

Reacciones cutáneas severas secundarias al uso de Lamotrigina

Severe skin reactions secondary to the use of Lamotrigine

Hugo A. Paez A. (1). Ronald Siabato M.(2)

RESUMEN

Las reacciones adversas cutáneas asociadas al uso de Lamotrigina, abarcan una gama amplia de presentaciones, desde las más leves, como es el caso del eritema multiforme mayor, hasta las más severas como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens Johnson. El presente artículo presenta un caso de un cuadro clínico clásico de reacción cutánea severa secundaria al uso de Lamotrigina, cuya evolución posterior fue favorable sin requerir manejo diferente al instaurado en casos de reacción leve. Se concluye que las manifestaciones clínicas se pueden enmascarar al realizar el diagnóstico basado solo en algunos hallazgos clínicos o evaluándolos de forma aislada, una perspectiva a considerar antes de prescribir este tipo de medicamento y su interacción con otros del mismo grupo farmacológico.

PALABRAS CLAVES. Lamotrigina, Neurología, Eritema (DECS).

SUMMARY

Cutaneous adverse reactions associated with the use of Lamotrigine contain a broad spectrum of presentations, from mild, as in the case of erythema multiforme major, to the most severe, such as toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson Syndrome. In this paper we present a classic case of severe skin reaction secondary to the use of lamotrigine, the latter evolution of which was favorable without requiring different management from that established for mild reactions. We conclude that the clinical manifestations may be masked when performing some diagnoses based only on clinical findings or evaluating them in isolation, a perspective to consider before prescribing this type of medication and interaction with others of the same pharmacological group.

KEY WORDS.Lamotrigina, Neurology, Erythema (MeSH)..

INTRODUCCIÓN

Una reacción medicamentosa se puede definir como una respuesta no esperada causada por una sustancia farmacológica. Cualquier medicamento es una causa potencial de una reacción adversa, aunque ciertas clases pueden ser incriminadas con mayor frecuencia que otras. Los más relevantes son los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, agentes piscotrópicos, bloqueadores de canales de calcio, diuréticos tiazidicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, preservantes y colorantes en los alimentos, así también como productos químicos utilizados en la industria que a veces pueden producir reacciones cutáneas indistinguibles

de las producidas por sustancias medicinales. Estos agentes deben mantenerse siempre en mente al evaluar la etiología de una reacción farmacológica aparente (1).

Las reacciones cutáneas adversas secundarias al uso de medicamentos son frecuentes en pacientes que reciben psicotrópicos. Dentro de ellas se pueden clasificar como leves (prurito, exantema, urticaria, angioedema, fotosensibilidad, cambios en la pigmentación de la piel y alopecia), o severas (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS, vasculitis, eritrodermia y eritema nodoso) (2). Dentro de éstas últimas, las 2 más importantes y de gravedad clínica son el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

(1) Médico Internista.

(2) Médico general hospitalario. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Mayor MEDERI. Bogotá D.C.

La diferencia entre Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y Síndrome de Stevens Johnson radica, grosso modo, en el grado de compromiso de la superficie corporal total, que en el caso de NET es mayor al 30% y el SSJ es menor del 10%, teniendo algún grado de superposición o ventana para cualquiera de los dos diagnósticos, si el compromiso está entre el 10-30%.

Los síntomas iniciales de la Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) pueden ser inespecíficos, tales como fiebre, ardor ocular y odinofagia por compromiso de mucosas. Normalmente estos síntomas preceden a las manifestaciones cutáneas por unos días. Los sitios iniciales de afectación cutánea son la región esternal del tronco y la cara, pero también las palmas y las plantas de los pies. El eritema y erosiones o ulceraciones de los genitales, mucosa oral u ocular se producen en más de 90% de los pacientes, y en algunos casos con compromiso de los tractos respiratorio y gastrointestinal. El diagnóstico se basa, por un lado, en los síntomas clínicos y, por otra parte, en las características histológicas. Los signos típicos clínicos inicialmente incluyen áreas de eritema y máculas lívidas en la piel, el signo de Nikolsky (el cual se observa al ejercer presión mecánica sobre la piel, seguida de minutos a horas por la aparición de desprendimiento epidérmico o desarrollo de ampollas) suele ser positivo; cabe señalar, sin embargo, que el signo de Nikolsky no es específico de SSJ ni de NET.

También se ven afectados el tejido ocular, con la presencia de conjuntivitis, edema palpebral, eritema, costras, pseudomembranas, erosión corneal y, en casos graves, lesiones cicatrizantes, simbléfaron y ulceración de la córnea.

La morfología de las lesiones cutáneas primero incluye máculas eritematosas y lívidas, que pueden o no ser ligeramente infiltradas, y tienen una tendencia a la rápida coalescencia (4).

Estas reacciones cutáneas pueden ser un poco más frecuentes con el uso de otros medicamentos; en el caso de los anticonvulsivantes se describen reacciones similares a las ya descritas. Por ejemplo, la fenitoína sódica es un anticonvulsivante ampliamente prescrito con una relativa baja tasa de efectos secundarios; sin embargo, un amplio espectro de reacciones cutáneas han sido reportados, entre las que se incluyen erupciones exantemáticas, lesiones acneiformes, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis, hipertrichosis, hiperplasia gingival, facies tosca, lupus eritematoso sistémico, síndrome de hipersensibilidad y pseudolinfoma.

La carbamazepina, Lamotrigina, fenobarbital y primidona causan efectos secundarios similares a los descritos con la fenitoína sódica, incluyendo un síndrome de hipersensibilidad denominado: "Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos anticonvulsivantes" (1).

La Lamotrigina es un derivado de la feniltriazina aprobado por la FDA para el tratamiento de crisis epilépticas focales y cada vez más se prescribe como un estabilizador del estado de ánimo en el trastorno bipolar. Su farmacocinética consta de absorción completa por el tubo digestivo y metabolismo por glucoronidación, con una vida media plasmática de una sola dosis de casi 24 horas, la cual disminuye cuando se combina con otros anticonvulsivantes como la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona, pero que aumenta al combinarse con el ácido valproico (3). La Lamotrigina bloquea la activación repetitiva inducida por la despolarización de las neuronas de la médula espinal in vitro, acción compatible con el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje (4). Al igual que otros agentes anticonvulsivantes, la Lamotrigina puede causar reacciones adversas severas al fármaco tales como el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) (5).

En un estudio de reporte de caso se concluyó que las propiedades asociadas al GABA de la Lamotrigina pudieron ser las responsables de Síndrome Neuroléptico Maligno presente en el paciente objeto a estudio; teniendo en cuenta que bloquea los canales de sodio e inhibe la liberación de glutamato y aspartato, junto con la inhibición de la acetilcolina y ácido γ -aminobutírico (GABA) además de bloqueador débil de los canales de calcio de tipo T (6).

En un estudio que pretendía evaluar la tolerabilidad y la seguridad de Lamotrigina a partir de datos disponibles de 12 ensayos clínicos controlados con placebo y aproximadamente 2700 pacientes con trastorno bipolar, se logró concluir que los efectos adversos más comunes fueron la cefalea, seguido de las náuseas, insomnio, somnolencia, dorsalgia, fatiga, erupción, rinitis y dolor abdominal, siendo la erupción cutánea grave un fenómeno infrecuente (7).

El trastorno afectivo bipolar y para el caso a estudio la epilepsia, pueden ser tratadas no solo con Lamotrigina sino también con ácido valproico cuyo mecanismo de acción es de especial atención dado que genera cambios epigenéticos al inhibir las histonas desacetilasas tipo I y IIa lo que aumenta la conformación de cromatina relajada o no compacta y por ende mayor acceso de genes promotores específicos que facilitan la unión al factor de transcripción regulando la expresión de genes en particular neuroprotectores BDNF y Bcl-2, con efecto antiapoptótico o anti excitogénico principalmente (8).

La diferencia entre Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y Síndrome de Stevens Johnson radica, a grosso modo, en el grado de compromiso de la superficie corporal total, que en el caso de NET es mayor al 30% y el SSJ es menor del 10%, teniendo algún grado de superposición o ventana para cualquiera de los dos diagnósticos si el compromiso está entre el 10-30%.

Los síntomas iniciales de la Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y Síndrome de Stevens Johnson(SSJ) pueden ser inespecíficos e incluir síntomas tales como fiebre, ardor ocular y odinofagia por compromiso de mucosas. Normalmente estos síntomas preceden a las manifestaciones cutáneas por unos días. Los sitios iniciales de afectación cutánea son la región esternal del tronco y la cara, pero también las palmas y las plantas de los pies, el eritema y erosiones o ulceraciones de los genitales, mucosa oral u ocular se producen en más de 90% de los pacientes, y en algunos casos con compromiso de los tractos respiratorio y gastrointestinal. El diagnóstico se basa por un lado en los síntomas clínicos y por otra parte en las características histológicas. Los signos típicos clínicos inicialmente incluyen áreas de eritema y máculas lívidas en la piel, el signo de Nikolsky se observa al ejercer presión mecánica sobre la piel, seguida de minutos a horas por la aparición de desprendimiento epidérmico o desarrollo de ampollas. Cabe señalar, sin embargo, que el Signo de Nikolsky no es específico de SSJ / NET. También se ven afectados el tejido ocular, con la presencia de conjuntivitis, edema palpebral, eritema, costras, pseudomembranas, erosión corneal, y en casos graves lesiones cicatrizantes, simbléfaron y ulceración de la córnea. La morfología de las lesiones cutáneas primero incluye máculas eritematosas y lívidas, que puede o no puede ser ligeramente infiltradas y tienen una tendencia a la rápida coalescencia (9).

PRESENTACIÓN DE CASO

Mujer de 22 años con antecedente de epilepsia, en tratamiento desde hace más de 2 años con Ácido Valproico; 15 días antes del ingreso a la institución el servicio de consulta externa de neurología decide cambio de tratamiento a Lamotrigina y desde entonces presenta prurito y rash cutáneo en miembros inferiores de progresión ascendente, luego tronco, manos y en última instancia cara; en los últimos 3 días previos al ingreso por urgencias presenta cuadro de edema, lesiones eritematosas en mucosa oral, en plantas y a nivel ocular, además de odinofagia severa.

Al examen físico de ingreso: TA 108/60, T 36°C, FC 77 x min, FR: 20 x min sin requerimiento de O₂. Escleras anictéricas, mucosas secas, pupilas isocóricas normoreactivas. Examen cardiopulmonar normal, abdomen blando, depresible no doloroso. Extremidades con edema grado 1 en manos y pies. Neurológico: alerta, orientada, sin déficit motor focal, sin signos meníngeos. En piel y mucosas, lesiones maculopapulares generalizadas de predominio en cara, palma y dorso de manos, plantas y dorso de pies; se evidencian además, lesiones de estas mismas características en mucosa orofaríngea y mucosa vaginal, con signo de Nikolsky positivo (Figuras 1-5).

En el análisis de ingreso en valoración conjunta por los servicios de Medicina Interna y Neurología se considera paciente con reacción medicamentosa severa a Lamotrigina por las características de las lesiones y el compromiso en mucosas oral y faríngea, plantas de pies y de la superficie



Figura 1. Lesiones maculo papulares en cara anterior de miembros inferiores



Figura 2. Lesiones maculo papulares en miembros superiores algunas en forma de diana



Figura 3. Lesiones maculo papulares en cara, mucosa oral y pabellón auricular



Figura 4. Lesiones eritemato ulcerativas en labios, paladar blando y paladar duro

corporal en más del 30% de extensión, teniendo como diagnóstico presuntivo inicial el de necrólisis epidérmica tóxica. Se inicia manejo con metilprednisolona 125 mg IV en bolo, Hidroxicina 50 mg IV, administración de líquidos endovenosos, opioides para el manejo de dolor (rescates), cuidados intermedios con aislamiento protector y teniendo como propuesta en caso de no mejoraría iniciar inmunoglobulina a dosis altas 5 mg/kg. El servicio de neurología cambia antiepiléptico a Levetiracetam 500 mg dos veces al día. Finalmente se decide de forma conjunta traslado a Unidad de Cuidado Intensivo dado el compromiso de mucosas, grado de extensión de las lesiones cutáneas y posible necesidad de nutrición parenteral.

En la unidad de cuidado intensivo mantienen dosis de esteroides por 3 días, no requiere nutrición enteral al 2 día tolera vía oral. Al quinto día se da egreso de unidad de cuidado crítico en vista de resolución parcial de lesiones descritas en mucosas, piel y genitales; desescalonan analgesia inicial con opioide, disminuyen dosis de corticoide. Finalmente egresa a los 8 días con resolución del 100% de las lesiones, manejo anticonvulsivante con Levetiracetam.



Figura 5. Lesiones maculo-papulares en planta de pies

DISCUSIÓN

Las erupciones idiosincráticas de piel no son infrecuentes durante el tratamiento con Lamotrigina. En una revisión de 2380 pacientes que participaron en estudios clínicos, 28 desarrollaron rash caracterizado como severo; de estos, tres casos requirieron hospitalización, uno de ellos con manifestaciones sistémicas, y otros dos casos con síndrome de Stevens-Johnson. Los 25 pacientes restantes fueron tratados como pacientes ambulatorios. Uno de ellos tuvo un síndrome de Stevens-Johnson y otro tuvo eritema multiforme, seis fueron tratados con esteroides vía sistémica mientras que los restantes 17 pacientes tuvieron rash maculopapular severo (10). Es por esto que la Organización Panamericana de la Salud, a través de una publicación oficial en 1997, informa sobre la restricción de la Lamotrigina en Estados Unidos de América, Alemania y el Reino Unido. Inicia con una circular que envía el fabricante del medicamento en mención sobre varios informes de reacciones cutáneas graves potencialmente mortales (SSJ-NET). Por otro lado, resalta que ocurren en 1 de cada 1000 adultos, con mayor incidencia en niños de 12 años o menos (11). Sin embargo, en un estudio observacional de cohorte se compararon los efectos adversos en niños y adultos que tomaban Lamotrigina con 2.457 niños y 7.379 adultos, no observando diferencias si bien en los niños se notificaron un 33% de los casos en comparación con el 44% en los adultos, además una mayor proporción de niños

suspendió el tratamiento por falta de eficacia (45% vs 38%). No registrando muertes atribuidas a la Lamotrigina (12).

En relación con la presentación de efectos adversos de la Lamotrigina dependiendo de la edad en un estudio observacional descriptivo retrospectivo se propuso comparar la farmacocinética, tolerabilidad y eficacia de Lamotrigina en adultos (55 a 92 años) y adultos jóvenes (16-36 años) teniendo como muestra 686 pacientes atendidos durante cinco años en el centro de epilepsia de la Universidad de Columbia y tomando como medida el aclaramiento renal, concluyendo así que la intolerancia fue superior en los mayores (34,8%) frente a los adultos más jóvenes (24,2%, $p = 0,005$). Los pacientes mayores tienen tasas más altas de intolerancia debido al desequilibrio (16% frente a 4%), somnolencia (13% vs 7%) y temblor (5% vs 2%) en comparación con pacientes más jóvenes (13).

En general en EUA, Alemania y el Reino Unido se recomienda no prescribir como monoterapia inicial en menores de 16 años en el primero y menores de 12 años en las dos últimas naciones, respectivamente.

Se describe, que casi todas las reacciones cutáneas adversas ocurren 2 a 8 semanas después de iniciada la Lamotrigina. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan al suspenderla, algunos sufren cicatrización irreversible y algunos casos raros de muerte se han asociado con su uso.

Uno de los anticonvulsivantes que más se ha estudiado en relación a interacción medicamentosa con la Lamotrigina es la carbamazepina como se describe en dos estudios uno de ellos un reporte de caso de un paciente de 14 años quien recibía tratamiento con Carbamazepina genera efectos adversos asociados a este medicamento por lo cual es suspendido, ocho meses más tarde presenta el mismo cuadro clínico luego de 52 días de tratamiento con Lamotrigina que también es suspendido y con lo cual los síntomas desaparecen, concluyen sobre una posible reactividad cruzada entre los medicamentos expuestos (14), en otro estudio se pretendía evaluar la relación entre epileptogénesis y terapia con fármacos anti-epilépticos con la función cognitiva en murinos, analizando de manera aislada ambos medicamentos y concluyendo que la Lamotrigina no afecta la función cognitiva además de tener un efecto antioxidante leve, caso contrario con el uso de Carbamazepina (15).

En nuestro caso, la paciente inició con la aparición de las lesiones dermatológicas 2 semanas tras el inicio de la Lamotrigina, que es lo usualmente reportado en casos de necrólisis epidérmica tóxica. Además, recibía previamente ácido valproico que, como se describe dicha asociación, duplica el período medio en el que se elimina del organismo la mitad de la carga de Lamotrigina (7); es decir, el ácido valproico reduce el aclaramiento renal de la Lamotrigina, aumentando su vida media de eliminación y una duplicación de sus niveles

en 24h (8), además de aumentar el riesgo de presentación de Necrosis Epidérmica Tóxica (16).

El mecanismo farmacocinético de la Lamotrigina es a partir de la glucoronidación por acción de la Uridina-Difosfato Glucoronil Transferasa (UGT); una en especial, la UGT2B7, contribuye a la variabilidad interindividual de la farmacocinética de este medicamento. Algunos medicamentos como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y primidona inducen ésta enzima, y otros como el ácido valproico inhiben dicha enzima de forma competitiva, generando así menor aclaramiento renal y aumento de la vida media de la Lamotrigina. Así, el polimorfismo de la UGT2B7 está asociado con el radio de concentración dosis, dependiendo no solo de la coadministración sino también de la edad del paciente (17).

El metabolismo del ácido valproico y del lorazepam también es por glucoronidación a través de la UGT2B7 donde se presenta una interacción similar a la del ácido valproico y Lamotrigina (18).

Finalmente, en el caso que se reporta se dio manejo con corticosteroides con una adecuada respuesta a corto plazo; como soporte se utilizó un estudio de reporte de un caso de una paciente de 32 años con clínica similar y recibiendo concomitantemente Lamotrigina y Acido Valproico. Aquella inicialmente no respondió al tratamiento antihistamínico, pero

posteriormente presentó una recuperación completa y sin secuelas luego de recibir corticoides sistémicos y reanimación intensiva; definiendo así que el uso temprano de corticosteroides sistémicos podría ser beneficioso en el tratamiento si no hay ninguna contraindicación clínica (14).

CONCLUSIONES

Cuando se prescriba una medicación anticonvulsivante se debe tener en cuenta no sólo la farmacocinética y la farmacodinámica, sino la asociación y las interacciones con otros anticonvulsivantes, además de la edad del paciente o la patología que se va a tratar. Se les debe explicar a los pacientes que si se presenta alguna reacción adversa conocida se suspenda el medicamento de inmediato y se acuda a donde su médico para cambios en la formulación.

Debemos tener en cuenta que la aparición de lesiones cutáneas leves o severas con el uso de Lamotrigina no es infrecuente y que un diagnóstico temprano de las reacciones cutáneas severas puede llevar a un tratamiento oportuno y a disminuir las complicaciones en éstos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. JUSTINIANO H, RAMOS AC, SÁNCHEZ JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 352–369.
2. BLISS S, WARNOCK J. Psychiatric medications: Adverse cutaneous drug reactions. *Clinics in Dermatology* 2013; 31: 101–109.
3. Kocak S, Girisgin SA, Gul M et al. Stevens-Johnson syndrome due to concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(2):107-111.
4. CHANG C, SHIAH IS, CHANG HA, HUANG SY. Toxic epidermal necrolysis with combination lamotrigine and valproate in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(1):147- 150.
5. TSENG H, CHANG C. Toxic epidermal necrolysis due to Lamotrigina monotherapy for bipolar disorder. *Tzu Chi Med* 2009; 21: 165-168.
6. ISHIOKA M, FURUKORI N, HASHIMOTO K, SUGAWARA N. Neuroleptic malignant syndrome induced by lamotrigine. *Clinical Neuropharmacology* 2013; 36(4):131-2.
7. HO S, CHIESA A, LEE S, ET AL. Safety and tolerability of Lamotrigine: Results From 12 Placebo-Controlled Clinical Trials and Clinical Implications. *Clinical Neuropharmacology* 2011;34:39–47.
8. WANG Z, FESSLER E, CHUANG D. Beneficial effects of mood stabilizers lithium, valproate and lamotrigine in experimental stroke models. *Acta Pharmacologica Sinica* (2011) 32: 1433–1445.
9. HARR T, FRENCH L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5:39.
10. YUEN, A. Safety issues in clinical update on lamotrigine: a novel antiepileptic agent. *Wells Medical International Clinical Practice series.* 1992: 69-75.
11. Revista Panamericana de Salud Publica/Pan Am J Public Health 1997; 2(4): 279-289.
12. AURICH-BARRERA B, WILTON L, BROWN D, SHAKIR S. Paediatric postmarketing pharmacovigilance using prescription-event monitoring: comparison of the adverse event profiles of lamotrigine prescribed to children and adults in England. *Drug Saf.* 2010;33(9):751-63.
13. ARIF H, SVORONOS A, RESOR SR JR, ET AL. The effect of age and comedication on lamotrigine clearance, tolerability, and efficacy. *Epilepsia.* 2011; 52(10):1905- 1913.
14. AOUAM K, ROMDHANE F, LOUSSAIEF C, ET AL. Hypersensitivity syndrome induced by anticonvulsants: possible cross-reactivity between carbamazepine and lamotrigine. *J Clin Pharmacol.* 2009;49 (12):1488-1491.
15. ARORA T, MEHTA AK, SHARMA KK, ET AL. Effect of carbamazepine and lamotrigine on cognitive function and oxidative stress in brain during chemical epileptogenesis in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2009; 106: 372–377.
16. KAUR S, DOGRA A. Toxic epidermal necrolysis due to concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *Indian J Dermatol* 2013;58:406.
17. SANCHEZ M, HERRANZ J, LENO C, ET AL. UGT2B7_2161C.T Polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Ther Drug Monit* 2010;35:177-184.
18. CHUNG J-Y, CHO J-Y, YU K-S, ET AL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to UGT2B7 genetic polymorphism in healthy subjects. *Clinical pharmacology & therapeutics* 2008; 83(4): 595-600.