

0483/CNFV/DNFD

Panamá, 30 de abril de 2014

Para: **Profesionales sanitarios**



De: **MAGÍSTER ERIC CONTE**

Director Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA

Interacción entre Lamotrigina y Ácido valpróico puede Potenciar el Desarrollo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (Síndrome de Stevens-Johnson).

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, CONSIDERA PERTINENTE PRESENTARLES EL SIGUIENTE CASO:

Descripción de un caso ocurrido en Panamá

Paciente femenina de 55 años de edad sin antecedentes alérgicos conocidos fue diagnosticada entre septiembre y octubre de 2013 con epilepsia parcial simple, para la cual se le prescribió ácido valpróico 500 mg cada día. En una cita de seguimiento en octubre de 2013, el neurólogo le prescribió lamotrigina 100 mg cada día. El 26 de noviembre de 2013, la paciente es admitida en un Centro Hospitalario de la Ciudad de Panamá con una historia de más o menos una semana de evolución de lesiones papuloeritematosas confluentes pruriginosas, que iniciaron en el tronco y que luego se extendieron a las extremidades y cara. Además se reportó afección de mucosas y genitales asociados a fiebre sin predominio de horario. El Servicio de Dermatología indica que el cuadro es compatible con el síndrome de Stevens-Johnson, por lo que el Servicio de Neurología indicó que el paciente sólo se tratara con ácido valpróico. Intrahospitalariamente el tratamiento farmacológico consistió en metilprednisolona 60 mg IV, hidroxicina 25 mg H.S., difenhidramina 25 mg cada 8 horas y ácido valproico cada 12 horas con mejoría de cuadro. La paciente egresó de este Centro Hospitalario, el 6 de diciembre de 2013.

Información para los profesionales de la salud

- ❖ El Síndrome de Stevens-Johnson es una reacción cutánea grave que puede aparecer durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lamotrigina. Sin embargo, se han reportado casos aislados después de un tratamiento prolongado (> 6 meses).
- ❖ El Síndrome de Stevens-Johnson asociado a lamotrigina se ha reportado con una frecuencia de aparición rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y cuando se presenta requiere la hospitalización y discontinuación de la terapia.
- ❖ El riesgo global de que se produzca una erupción cutánea parece estar fuertemente asociado con:
 - El uso concomitante de valproato (incluyendo ácido valproico y divalproex sódico).
 - La administración de dosis iniciales de lamotrigina elevadas.
 - Realizar una escalada de dosis con dosis por encima de las recomendadas¹⁻³.Sin embargo, han ocurrido casos en la ausencia de estos factores³.
- ❖ El Comité de Seguridad de Medicamentos de Reino Unido considera que la administración concomitante de valproato sódico es uno de los principales factores de riesgo de aparición de reacciones cutáneas graves con la lamotrigina, ya que valproato puede aumentar sustancialmente las concentraciones séricas de lamotrigina, al inhibir su glucuronidación por inhibición competitiva, lo que reduce su metabolismo y el aclaramiento, aumentando casi al doble el valor medio de la semivida de lamotrigina⁴.
- ❖ El esquema de dosificación de lamotrigina en pacientes mayores de 12 años de edad tratados complementariamente con valproato es el siguiente:

Semana de Tratamiento	Esquema de dosificación de Lamotrigina
Semana 1 y 2	12.5 mg cada día (comprimidos de 25 mg administrado en días alternos) ¹⁻²
Semana 3 y 4	25 mg cada día ¹⁻²
Dosis de mantenimiento habitual	100-200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis). Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 25-50 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que alcance la respuesta óptima ¹⁻² .

- ❖ En estudios con adultos en los que se utilizaron las recomendaciones de dosificación de lamotrigina actuales, la incidencia de aparición de erupciones cutáneas graves es aproximadamente de 1 de cada 500 pacientes con epilepsia. Aproximadamente la mitad de estos casos se han notificado como Síndrome de Stevens-Johnson (1 de cada 1.000). En los ensayos clínicos los pacientes con trastorno bipolar, presentaron una incidencia de erupción cutánea grave de aproximadamente 1 de cada 1.000¹⁻².
- ❖ El riesgo de que se produzcan erupciones cutáneas graves en niños es mayor que en los adultos. Los datos disponibles de una serie de estudios sugieren que la incidencia de erupciones cutáneas asociadas con hospitalización en niños epilépticos varía de 1 de cada 300 a 1 de cada 100¹⁻².
- ❖ En niños, la aparición inicial de una erupción cutánea se puede confundir con una infección, siendo los médicos los que deben considerar la posibilidad de que se esté produciendo una reacción adversa al tratamiento de lamotrigina en los niños que desarrollen síntomas de erupción cutánea y fiebre durante las ocho primeras semanas de tratamiento¹⁻².

Recomendaciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia para el profesional de la Salud:

- ❖ Informar a los pacientes de la posible aparición de erupciones cutáneas especialmente durante las primeras 8 semanas⁵.
- ❖ Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de alergia o erupciones cutáneas a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de la aparición de erupciones cutáneas no graves tras el tratamiento con lamotrigina, fue aproximadamente 3 veces superior en estos pacientes, en comparación a los que no tenían dichos antecedentes¹⁻².
- ❖ Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen una erupción cutánea deben ser examinados lo antes posible y se les debe retirar el tratamiento con lamotrigina inmediatamente, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el tratamiento con lamotrigina¹⁻².
- ❖ No se recomienda reiniciar el tratamiento con lamotrigina en el caso de pacientes que hayan interrumpido con anterioridad el tratamiento con lamotrigina debido a la aparición de erupciones cutáneas asociada al tratamiento, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo¹⁻².
- ❖ Si el paciente ha desarrollado síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica por el uso de lamotrigina, no debe reiniciarse el tratamiento con lamotrigina en estos pacientes en ningún caso¹⁻².
- ❖ La administración de la combinación lamotrigina + valproato puede ser útil desde el punto de vista terapéutico⁴, pero es probable que precipite una erupción cutánea grave⁵, por tanto, es preciso seguir el esquema de dosificación descrito anteriormente para minimizar la aparición de reacciones adversas^{1, 2, 4}.
- ❖ Reporte sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota informativa y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes de información consultadas:

1. Medicines and Medical Devices, Nueva Zelanda [en línea] > <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/a/Arrow-Lamotriginetab.pdf>>Consulta:07/04/2014.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España [en línea] <http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61568/FT_61568.pdf>Consulta: 07/04/2014.
3. Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020241s039,020764s032,022251s001lbl.pdf>Consulta: 07/04/2014.
4. BAXTER, Karen. Stockley. Interacciones Farmacológicas. Pharma Editores. Tercera edición. Barcelona. 2009. 1296 p.
5. DIPIRO, Joseph. Pharmacist's Drug Handbook. Pensilvania, Springhouse Corporation, 2001. 1282 p.

-----última línea-----MD