

## Síndrome de hipersensibilidad cruzado entre antiepilépticos: a propósito de un caso

M. A. ALLENDE BANDRÉS, M. IZUEL RAMI, E. URBIETA SANZ, I. VILLAR FERNÁNDEZ,  
J. CARCELÉN ANDRÉS

*Servicio de Farmacia. Hospital Miguel Servet. Zaragoza*

### Resumen

El síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos (SHA) es un síndrome raro (1/1.000 a 1/10.000 nuevos casos) que potencialmente amenaza la vida del paciente y ocurre tras exposición a un antiepiléptico, más frecuentemente un aromático como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital.

Las características clínicas del síndrome son reacciones cutáneas, fiebre, linfadenopatías, eosinofilia, y afectación sistémica (principalmente el hígado pero también el riñón, el sistema nervioso central y el corazón o el pulmón).

Se describe un caso de una mujer de 61 años en tratamiento con fenobarbital que sufrió una erupción cutánea atribuida al tratamiento con este fármaco. Se cambió a fenitoína y después de 17 días la paciente desarrolló erupción cutánea, eosinofilia y aumento en las transaminasas.

La alta tasa de reactividad cruzada entre antiepilépticos aromáticos (40-80%) sugiere la relación entre la reacción a la fenitoína y la anterior a fenobarbital.

**Palabras clave:** Síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos. Fenitoína. Fenobarbital. Reacciones cruzadas.

### Summary

Antiepileptic hypersensitivity syndrome (SHA) is a rare (1/1.000 to 1/10.000 in new exposures) but potentially life-threatening syndrome that occurs after exposure to an anticonvulsant, most commonly the aromatic ones such as phenytoin, carbamazepine or phenobarbital.

Clinical features of this syndrome include cutaneous reactions,

fever, lymphadenopathies, eosinophilia and internal organ involvement (mainly liver, but also kidney, CNS, heart or lung).

We present a case report of a 61-year-old woman treated with phenobarbital who developed a cutaneous eruption attributed to this drug. Treatment was changed to phenytoin and after 17 days the patient developed cutaneous rash, eosinophilia and an increase in transaminase levels.

The high rate of cross-sensitivity between aromatic anticonvulsants (40-80%) suggests a link between a hypersensitivity reaction to phenytoin and the previous reaction to phenobarbital.

**Key words:** Antiepileptic hypersensitivity syndrome. Phenytoin. Phenobarbital. Crossreactions.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA) fue descrito por primera vez en 1950. Presenta una tríada de síntomas como son: fiebre, *rash* y complicaciones de órganos internos que aparecen de 1 a 8 semanas tras iniciar la administración del antiepiléptico (1). La frecuencia de aparición se estima entre 1-1.000 a 1-10.000 expuestos (1,2), 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 y además no se comunican todos los casos (1,3). Los fármacos antiepilépticos aromáticos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital), son los que más a menudo se relacionan con el síndrome, aunque también se han descrito casos de hipersensibilidad asociados a lamotrigina.

El SHA es un acontecimiento adverso grave estimándose la mortalidad asociada en torno a un 21% (del 18-40%) (3,4). 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 antiepiléptico causante del mismo (1).

Recibido: 13-04-2003

Aceptado: 24-04-2003

Correspondencia: Elena Urbieta Sanz. Hospital Universitario Miguel Servet. Pº Isabel la Católica 1,3. 50009 Zaragoza. e-mail: elenaurbietas@hotmail.com

Este caso fue presentado como comunicación en formato póster en el VIII Congress of the European Association of Hospital Pharmacist. Florencia, 26-28 febrero 2003.

Aunque se han propuesto varios mecanismos, generalmente se considera que el síndrome está 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%). 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 (1,3).

No debe confundirse el síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos con los efectos adversos cutáneos que pueden presentar estos fármacos. Estos efectos adversos son generalmente leves (exantema y urticaria), y los pacientes afectados no presentan fiebre, o afectación de órganos internos como ocurre en los afectados por el síndrome de hipersensibilidad (1-3).

En la presente comunicación se describe un caso de síndrome de hipersensibilidad cruzada entre dos antiepilépticos aromáticos: fenitoína y fenobarbital.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años intervenida de glioblastoma parietal derecho profundo en junio de 2002, que ingresa en el hospital el 12 de agosto de ese mismo año por erupción cutánea compatible con un episodio de toxicodermia. Entre sus antecedentes personales destacan: bocio multinodular difuso intervenido hace 21 años e histerectomía por mioma realizada hace 12 años.

En julio de 2002, tras la cirugía del glioblastoma, se inició tratamiento profiláctico con fenobarbital (Luminal®: 0-0-1) que desencadenó toxicodermia consistente en erupción pruriginosa generalizada que motiva el ingreso en el hospital tras 10 días de evolución. Durante el ingreso se procedió a la sustitución progresiva del fenobarbital por fenitoína (Neosidantoína® 1-1-1) y se instauró tratamiento con corticoides orales mejorando de las lesiones cutáneas.

El 10 de agosto de 2002 presenta erupción cutánea compatible con un nuevo episodio de toxicodermia. Por ello acude a Urgencias el día 11 de agosto de 2002 y queda ingresada en el Servicio de Medicina Interna. La erupción cutánea consiste en pápulas eritematosas algo purpúricas, monomorfas, pruriginosas que confluyen, localizadas en tronco y extremidades. Además presenta eritema palmar y aftas bucales. Las pruebas analíticas realizadas revelan eosinofilia (18,6% del total de leucocitos), y elevación de enzimas hepáticas (GGT 202, GOT 124, GPT

184) y LDH (677). El resto de la analítica y la exploración física es normal.

El Servicio de Dermatología confirma un nuevo caso de toxicodermia por lo que se inicia tratamiento con corticoides y antihistamínicos de tipo 1 y se le retira paulatinamente la fenitoína observándose mejoría hasta la desaparición de las lesiones cutáneas y normalización de enzimas hepáticas y del porcentaje de eosinófilos (Tabla I). Clínicamente la paciente se mantiene estable durante todo el ingreso, asintomática, afebril y no presenta crisis convulsivas. Se solicita información al Servicio de Farmacia que, tras valorar las posibles alternativas terapéuticas, aconseja el uso de valproato, o clonazepam. Neurología decide iniciar tratamiento con valproato durante dos semanas y según tolerancia sustituir por clonazepam. La paciente es dada de alta el 21 de agosto. Acude el día 5 de septiembre a consulta, confirmándose la buena tolerancia al ácido valproico por lo que se continúa el tratamiento<sup>1</sup>.

**Tabla I.** Evolución de eosinófilos y transaminasas de la paciente

Fecha	Eosinófilos %	Monocitos %	Ast- GOT ud (10-35)	Alt-GPT ud (10-31)	LDH ud (240-480)
11/08/02	17,7%	18,6%			
13/08/02	24%	14%	124	184	677
20/08/02	18,6%		21	43	340

## COMENTARIO

Se describe un caso de toxicodermia asociada a la administración de fenitoína a una paciente que previamente había presentado un episodio similar atribuido al tratamiento con fenobarbital.

Al ingreso en el Hospital el Servicio de Medicina Interna plantea en primer lugar descartar la existencia de excipientes o elementos comunes en la formulación de la especialidad que contenía fenitoína (Neosidantoína®) o fenobarbital (Luminal®). Sin embargo, no parecía que dichos excipientes (Tabla II) tuvieran relación con el cuadro que presentaba la paciente.

La sintomatología hizo pensar seguidamente en una relación directa con la fenitoína, ya que los fármacos antiepilépticos aromáticos presentan efectos adversos cutáneos con una incidencia entre el 2 al 13% de los pacientes tratados (1). Suele tratarse de una erupción cutánea que comienza entre varios días y dos semanas desde el inicio del tratamiento con el antiepiléptico, pero no suelen acompañarse de afectación de otros órganos ni de alteraciones hematológicas como ocurre en nuestro caso (1).

<sup>1</sup>La reacción adversa fue comunicada al Centro de Farmacovigilancia Regional (Tarjeta Amarilla nº 3366).

**Tabla II.** Composición cualitativa de las especialidades Neosidatoína® y Luminal® (5,6)

<i>Especialidad</i>	<i>Principio activo</i>	<i>Excipientes</i>
Neosidatoína®	Fenitoína	Almidón de maíz, aerosil 200 ácido esteárico y celulosa microcristalina
Luminal®	Fenobarbital	Almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, carboximetilalmidón de sodio

Por tanto, la clínica de la paciente, apuntó claramente a que se trataba del SHA: el síndrome suele comenzar con malestar, fiebre, faringitis y linfadenopatía cervicales. Aunque la historia no reflejó un aumento de temperatura, está descrito que la fiebre puede ser baja (1,3) y suele preceder varios días a la erupción cutánea (3,7), por lo que la paciente pudo haber tenido fiebre o febrícula los días anteriores al ingreso. A continuación aparece una erupción cutánea (en un 90% de los pacientes). La incidencia de manifestaciones cutáneas severas en pacientes que desarrollan este síndrome se estima en el 9% de los pacientes si es inducido por anticonvulsivantes aromáticos y del 13% en el caso concreto de la fenitoína. Habitualmente aparece como una erupción eritematosa, papular y prurítica (1,7) que afecta a la cara y el tronco y posteriormente las extremidades inferiores (1). En nuestro caso el resultado de la biopsia cutánea fue el de eritema tóxico tanto para fenobarbital como para fenitoína y la exploración tras el episodio con fenitoína era acorde con estas características reflejando una erupción con pápulas eritematosas algo purpúricas, monomorfas y pruriginosas con eritema palmar y aftas bucales.

Asimismo, el órgano interno más frecuentemente afectado es el hígado. La afectación hepática puede ir desde una elevación de los niveles de transaminasas hasta la necrosis hepática fulminante. La paciente presentó una elevación de las enzimas hepáticas de 4 a 6 veces por encima de su valor normal. El SHA también puede afectar a otros órganos (médula ósea, riñón, corazón, músculo esquelético y pulmón). La afectación sistémica en nuestro caso se reflejó también en un aumento del porcentaje de eosinófilos hasta un 24%.

Este síndrome no está relacionado con la dosis de antiepiléptico (1,7) y normalmente ocurre al menos 7 días después de la exposición inicial o después de la exposición repetida a anticonvulsivantes aromáticos (4,7). El primer episodio de toxicodermia ocurrió aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento con fenobarbital. Al cambiar el tratamiento a fenitoína, pasaron 17 días hasta el nuevo episodio de toxicodermia, siendo el intervalo descrito en la bibliografía para fenitoína de 17 a 21 días (1). La secuencia temporal puso de manifiesto la existencia de una reacción de hipersensibilidad cruzada, teniendo en cuenta que la tasa de reactividad cruzada entre antiepilépticos es de un 75% (40 a 80%) (1,7).

Finalmente, la paciente había sido intervenida en junio de 2002 de glioblastoma parietal derecho y durante el segundo episodio de toxicodermia todavía estaba en tratamiento con radioterapia (recibió sesiones a diario durante su ingreso quedándole al alta todavía unas 10). Según la bibliografía, la administración concomitante de radioterapia craneal puede aumentar el riesgo de que se produzca el síndrome de hipersensibilidad (8), y esto pudo ser un factor de riesgo añadido para desarrollar este síndrome de hipersensibilidad.

El tratamiento estándar de los pacientes con AHS consiste en la interrupción de la administración del fármaco, tratamiento con corticoides y antihistamínicos y sustitución por otro con riesgo mínimo (1,3). En nuestro caso, el Servicio de Farmacia aconseja la sustitución por valproato que representa una alternativa segura ya que rara vez ha causado reacciones de hipersensibilidad de este tipo (1,3,4) o por clonacepam, para el que no se han descrito (5). El tratamiento con valproato, en este caso, fue bien tolerado tal como se preveía y no fue necesario la sustitución por clonacepam.

Dado el alto porcentaje de reactividad cruzada del SHA, pensamos que sería interesante considerar a los pacientes que lo han sufrido para uno de estos fármacos como alérgicos a todos ellos, de modo que se eviten reincidencias en el futuro. Por otra parte, puesto que los signos y síntomas del SHA son variables y han sido establecidos a partir de los casos comunicados, en nuestra opinión es especialmente importante la comunicación de estos, con la finalidad de conocer mejor las distintas formas de presentación del síndrome y poder realizar un diagnóstico temprano que prevenga potenciales consecuencias graves en los pacientes.

## Bibliografía

- Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. Incidence, Prevention and Management. *Drug Safety* 1999; 21 (6): 489-501.
- Anticonvulsant-Induced Cutaneous Reactions Present a Challenge. *Drug Ther Perspect* 2000; 15 (12): 11-4.
- Gregory A, Kennebeck MD. Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. *Am Board Fam Pract* 2000; 13 (5): 364-70.
- Bessmertny O, Hatton RC, Gonzalez-Peralta RP. Antiepileptic Hypersensitivity Syndrome in Children. *Ann Pharmacother* 2000; 35: 533-8.
- Sweetman SC, ed. *Martindale*, 33<sup>rd</sup> ed. London: Pharmaceutical Press, 2002. p. 355-8.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos, 2002. p. 1828-32.
- Bessmertny O. Antiepileptic hypersensitivity syndrome. *Drugs & Therapy bulletin* 2000; 14 (5): 3.
- Mc Evoy GK, ed. *AHFS Drug Information*. Bethesda, MD. American Society of Health-System Pharmacists 1999: 329.