

052-24/CNFEV/DFV/DNFD

Panamá, 23 de septiembre de 2024

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD Y POBLACIÓN GENERAL**

De: **MGTER. URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A ANTICONVULSIVANTES (FENITOÍNA, VALPROATO DE MAGNESIO, LAMOTRIGINA Y FENOBARBITAL) Y REACTIVIDAD CRUZADA

PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE UNA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES (FENITOÍNA, VALPROATO DE MAGNESIO, LAMOTRIGINA Y FENOBARBITAL), EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes es un síndrome raro que potencialmente amenaza la vida del paciente y ocurre tras la exposición a un anticonvulsivante².

La frecuencia de aparición se estima entre 1-1.000 a 1-10.000 expuestos, aunque probablemente estos datos son menores a la incidencia real, ya que el síndrome tiene distintas formas de presentación, lo que dificulta su correcto diagnóstico^{2,3}.

Las manifestaciones clínicas, generalmente aparecen entre una y ocho semanas tras el inicio del tratamiento anticonvulsivante. Sin embargo, en los casos de reexposición las manifestaciones clínicas pueden aparecer en horas o días. La tasa de mortalidad aproximada es del 10 al 20% y esta va ligada al grado de alteración hepática alcanzado y este se relaciona a su vez con el tiempo transcurrido desde el inicio del síndrome hasta la interrupción del anticonvulsivante^{2,3}.

Entre los anticonvulsivantes, los que con mayor frecuencia pueden desencadenar el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes son los que poseen estructuras con anillos aromáticos, tales como: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina, y con menor frecuencia ácido valproico, etosuximida, levitracetam y zonisamida⁵.

En los pacientes con síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, el cambio del medicamento causante del síndrome por otro diferente puede causar reactivación de los síntomas. A esta segunda reacción de hipersensibilidad se denomina fenómeno de reactivación cruzada o flare-up⁵.

La tasa de reactividad cruzada entre fármacos anticonvulsivantes es mayor al 75%³.

Es importante detectar de manera precoz esta entidad puesto que sus consecuencias pueden ser potencialmente graves^{2,3}.

Características clínicas del síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes

El síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes se caracteriza principalmente por fiebre (presente entre el 90-100% de los pacientes), que suele ser el signo inicial y preceder en varios días a la erupción cutánea; linfadenopatías y compromiso de órganos internos (Tabla N°1)^{2,3,5}.

La afectación cutánea se encuentra en aproximadamente el 90% de los casos. Habitualmente aparece como una erupción eritematosa, maculopapular confluyente y pruriginosa que afecta la cara y el tronco para extenderse posteriormente a las extremidades y puede convertirse en una dermatitis exfoliativa. Aunque es poco habitual, las pústulas son una posible forma de manifestación, al igual que el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). En el 25% de los casos se observa edema facial y periorbitario, que puede llegar a ser muy deformante y ayuda a diferenciar este síndrome de las otras reacciones alérgicas medicamentosas en donde el edema respeta el rostro^{2,3}.

Con relación al compromiso sistémico, el órgano interno más frecuentemente afectado es el hígado (50-60%). La afectación hepática puede ir desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas hasta la necrosis hepática fulminante^{2,3}.

El siguiente órgano más comúnmente involucrado es el riñón (p. ej., nefritis intersticial, vasculitis)^{2,3}.

Siguen al hígado y al riñón, en orden de frecuencia, las alteraciones a nivel del corazón, pulmón o sistema nervioso central. La afectación de tiroides puede aparecer como hipotiroidismo 3 meses después del inicio de la reacción, pero puede ser transitoria y la desaparición es esperable en la mayoría de los pacientes en un plazo de 12 a 18 meses³.

Alteraciones analíticas del síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes

Suele haber leucocitosis con eosinofilia y linfocitosis atípica. Otras anomalías descritas son: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia e hipogammaglobulinemia³.

Tabla N°1: Características más comunes del SHA y tasa de incidencia

Manifestaciones clínicas:

Fiebre (90-100%)
Erupción cutánea (90%)
Linfadenopatías (70%)
Hepatomegalia/hepatitis (50-60%)
Edema facial o periorbitario (25%)
Conjuntivitis/faringitis (10%)
Esplenomegalia
Resolución espontánea tras la interrupción del medicamento; reaparición con la reintroducción

Alteraciones analíticas:

Alteraciones hematológicas leucocitosis con eosinofilia (50%)

Puede haber alteración de las pruebas de función hepática

Fuente: Tomado de Nogueiras, R. 2019. Revisión del síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, a propósito de un caso clínico complejo. Medicina Clínica Práctica. Vol 2(3):51-53. Consultado: 23 de septiembre de 2024.

Mecanismos propuestos

Aunque se han propuesto varios mecanismos, generalmente se considera que el síndrome es causado por acumulación de productos intermedios tóxicos (óxidos de areno) del metabolismo de los anticonvulsivantes aromáticos, lo que implica que el grado de hipersensibilidad cruzada entre este grupo de antiepilépticos sea alto (en torno al 75%)^{3,4}.

Los óxidos de areno tienen la capacidad de unirse a macromoléculas celulares y provocar necrosis, apoptosis o desencadenar respuestas inmunes secundarias. Los individuos susceptibles tendrían una actividad disminuida de la enzima epóxido hidrolasa responsable de la detoxificación de estos metabolitos. Se ha observado, además, una tendencia familiar en la presentación del síndrome^{3,4}.

No debe confundirse el síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos con los efectos adversos cutáneos que pueden presentar estos medicamentos. Estos efectos adversos son generalmente leves (exantema y urticaria), y los pacientes afectados no presentarían fiebre, o afectación de órganos internos como ocurre en los afectados por el síndrome de hipersensibilidad³.

Situación en Panamá

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido recientemente un reporte de sospechas de reacciones adversas graves (requirió hospitalización) asociado a la administración de diferentes medicamentos anticonvulsivantes. Se trata de un paciente masculino de 41 años con antecedentes de un accidente automovilístico que acudió a una instalación de salud por cuadro de convulsiones donde se le prescribió fenitoína 100 mg vía oral cada día. Con la primera dosis, el paciente experimentó dificultad para respirar y ronquera, por lo que se le omitió la administración de fenitoína¹.

Al día siguiente inició tratamiento con valproato de magnesio, experimentado las mismas reacciones adversas, por lo que se le suspendió la administración de este medicamento¹.

Posteriormente, se le prescribió fenobarbital 64 mg cada noche y lamotrigina 100 mg tabletas cada día en la primera semana de tratamiento y luego aumentar a 200 mg cada día. Al aumentar la dosis a 200 mg de lamotrigina, el paciente presentó dermatosis en tórax y espalda, dificultad respiratoria y ansiedad, por lo que se suspendió la administración de lamotrigina y continuaba con fenobarbital¹.

Finalmente, también se suspendió la administración de fenobarbital, ya que el paciente experimentó dermatitis generalizada, edema facial, fiebre, elevación de transaminasas y eosinófilos¹.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población informamos lo siguiente:

A los profesionales de la salud:

❖ El síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, también conocido como reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)³ es una reacción adversa grave que puede cursar con distintas manifestaciones clínicas y suele definirse por la presencia de fiebre, erupción cutánea y afectación de uno o más órganos internos^{2,3}.

❖ Las manifestaciones clínicas, generalmente aparecen entre una y ocho semanas tras el inicio del tratamiento anticonvulsivante^{2,3}. Sin embargo, en los casos de reexposición las manifestaciones clínicas pueden aparecer en horas o días³.

❖ La tasa de mortalidad aproximada es del 10 al 20% y está vinculada al grado de alteración hepática alcanzado y este se relaciona a su vez con el tiempo transcurrido desde el inicio del síndrome hasta la interrupción del antiepiléptico^{2,3}.

❖ Los medicamentos anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, oxcarbazepina, carbamazepina, fenobarbital y lamotrigina), son los que más a menudo se relacionan con este síndrome. También se ha descrito este síndrome con menor frecuencia con la administración de ácido valproico, etosuximida, levetiracetam y zonisamida⁵.

❖ La tasa de reactividad cruzada entre fármacos anticonvulsivantes es mayor al 75%^{2,3,4}.

❖ El síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes debe sospecharse en todo paciente en tratamiento anticonvulsivante que presente: fiebre, erupción cutánea, linfadenopatías y aumento de transaminasas. Es importante el reconocimiento precoz de este síndrome y la retirada del medicamento anticonvulsivante causante, a fin de evitar complicaciones y desenlaces fatales^{2,3}.

❖ En este caso se consideró como posible factor de riesgo para la dermatosis asociada a la lamotrigina, la dosis inicial de lamotrigina utilizada en el paciente, ya que se ha observado una fuerte asociación entre el riesgo global de erupciones cutáneas y la administración de dosis iniciales de lamotrigina elevadas, así como superar la dosis de escalada recomendada del tratamiento de lamotrigina⁶.

La dosis inicial recomendada de lamotrigina en combinación con un inductor de la glucuronidación de lamotrigina (fenobarbital) en el tratamiento de la epilepsia es 50 mg/día durante las primeras 2 semanas y luego 100 mg cada día durante las semanas 3 y 4, mientras que la dosis inicial administrada en este caso, muestra ser mayor a la recomendada y la escalada de dosis se hizo en función a 7 días, mientras que la recomendación es que los aumentos de dosis se hagan cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento establecida entre 200-400 mg cada día (una al día o dividida en dos dosis). Para alcanzar la dosis de mantenimiento se puede aumentar la dosis en 100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han necesitado hasta 700 mg cada día para alcanzar la respuesta óptima⁶.

❖ Consulte en la Sección de Alertas y Comunicados de la página web del Ministerio de Salud, las siguientes notas de seguridad de medicamentos:

- Nota de seguridad de medicamentos 0483/CNFV/DNFD de 30 de abril de 2014, titulada: "Interacción entre lamotrigina y ácido valproico puede potenciar el desarrollo de reacciones adversas cutáneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson)".
- Nota de seguridad de medicamentos 043/CNFV/DNFD de 14 de junio 2018, titulada: "Reacción grave al sistema inmune con el uso de Lamical (lamotrigina)".
- Nota de seguridad de medicamentos 027/CNFV/DNFD de 19 de julio 2023, titulada: "Factores de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas asociadas a la administración de lamotrigina".
- Nota de seguridad de medicamentos 078-23/CNFV/DNFD de 5 de diciembre 2023, titulada: "Anticonvulsivantes levetiracetam y clobazam – advertencia sobre una reacción medicamentosa poco común, pero grave".

A los pacientes

❖ Con los medicamentos para reducir la frecuencia y severidad de las convulsiones (medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes pueden experimentar una reacción adversa poco común, pero potencialmente grave denominada síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivante, que cursa con fiebre, erupción extensa de la piel, dolor y/o sensibilidad de los ganglios, aumento de eosinófilos y alteración de la función de órganos internos como el hígado y los riñones.

- ❖ Si está en tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes informe inmediatamente a su médico si experimenta fiebre, erupciones en la piel y dolor y/o sensibilidad de los ganglios.
- ❖ Se ha documentado que el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes puede ocurrir con mayor frecuencia entre medicamentos con características estructurales similares (anillos aromáticos): carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina. Este síndrome también se ha asociado con menor frecuencia a la administración de ácido valproico, etosuximida, levitracetam y zonisamida.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarnos al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Expediente de Reacciones adversas asociadas a lamotrigina. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Consultado: 23/09/2024.
2. Allende, M. et al. 2004. Síndrome de Hipersensibilidad cruzado entre antiepilépticos: a propósito un caso. Farmacia Hospitalaria (Madrid). Vol.28(1): 56-58
3. Nogueiras, R. 2019. Revisión del síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, a propósito de un caso clínico complejo. Medicina Clínica Práctica. Vol 2(3):51-53
4. Mullins, E. et al. 2011. Reacciones cutáneas adversas a anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo. Revista Chilena de Dermatología. Vol 27(1):71-76
5. M. Ochando Díez-Canseco, M. Reguero Capilla, I. Domínguez-Romero et al., 2024. Síndrome de DRESS y reactivación cruzada por otros antiepilépticos: cómo resolver el problema. Sociedad Española de Neurología.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61568/FT_61568.html. Consultado: 23/09/2024.

El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

ED/MD.....Última línea.....