hasta eritrodermia, presentando posteriormente descamación ala resolución del cuadro. La incidencia de severas reacciones cutáneas las que se presentan como Síndrome de Steven-Johnson y epidermólisis necrótica es baja (3 en 100,000).¹ El edema periorbitario y facial puede ser severo y ocurre en el 25% de los casos. Pequeñas lesiones dérmicas puede observadas por arriba del área edematosa. Amigdalitis exudativa, faringitis, úlceras orales y conjuntivitis pueden presentarse recurrentemente. Una variedad de otras reacciones cutáneas, no relacionados a Síndrome de hipersensibilidad, puede ser vista con anticonvulsivantes. Este incluye urticaria, púrpura, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa. La epidermólisis necrótica, la cual es poco común, abarca un periodo largo, usualmente se presenta es pacientes quienes son expuestos en diversas ocasiones o convulsiones recidivantes después de desarrollar hipersensibilidad. Las anomalías hepáticas ocurren en el 50% de los casos de SHA, mortalidad es entre 18 a 40% si se presenta hepatitis.¹⁻⁴ Los pacientes pueden presentar alteraciones con elevación en la función hepática y se puede presentar posteriormente al discontinuar el uso del medicamento. El retorno de las pruebas de funcionamiento hepático a la normalidad puede tardar hasta un año.

Una linfadenopatía leve ocurre en el 70% de los casos, puede presentarse local o generalizada. Las anomalías hematológicas ocurren por arriba del 50% de los pacientes y pueden incluir leucocitos con linfocitos atípicos, marcada eosinofilia y anemia. Otros síntomas de SHA incluyen mialgias y artralgias, rabdomiolisis, disfunción renal en el 11% de los pacientes, neumonitis en el 9% a 11%, y tiroiditis.⁴ El mecanismo etiopatológico del SHA es desconocido, este no se correlaciona a una dosis o niveles séricos de los medicamentos.

En cuanto el cuadro clínico en el síndrome de Hipersensibilidad asociado a Lamotrigina se asocia con la presencia de fiebre de 37.5°C-41.5° C (100%), rash-exantema (77%), erupción severa (19%), eosinofilia (19%), linfadenopatía (12%), C.I.D. (15%), alteraciones hematológicas (69%), anormalidades hepáticas (65%), anormalidades renales (23%), alteraciones músculo esqueléticas (8%), Síndrome de Steven-Johnson y epidermólisis necrótica (1%). El involucro multiorgánico se observa en el 46% de los casos.³

Diagnóstico.

El diagnóstico de SHA se realiza básicamente con la historia de exposición a estos medicamentos y exploración física. Los linfocitos atípicos, eosinofilia, elevación de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia pueden ser sugestivos de SHA, pero no hacen el diagnóstico.⁵

Otros reportes muestran el uso de la prueba de parche o prueba de transformación de linfocito en acercamiento al diagnóstico. Desafortunadamente, no hay una prueba específica para realizar el diagnóstico de SHA., ya que puede imitar un cuadro de sepsis, desórdenes autoinmunes, o linfomas. Estudios apropiados pueden hacernos tomar una adecuada ruta diagnóstica para el padecimiento.

Tratamiento.

El tratamiento del SHA es la administración de sintomáticos. Si presenta alteraciones en el uso del medicamento debe ser inmediatamente discontinuado. Las reacciones dérmicas severas requieren de cuidados especializados, que pueden ser en una unidad de quemados. Una atención estricta sobre el manejo del dolor y mantener un balance hídrico adecuado. Los corticoesteroides sistémicos que son utilizados en el instante del inicio del padecimiento, no sé a observado eficacia en este tratamiento. La necesidad de continuar el tratamiento anticonvulsivante debe ser cuidadosa por la presencia de reactividad cruzada. Los pacientes que han presentado SHA deben de abolir los óxidos de los anticonvulsivantes en un futuro. El uso de n-acetilcisteína con el fin de reponer la capacidad antioxidante a inhibir las reacciones inmunes mediadoras por citocinas, y la pentoxifilina en el periodo inicial, la que actuaría bloqueando el factor de necrosis tumor al alfa lo que se supone disminuyen el riesgo de que el síndrome evolucione a epidermólisis necrótica o Síndrome de Steven-Johnson.

Se realizó un reporte de un caso¹⁹ de un paciente femenino de 29 años, el cual presentó epidermólisis necrótica posterior a 23 días de agregar Lamotrigina al tratamiento anticonvulsivantes con Valproato de Sodio. Se da manejo de soporte así como antibiótico sin mejoría, recibí hidrocortisona 300 mg y dexametasona 4mg qid, manteniéndose la extensión de las lesiones. Se inicia ciclosporina I.V.

4.5mg/kg/día (manteniendo niveles séricos en rango 90-320mcg/L) durante 16 días, observando desde las primeras 24 hrs de manejo el cese de las lesiones y mejoría clínica, no hubo reactividad de la enfermedad al suspender la terapia inmunosupresora. Tras la fisiopatología, antes mencionada, se realiza manejo inmunomodulador relativamente selectivo, como ciclosporina, y se reduce sus efectos adversos por manejo en periodos cortos y la epidermolisis necrótica, por lo que podría ser una opción terapéutica en este tipo de reacciones.

Referencias Bibliográficas.

1. - Chan HL, Sten RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS; The incidente erythema multiforme, , Stevens-Johnson syndrome, año tóxico epidermolisis necrolysis. A population –base study with particular referente to reaction caused by drugs amo ver outpatients. *Arch. Dermatol* 1990 Jan; 126(1):43-7.
- 2.- Kamalian M., Zainal D., Mokhtar N., Nazmi N. Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermolisis necrolysis in norteantern Malasia., *Int J Dermatol*. 1998; Jul; 37(7): 520-3.
3. - Schilenger RG, Shapiro LE, Shear NH, Lamotrigina-induce severa cutaneous adverse reactions.; *Epilepsia* 1998; *Supl 17*, S22-6. *Review*.
4. - Sharma VK, Dahr S; Clinical pattern por favor cutaneous drugs eruption among children and adolescentes in norte Indiana., *Pediatr Dermatol* 1995 June; 12(2): 178-83.
- 5.- Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawkin D, Maleville J, Taibe A.; Diagnosis clasification and management of erythem multiforme and Stevens-Johnson Syndrome., *Arch Dis Child*. 2000 Oct.; ie(4): 347-52.
- 6.- Fridmann PS, Strinckland I, Pirmohamed M, Park K. Investigación of mecanismo in toxic epidermal necrolysis índice by carbamazepina. *Arch. Dermatol*. 1994; 130:589-604.
7. - Wolkenstein P, Dominique C, Laurent P, Revuz J, Roujeau JC, Bagot M. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. *Arch. Dermatol*. 1995;131;544-51
8. - Merlot Y, Gravallesse E, Guillen FJ, Murphy GF. Lynphocyte subsets and Langerhans cells in toxic epidermal necrolysis. Report of a case. *Arch. Dermatol*. 1986;122:455-8.
9. - Hertl M, Merk HF, Bohlen H. T-cell subsets in drug-induces toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol*. 1992; 128:466-8.

- 10.- Hert M, Bohlen H, Jurgert F, Boecker C, Knaup R, Merk H. Predominance of epidermal CD8+ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by beta-lactam antibiotics. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 101: 794-9.
- 11.- Correia O, Luis D, Ramos JP, Resende C, Fleming J. Cutaneous T-cell reactivity in toxic epidermal necrolysis. *Arquivo. Dermatol.* 1993; 129:466-8.
- 12.- Miyauchi H, Hosokawa H, Akaeda T, Iba H, Asad Y. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 1991;127:851-5.
- 13.- Simón JC, Cruz PD, Bergstresser PR, Davis LS, Tigelaar RE, Phorbol myristate acetate-activated keratinocytes stimulate proliferation of resting peripheral blood mononuclear lymphocytes via MHC-independent, but protein kinase C- and intercellular adhesion molecule 1-dependent mechanism. *J. Immunol.* 1991;146:476-84.
14. - Symington FW, Santos EB. Lysis of human keratinocytes by allogeneic HLA class I-specific cytotoxic T cells: Keratinocytes ICAM-1 (CD54) and T cell LFA-1 (CD11a/CD18) mediate enhanced lysis of IFN-gamma treated keratinocytes. *J. Immunol.* 1991; 146:2169-75.
- 15.- Villada G, Roujeau JC, Clerici T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathologic of toxic epidermal necrolysis. Keratinocytes, HLA-DR expression, Langerhans cells, and mononuclear cells: An immunopathologic study of five cases. *Arch. Dermatol.* 1992; 128:50-3.
- 16.- Shalaby MR, Friendly B, Sheehan KC, Schreiber RD, Ammann AJ. Prevention of the graft-versus-host reactions in newborn mice by antibodies to tumor necrosis factor-alpha. *Transplantation* 1989;47:1057-61.
17. - Ferrara J, Atkinson K eds. *Graft-vs-Host Disease: Immunology, Pathophysiology and Treatment*. New York: Marcel Dekker, 1990; 225-76.
- 18.- Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanerkelen A. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 1994; 130:605-8.
19. - Sullivan JR, Watson A. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: A discussion of pathogenesis and immunosuppressive management. *Australasian Journal of Dermatology* 1996;37,208-212.