

# *Alteraciones hematológicas asociadas al síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes en una paciente tratada con lamotrigina.*

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "ELISEO NOEL CAAMAÑO" .MATANZAS.

**Revista Médica Electrónica 2009;31(3)**

Alteraciones hematológicas asociadas al síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes en una paciente tratada con lamotrigina.

Hematological alterations associated to the hypersensitivity syndrome caused by anticonvulsants in patients treated with lamotrigine.

## **AUTORES**

Dra. Adys Gutiérrez Díaz. (1)

**E-mail:** [addyg.mtz@infomed.sld.cu](mailto:addyg.mtz@infomed.sld.cu)

Dr. Luis Ramón Rodríguez. (2)

Dra. Daycee Breña Escobar.(3)

Dr. Ricardo Busto Aguiar.(4)

Dra. Lisette Font Pavón. (5)

Dra. Vivian Reyes Carmenate.(4)

Dr. Marino Hereira Tarifa. (5)

- 1) Especialista I Grado Hematología. Profesora Instructora. Hospital Pediátrico Docente "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas.
- 2) Especialista I Grado Hematología. Especialista I Grado Medicina General Integral. Instituto de Hematología. La Habana.
- 3) Especialista I Grado Pediatría. Especialista I Grado Medicina General Integral. Profesora Instructora. Hospital Pediátrico Docente "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas.
- 4) Especialistas I Grado Pediatría. Profesores Instructores. Hospital Pediátrico Docente "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas.
- 5) Especialistas I Grado Pediatría. Hospital Pediátrico Docente "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas.

## **RESUMEN**

El síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos es una reacción adversa grave de naturaleza idiosincrásica que cursa con distintas manifestaciones clínicas y cuyo mecanismo de producción se desconoce. Se presenta una paciente de 5 años con antecedentes de lesión estática y epilepsia, tratada durante dos años con politerapia anticonvulsivante con valproato de magnesio y topiramato, y reciente introducción de lamotrigina a dosis elevadas, fármaco del grupo de las feniltriazinas. A la cuarta semana de su inicio la paciente comenzó con fiebre, exantema maculopapular generalizado, conjuntivitis, linfadenopatías, edema periorbitario, hepatotoxicidad aguda, trombocitopenia severa y anemia megaloblástica, este último efecto no descrito en los casos reportados anteriormente. La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa y se describe la interferencia con el metabolismo del ácido fólico a largo plazo. El ácido valproico reduce el metabolismo de la lamotrigina, lo que puede explicar la aparición temprana de anemia megaloblástica en una paciente con controles hematológicos normales hasta el momento de la presentación del cuadro. Con la suspensión de la lamotrigina se alcanzó el valor normal de las plaquetas al séptimo día y la anemia desapareció progresivamente con la administración de ácido fólico.

## **DeCS**

**EPILEPSIA/quimioterapia**

**TRIAZINAS/efectos adversos**

**ANTICONVULSIVOS/efectos adversos**

**HIPERSENSIBILIDAD**

**HUMANOS**

**PREESCOLAR**

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos es una reacción adversa grave que puede cursar con distintas manifestaciones clínicas y suele definirse por la presencia de fiebre, erupción cutánea y afección de uno o más órganos internos. Se describió inicialmente con antiepilépticos aromáticos como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona. Su incidencia es difícil de estimar porque no existen criterios diagnósticos claramente establecidos, pero se sitúa en alrededor de un caso por cada 1.000-10.000 expuestos. (1,2)

La lamotrigina es un fármaco antiepiléptico del grupo de las feniltiazinas, indicado para el tratamiento de la epilepsia como monoterapia en los adultos y como terapia añadida tanto en niños como en adultos. Actúa inhibiendo la liberación neuronal del ácido glutámico, principal aminoácido excitador rápido del cerebro, implicado en la génesis de las crisis epilépticas. Uno de los efectos secundarios más frecuentes es el rash cutáneo en forma de lesiones maculopapulosas que aparecen hasta en el 10% de los pacientes tratados (3,4). Se han descrito casos de síndrome de hipersensibilidad por el uso de lamotrigina, aunque no se ha establecido su incidencia (5), mientras que las alteraciones hematológicas aisladas, o formando parte del síndrome son más raras (6,7). Se presenta a una paciente con trombocitopenia y anemia megaloblástica secundaria al uso de la lamotrigina, en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes.

### Caso clínico

Paciente de 5 años de edad, blanca, femenina, nacida por parto eutócico, a término, con antecedentes de haber presentado a los 28 días de nacida convulsiones generalizadas, por lo que se inició tratamiento con carbamazepina y nitrazepán. Al examen físico neurológico presentaba hipotonía generalizada. A los 7 meses de edad presentó una meningoencefalitis viral que dejó como secuela una hemiplejía izquierda con una parálisis facial derecha. Se le realizó una resonancia magnética nuclear concluyéndose como un infarto cerebral derecho. A partir de los 3 años de edad, y por presentar crisis convulsivas tónicas, se instauró tratamiento con topiramato y valproato de magnesio. Presentaba, como efectos adversos a esta medicación, disminución del apetito, alopecia parcial y constipación. Durante su seguimiento se le efectuaron de manera regular controles hematológicos y bioquímicos sin ninguna alteración. En su evolución, las crisis convulsivas eran de difícil control, por lo que se añadió al tratamiento dosis escalonadas de lamotrigina hasta alcanzar altas dosis (0.6 mg/kg/día y se fue incrementando hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5mg/kg/día). El 18 de noviembre de 2008, a los 20 días de iniciada esta nueva droga, ingresó por presentar fiebre, linfadenopatías cervicales, petequias en miembros inferiores, glositis y proctitis. A las 48 horas de su ingreso comenzó con lesiones cutáneas de tipo exantema maculopapular, conjuntivitis no supurativa, edemas en las manos, los pies y periorbitario, y surgieron elementos sugestivos de hepatotoxicidad aguda dados por elevación de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia y movimientos en el coagulograma. Complementarios realizados: ALAT: 17.2 U/L, ASAT: 139.0 U/L, GGT: 50U/L, FAS: 148U/L, Bilirrubina T: 2.8mg/l, Bilirrubina I: 2.3 mg/dl, Bilirrubina D: 0.5 mg/dl, Creatinina: 49 µmol/l, Urea: 2.5 mmol/l; Proteínas totales: 48g/l, Albúmina: 18 g/l, glicemia: 4,2mmol/l.

Estudios hematológicos: Hb: 9.4 g/dl, Hto: 0.32, plaquetas:  $10 \times 10^9$  /l, leucocitos:  $14.3 \times 10^9$  /l, neutrófilos: 62%, linfocitos: 26%, monocitos: 10%, eosinófilos: 1%, mielocitos: 1%, juveniles: 1%, reticulocitos: 0.9%, eritrosedimentación: 3 mm/h Coagulograma: TP: C: 14", P: +60", TPT k: C: 35", P: 46" Hierro sérico: 20.8 µmol/l

Test de Coombs negativo

Lámina periférica: Anisocitosis, hipocromía, macrocitosis, ligera leucocitosis con neutrofilia, pseudopelger y desviación a la izquierda, monocitosis, trombocitopenia severa.

Medulograma: Normocelular, con incremento de la grasa, blastos menos de 5%, ausencia de células metastásicas. Sistema megacariopoyético íntegro con megacariocitos en rosario. Sistema granulopoyético con hiperplasia moderada e incremento de formas intermedias, stabs gigantes y pseudopelger. Sistema eritropoyético con hiperplasia ligera, cambios megaloblásticos, binuclearidad y asincronía madurativa núcleo citoplasma. Conclusión: Trombocitopenia con sistema megacariopoyético íntegro y cambios megaloblásticos y dishemopoyéticos sugestivos de déficit de vitamina B12 y/o ácido fólico.

Al momento del ingreso de la paciente se planteó una proctitis, acompañada de trombocitopenia y anemia megaloblástica de posible causa medicamentosa. Con la evolución posterior y la aparición de las manifestaciones clínicas y de laboratotio antes mencionadas, se concluyó como un síndrome de hipersensibilidad por lamotrigina. Se inició tratamiento parenteral con ciprofloxacina y tratamiento local para la proctitis, ácido fólico 5 mg diarios, vitamina B12 100 µg diarios, vitamina K 5mg diarios, así como albúmina humana al 20%. A las 48 horas se discontinuó el tratamiento anticonvulsivante previo y se inició la administración endovenosa de difenilhidantoína y medazolán en el caso de presentar convulsiones. El estado de la paciente mejoró progresivamente con desaparición de las lesiones en la piel, la conjuntivitis, la fiebre, las adenopatías cervicales, los edemas y se normalizaron las pruebas de la función hepática,

incluyendo el coagulograma. A los 7 días de suspendida la lamotrigina las plaquetas alcanzaron cifras normales y hubo un incremento paulatino de la hemoglobina (Tabla No.1). En la actualidad la paciente se encuentra bajo tratamiento con difenilhidantoína y topiramato.

**Tabla No.1.**  
**Valores hematológicos al ingreso y después de suspendida la lamotrigina.**

| Valores       | Al ingreso            | A la semana            | 2 semanas              |
|---------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Plaquetas     | 10×10 <sup>9</sup> /l | 186×10 <sup>9</sup> /l | 580×10 <sup>9</sup> /l |
| Hemoglobina   | 9.4 g/dl              | 9.4 g/dl               | 10.6 g/dl              |
| Reticulocitos | 0.9%                  | 1.3%                   | 20.0%                  |

## DISCUSIÓN

En el síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos los síntomas suelen presentarse durante los primeros 2 meses de iniciado el tratamiento, aunque se han descrito casos con períodos de inducción más prolongados. La fiebre suele ser el signo inicial y está presente en la mayoría de los pacientes. En el 70 al 90% de los casos, entre las 24 y 48 h se detectan linfadenopatías y lesiones cutáneas, a menudo en forma de un exantema maculopapular confluyente y pruriginoso, que puede generalizarse y convertirse en una dermatitis exfoliativa. Ocasionalmente se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson o necrosis tóxica epidérmica, por lo que la mayoría de los autores son estrictos y aconsejan retirar el tratamiento de forma inmediata si no se puede atribuir claramente el exantema a otra causa. En más de la mitad de los pacientes existe alguna forma de afección hepática que puede abarcar desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, hasta necrosis hepática fulminante. (8,9)

El síndrome muestra un amplio espectro de gravedad clínica y puede inducir raramente coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico. Otras posibles manifestaciones sistémicas son: artromialgias, edema facial y distintas formas de afección renal, pulmonar o del sistema nervioso central. Debido a que la presentación clínica es variada, es importante mantener un alto índice de sospecha. Si el diagnóstico es rápido y se retira el fármaco, el paciente suele mejorar en días o semanas, aunque en algunos casos los síntomas pueden fluctuar y la afección hepática puede tardar varios meses en resolverse totalmente. La mortalidad se sitúa en un 10% y la causa de muerte más frecuente es la insuficiencia hepática. En los pacientes con hepatitis grave e ictericia, la mortalidad aumenta de un 12 a un 50%. (1,7,9,10)

En la fisiopatología del síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos se han implicado los metabolitos reactivos arenoóxidos que se forman tras la oxidación de los antiepilépticos por el sistema del citocromo P450. Una de las hipótesis más aceptadas propone que existe un desequilibrio entre la formación y la destoxicación de estos metabolitos. Se ha señalado que en algunas personas, quizás determinado genéticamente, la enzima epoxidohidrolasa causante de la destoxicación tiene una baja actividad y se produce un exceso de metabolitos reactivos, con capacidad para unirse a macromoléculas proteicas y producir citotoxicidad directa, o desencadenar una respuesta inmunológica nociva (11). El mecanismo exacto se desconoce, como sucede a menudo con las reacciones idiosincrásicas. Es posible que sea multifactorial, con implicación de las isoenzimas del citocromo P450, de las vías de destoxicación, además de una cierta variabilidad individual. Otras hipótesis indican que podría tratarse de una forma de hipersensibilidad alérgica retardada por anticuerpos circulantes o de una enfermedad de tipo injerto contra huésped. (1,12)

Clásicamente, el síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos se ha relacionado con el uso de la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona. Se han descrito reacciones cruzadas entre la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y oxcarbazepina. Varios estudios in vitro con pruebas de toxicidad a linfocitos y algunos datos in vivo indican que cerca del 80% de los individuos sensibles a uno de los tres primeros lo son también a los otros dos. El ácido valproico se ha utilizado en pacientes con antecedentes de síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos y se considera una opción terapéutica en esta situación, aunque también se ha implicado en la producción de este efecto indeseado de manera muy ocasional. No se han descrito casos con el empleo de los anticomociales de comercialización más reciente como la gabapentina, la vigabatrina, el topiramato y la tiagabina, cuya estructura química difiere de los antiepilépticos aromáticos. (5)

La estructura química de la lamotrigina no es similar a la de los antiepilépticos clásicos, aunque comparte con ellos un anillo aromático. Se metaboliza principalmente por glucorono conjugación hepática y se desconoce si

puede formar metabolitos arenoóxidos. La dosis recomendada en niños pequeños junto al valproato es de 0.15 mg/kg/día en las primeras dos semanas y debe ser aumentada cada 1 ó 2 semanas a 0.3 mg/kg/día. La dosis de mantenimiento con esta asociación es de 1 a 3 mg/kg/día. La incidencia del síndrome de hipersensibilidad que produce no se ha establecido y el mecanismo no está claro, algunos autores proponen que podría también producirse algún metabolito reactivo. Se desconoce con exactitud si se relaciona con la dosis y con la administración conjunta de ácido valproico. El riesgo de reacciones cruzadas con el resto de los antiepilépticos no se ha dilucidado, aunque casi el 60% de los casos descritos recibieron tratamiento concomitante con ácido valproico. (5,7,13,14)

La farmacocinética de la lamotrigina se ve afectada cuando se asocia a otros anticonvulsivantes. Los que tienen capacidad de inducción enzimática disminuyen su vida media y los que tienen un efecto inhibitorio, como el ácido valproico la prolongan (inhibe la metabolización hepática de la lamotrigina) (15). El aclaramiento y la vida media de la lamotrigina son independientes de la dosis siendo más cortos en niños que en adultos, por lo que los adultos se ven más afectados por la administración concomitante de otros fármacos anticonvulsivantes. (7)

El uso de valproato incrementa la vida media de la lamotrigina casi al doble (aproximadamente a 70 horas) y en niños menores de 12 años a 45-55 horas (16). Por este motivo, si se añade lamotrigina a pacientes bajo tratamiento con ácido valproico, la dosis inicial debe ser menor de la mitad de lo establecido para la asociación con otros anticonvulsivantes. Por otra parte, la lamotrigina no parece afectar significativamente las concentraciones plasmáticas del ácido valproico. (7)

La lamotrigina se asocia a reacciones cutáneas graves con mayor frecuencia que los antiepilépticos clásicos, sobre todo en niños, lo cual se ha relacionado con el uso de dosis iniciales altas y con la administración concomitante de ácido valproico (14). Se describen además casos de síndrome de hipersensibilidad, uno de ellos en un paciente tratado con dosis elevadas (17,18). La paciente que presentamos llevó tratamiento con valproato de magnesio y topiramato durante dos años, con controles hematológicos y de la función hepática normales. Después de la tercera semana de introducidas las dosis elevadas de lamotrigina anteriormente mencionadas, comenzaron todas las manifestaciones clínicas descritas, que pueden considerarse como consecuencia de un síndrome de hipersensibilidad por lamotrigina relacionado con la dosis, sin descartar el efecto aditivo de la asociación con ácido valproico.

Algunas de las reacciones hematológicas observadas durante el tratamiento con lamotrigina incluyen anemia, eosinofilia, leucopenia y trombocitopenia. Estas reacciones adversas son bastante raras y se han descrito como reacciones aisladas o formando parte del síndrome de hipersensibilidad (6,7). La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, enzima que reduce el ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico, que es la forma activa de los folatos necesarios para el metabolismo de las células que se dividen con rapidez. Por lo tanto, existe la posibilidad de interferencia con el metabolismo del ácido fólico durante el tratamiento a largo plazo (16). En los estudios clínicos anteriores no se observó deficiencia de folatos en los pacientes tratados con lamotrigina (7), sin embargo, en nuestra paciente se presentó de manera precoz una anemia megaloblástica, lo que pudiera estar relacionado con la dosis y el efecto inhibitorio del valproato sobre el metabolismo de la lamotrigina.

Las reacciones medicamentosas tienen un amplio espectro que va desde reacciones leves y transitorias hasta efectos graves y permanentes. En algunas ocasiones se relaciona con la idiosincrasia del paciente o la combinación con otras drogas. Conviene tener presente los efectos hematológicos de la lamotrigina que aunque infrecuentes, pueden agravar el cuadro clínico del paciente. Es de vital importancia el monitoreo sistemático de los parámetros hematológicos y la evaluación cuidadosa de la dosis a administrar, sobre todo si se combina con otros anticonvulsivantes como el valproato. El uso de nuevas drogas anticólicas pudiera ser la solución en este tipo de pacientes que necesitan un tratamiento de mantenimiento a largo plazo, para evitar efectos adversos indeseables y de esa manera mejorar su calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia*. 1998; 39 (7): 3-7.
2. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin carbamazepine, or sodium valproate. A record-linkage study. *Neurology*. 1997; 49: 542-6.
3. Lamotrigine. Martindale The Extra Pharmacopoeia. Londres: Royal Pharmaceutical Society; 1996. p. 375-6 .
4. Gómez Caturla A, Arteta Jiménez M, Fernández Planelles C, Portillo J. Hepatitis aguda asociada a tratamiento con lamotrigina. *Med Clin*. 1998; 111(17):675-6.
5. Durán M, Danés I. Síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos. *Med Clin. (Barc)* 2001; 116: 155-6.
6. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL. Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38:881-6.
7. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine Drug. 2003; 63(19):2029-51.
8. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia*. 1998; 39 (7): 3-7.

9. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch Int Med. 1995; 155: 2285-90.
10. Knowles RK, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Incidence, prevention and management. Drug Safety. 1999; 21: 489-50.
11. Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptics drugs. Epilepsia. 1998; 39 (7): 8-16.
12. Patsalos PN. Antiepileptic drug pharmacogenetics. Drug Monit. 2000; 22: 127-30.
13. Besag FMC, Wallace SJ, Alving OD. Lamotrigine for the treatment of epilepsy in childhood. J Pediatr. 1995; 127: 991-7.
14. Guberman AH, Besag FMC, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. Epilepsia. 1999; 40: 985-91.
15. Lalanza JJ, Pasamón E, Parajua JL. Hipersensibilidad a la lamotrigina. Aten Primaria. 2001; 28: 213-4
16. Ministerio de Sanidad y Consumo. Medicamentos y productos sanitarios 1997. Barcelona: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997.
17. Sarris BM, Wong JG. Multisystem hypersensitivity reaction to lamotrigine. Neurology. 1999; 53: 1367.
18. Mylonakis E, Vittorio CC, Hollik DA, Rounds S. Lamotrigine overdose presenting as anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Ann Pharmacother. 1999; 33: 557-9.

## SUMMARY

The hypersensitivity syndrome caused by anti-epileptics is a serious adverse reaction of idiosyncratic nature that has several clinical manifestations, the production mechanism of which is unknown. We present a 5-years-old patient with antecedents of static lesion and epilepsy, treated during two years with anti-convulsive therapy of magnesium valproate and topiramate; recently high doses of lamotrigine, drug of the fenitrazine group, were introduced. In the fourth week after beginning the treatment, the patient had fever, generalized maculopapular exanthema, conjunctivitis, lymphadenopathies, periorbital edema, acute hepatotoxicity, severe thrombocytopenia, and megaloblastic anemia. The last effect has not been described in the previously reported cases. Lamotrigine is a weak inhibitor of the dihydrofolate reductase, and we describe the interference of de folic acid with the metabolism. The valproic acid reduces the lamotrigine metabolism, and it might be the explanation of the megaloblastic anemia early appearance in a patient with normal hematological controls until the moment the disease presented. On the seven day after suspending lamotrigine, the normal value of platelets was reached and the anemia disappeared progressively administering folic acid.

## MeSH

**EPILEPSY**/drug therapy  
**TRIAZINES**/adverse effects  
**ANTICONVULSANTS**/adverse effects  
**HIPERSENSITIVITY**  
**HUMANS**  
**CHILD, PRESCHOOL**

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Gutiérrez Díaz A, Ramón Rodríguez L, Breña Escobar D, Busto Aguiar R, Font Pavón L, Reyes Carmenate V, Hereira Tarifa M. Alteraciones hematológicas asociadas al síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsiantes en una paciente tratada con latrogina. Rev méd electrón [Seriada en línea] 2009; 31(3). Disponible en URL:

<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/año%202009/vol3%202009/tema11.htm> [consulta: fecha de acceso]