**ANTIEPILÉPTICOS: SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y LA NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA.**

*(Junio 2005)*

                                           Schmunck, G; Zakka, L; Uema,S ;Briñón, M.C.

**¿Qué es la epilepsia?**

   La epilepsia es un trastorno que involucra convulsiones repetidas de algún tipo. Las convulsiones ("ataques") son episodios de alteración de la función cerebral, que producen cambios en la atención o el comportamiento y se producen por una excitación eléctrica anómala del cerebro.

   En algunas ocasiones, las convulsiones se relacionan con una condición temporal, como exposición a drogas, supresión de algunos medicamentos o niveles anormales de sodio o glucosa en la sangre. En estos casos, es posible que las convulsiones no recurran una vez que se corrija el problema subyacente.

   En otros casos, una lesión cerebral (Ej. apoplejía) hace que el cerebro se vuelva excitable de manera anormal. En algunas personas, una anomalía hereditaria afecta las neuronas del cerebro, lo que conduce a convulsiones; en otros casos no se puede identificar una causa.1

Clasificación de Epilepsia2

Por tipo de crisis epiléptica

1. Parciales

Simples

Complejas

Secundariamente generalizadas

2.Generalizadas

Ausencias típicas y atípicas

Mioclonicas

Clónicas

Tónicas

Tónico clónicas

Atónicas

Espamos infantiles

**¿Qué son los anticonvulsivos o antiepilépticos?**

   Los antiepilépticos producen gran variedad de efectos directos, indirectos y compensatorios, lo que hace difícil saber con seguridad cuál es el responsable de su acción antiepiléptica. El hecho de que haya pruebas tanto de deficiencia GABAérgica como de exceso glutamatérgico, sustrato este último de algunas epilepsias, sugiere la posibilidad de corregir de forma específica la anomalía que causa la epilepsia. Sin embargo, la acción de los antiepilépticos es, en general, más inespecífica: su efecto estabilizador de la membrana y modificador del tono neurotransmisor, ejerce un efecto protector independientemente de la causa específica, y muchas veces  desconocida, que provoca la crisis. De hecho, la mayor parte de los fármacos antiepilépticos tienen poco efecto sobre el foco epiléptico; más bien impiden la propagación de la descarga a estructuras normales.2

Los antiepilépticos pueden clasificarse de la siguiente manera:2

        Antiepilépticos Clásicos de 1º Generación: *fenobarbital, fenitoína, etosuximida* y*primidona*.

        Antiepilépticos Clásicos de 2º Generación: *carbamazepina, valproato* y*benzodiazepinas.*

        Nuevos antiepilépticos: *felbamato, gabapentina, lamotrigina* y *vigabatrina*.

        Otros Antiepilépticos: *acetazolamida, ACTH y corticoides, estiripentol, eterobarbo, fosfenitoina, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, remacemida* y *zonisamida.*

**Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Síndrome de Lyell o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)**

   Es un cuadro dramático contemplado como una reacción severa a medicamentos. Las manifestaciones más orientadoras y síntomas sistémicos acompañantes, aunque inespecíficos, son: necrosis de piel, máculas eritematosas violáceas, erosiones, edema facial, tumefacción de la lengua, dolor, fiebre alta, adenomegalias, artralgias o artritis, respiración superficial, sibilancias, hipotensión. Se desencadena rápidamente con un gran compromiso cutáneo, observándose en las mucosas ampollas que  semejan una gran quemadura, con desprendimiento de extensas áreas de piel3.La erupción cutánea comienza como máculas eritematosas poco definidas con un centro purpúrico oscuro que tienden a confluir; generalmente son de forma irregular y varían en tamaño. Al inicio, tienen una distribución simétrica en la cara y la parte superior del tronco, áreas que suelen ser las más gravemente afectadas. Sobre las máculas pueden aparecer vesículas que luego conforman grandes ampollas que se rompen produciendo extensas áreas denudadas. El dolor está presente y puede ser leve o severo, en piel o mucosas donde hay lesiones. Sobre las zonas lesionadas la suave fricción de la piel es suficiente para provocar el decolamiento de la epidermis, lo que se denomina signo de Nikolski, dejando un fondo rojo o erosivo. El proceso lesional alcanza su mayor gravedad alrededor del cuarto día, aunque a veces ocurre en pocas horas, mostrando zonas extensas de epidermis necrótica. 4

   Las infecciones constituyen las complicaciones más frecuentes, con el consiguiente riesgo de sepsis que, junto a bronconeumonias y trastornos electrolíticos secundarios a la pérdida de fluidos, representan la principal causa de muerte.13

   Los casos con un desprendimiento epidérmico inferior a 10% se clasifican como SSJ. Cuando el desprendimiento cutáneo se sitúa entre 10% y 30% se habla de “SSJ en transición a NET” o de ambas afecciones superpuestas, y cuando supera 30% de la superficie corporal se habla de NET.En los pacientes no tratados, la progresión de la enfermedad tiene lugar en cuatro días.Los estudios anatomopatológicos han mostrado que el SSJ y la NET son variantes de severidad de una misma enfermedad y pese a su baja frecuencia, la importancia de estas reacciones se debe a que pueden causar serias secuelas o llevar incluso a la muerte. La mortalidad estimada está entre 5% y 40%. El reconocimiento precoz de estas reacciones es fundamental ya que permite un tratamiento más oportuno. La medida más importante para reducir la morbimortalidad es, probablemente, la rápida suspensión del medicamento involucrado.4

**Advertencias emitidas por distintos países**

***Advertencia sobre oxcarbazepina***

USA,18 de Abril 2005. Novartis Pharmaceuticals y la FDA, notifican a profesionales de la salud sobre la revisión de las secciones de Advertencias y Precauciones del prospecto de Trileptal (oxcarbazepina*)* comprimidos y solución oral, indicado para el uso en monoterapia o terapia conjunta en el tratamiento de crisis parcial en adultos y niños entre 4 y 16 años con epilepsia. En la actualización de la sección Advertencias, se deben describir serias reacciones dermatológicas que se han informado en niños y adultos asociados con el uso de Trileptal, incluyendo el SSJ y NET; mientras que en la sección Precauciones, se deben incluir las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, ocasionadas por el uso de Trileptal.5

Argentina, 22 de Abril de 2005. ANMAT adhiere a la advertencia expuesta por la FDA, exigiendo los mismos requerimientos.8

***Advertencias sobre lamotrigina***

Reino Unido, USA y Alemania Abril 1997. Glaxo Wellcome, fabricante del antiepiléptico,*lamotrigina* Lamictal IR, ha emitido un comunicado en el Reino Unido y en USA, dirigido a los médicos alertando acerca de severas reacciones sobre la piel, asociado al uso de *lamotrigina*, que pueden ser potenciales amenazas para la vida y que incluyen el SSJ y NET, especialmente en niños menores de 16 años.

A pesar de que la mayoría de los pacientes se recupera luego de suprimido el medicamento, algunos experimentan cicatrices irreversibles y ha habido casos de muerte asociados con*lamotrigina*.

• El Reino Unido en su comunicado no cuestiona el beneficio (relación beneficio/riesgo favorable) de la adición de *lamotrigina* a terapias con otros antiepilépticos en niños menores de 12 años, pero reitera que la monoterapia inicial con *lamotrigina* no es recomendada.

• En USA, en la sección Precauciones, debe agregarse a la información sobre el producto*lamotrigina* que no está aprobada para el uso en niños menores de 16 años.

• Alemania. La Comisión de Medicamentos de la Sociedad Farmacéutica de Alemania ha publicado un texto similar a la solicitud de Glaxo Wellcome, comunicando que no cuestiona la relación beneficio/riesgo favorable de *lamotrigina* como una terapia conjunta a otros antiepilépticos; pero no puede ser recomendada como monoterapia inicial en niños menores de 12 años, hasta que no se obtenga información adecuada sobre toxicidad en estos pacientes.6

Australia, 24 de Octubre de 1997. El Adverse Drug Evaluation Committee recomienda que en la sección Advertencias del prospecto se incluya que se han descripto “rash” severos y potencialmente riesgosos para la vida en asociación con lamotrigina, particularmente en niños, y que lamotrigina deberá ser suspendida ante el primer signo de rash, a menos que el mismo no esté claramente asociado al medicamento.7

***Advertencias sobre Carbamazepina***

Malasia. Entre 1988 y 1996, el Comité Consultivo sobre reacciones adversas de Drogas de Malasia, recibió 103 informes sobre reacciones adversas asociadas con el uso de carbamazepina, algunos de los cuales eran severos y de alto riesgo para la vida.

Este medicamento fue el único sospechoso en 96 de los 103 informes. Las reacciones muco-cutáneas son las más comunes, abarcando desde leves rash maculopapulares (25 informes) hasta los más serios y con potencial riesgo para la vida, tales como NET (2 informes) y SSJ (48 informes). La mayor parte de las reacciones son debidas a hipersensibilidad o reacciones idiosincrásicas a carbamazepina. Sin embargo, un pequeño número son el resultado de dosis altas inapropiadas. En la revisión de la severidad de los efectos, el Comité advierte que pacientes que reciban carbamazepina deben ser vigilados atentamente ante signos de hipersensibilidad, particularmente cuando se inicia la terapia. Carbamazepina debe ser suspendida, inmediatamente si ocurrieran rashes o cualquier signo de efectos adversos.6

Argentina, 22 de Abril de 2005. ANMAT recuerda a los profesionales de la salud que, en relación a los efectos adversos de Carbamazepina, el Departamento de Farmacovigilancia ha recibido tardíamente comunicaciones de pacientes pediátricos tratados con este medicamento, que a los pocos días de comenzar a tomarla presentaron eritema y fiebre con diagnóstico de escarlatina, por lo que fueron medicados con antitérmicos y penicilinas. Luego de varios días, agravaron su cuadro dermatológico a SSJ que derivó en NET, falleciendo ambos pacientes. ANMAT recuerda a los profesionales que, si estos efectos adversos no son tratados oportunamente, pueden derivar en la muerte de los pacientes.8

**Conclusiones**

   La baja frecuencia de estas reacciones hace poco probable que se detecten en los ensayos clínicos previos a la comercialización de los medicamentos. Por tanto, los medicamentos asociados con un alto riesgo de este tipo de reacciones, sólo pueden ser identificados si los médicos clínicos las reconocen y las informan a la autoridad reguladora.4 La comunicación del caso por parte del equipo de salud al Sistema Nacional de Farmacovigilancia es imprescindible, pues esta reacción, pese a ser infrecuente es, por su gravedad, muy importante para valorar la seguridad de un fármaco*.*

   La prevención sigue siendo la medida más eficaz contra las reacciones cutáneas graves. En ese sentido, los médicos y los farmacéuticos deberían preguntar a los pacientes sus antecedentes sobre alergias a medicamentos antes de prescribir y dispensar, respectivamente, cualquier medicamento. También deberían conocer los medicamentos asociados con un mayor riesgo y las poblaciones más susceptibles al desarrollo de estas reacciones.4

**Otros fármacos implicados con el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica9-12**

|  |  |
| --- | --- |
| AINE | Aceclofenac, acetominofeno, aspirina, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenilbutazona, fenoprofeno, feprazona, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meclofenamato, morniflumato, nabumetona, naproxeno, acido niflumico, oxaprozina, oxipirazona, piroxicam, proglumetacina, sulindac, tolmetin. |
| ANTAGONISTAS DE METALES PESADOS | Aminopenicilinas |
| ANTIBIÓTICOS | Amoxicilina, anfotericina B, ampicilina, aztreonam, carbenicilina, cefixima, cefotaxima, cefotetan,cefoxitin, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, cefuroxima, cefalexina, cefalotina, cefradina, clindamicina, dapsona, demeclociclina, dicloxacilina, doxiciclina, eritromicina, fluconazol, flucitocina, griseofulvina, itraconazol, lincomicina,loracarbef, meropenem, mezlocilina, minociclina, nafcilina, norfloxacina, ofloxacina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, pirimetamina, rifampicina, sulfadiacina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol, terbinafina, tetraciclina, ticarcilina, trimetoprima. |
| ANTICONVULSIVANTES | Carbamazepina , etotoina, etosuximida, felbamato, lamotrigina, metosuximida, fenobarbital, fenitoina, lamotrigina, metosuximida, primidona, oxcarbazepina. |
| ANTINEOPLÁSICOS | Clorambucilo, ciclofosfamida, matotrexato, mitomicina, paclitaxel, anastrazol, docetaxel. |
| ANTIVIRAL | Aciclovir, zidovudina, indinavir. |
| BARBITÚRICOS | Amobarbital, mefobarbital, pentobarbital, secobarbital. |
| DIURÉTICOS | Amilorida, meticlotiazida, metolazona. |
| DROGAS CARDIOVASCULARES | Amiodarona, atenolol, benazepril, bisoprolol, bumetanida, captopril, digoxina, diltiazem, enalapril, fluvastatina, fosinopril, hidralazina, lovastatina , minoxidil, nifedipina, pravastatina, propanolol, ramipril, verapamilo. |
| OTROS | Allopurinol, Amifostina, Topiramato, Valdecoxib, Vacuna Rec Hep B |

**Referencias**

1. Medline Plus. Enciclopedia Médica en Español, epilepsia [on line] Bethesda, Estados Unidos. Fecha de actualización: 7 de febrero 2004. Acceso: 18 de mayo 2005. Disponible en : http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000694.htm#Definicion
2. Jesús Flórez. Farmacología Humana. 3ª Edición. Barcelona. España. Masson 1999.
3. Universidad Nacional de Colombia. Dermatología, Necrolisis Epidérmica Tóxica [on line]. Bogotá, Colombia. Fecha de actualización: 19 de junio 2003. Acceso: 18 de Mayo 2005. Disponible en : http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/medicina/59327/lecciones/cap2/cao2-43.htm
4. Crosi A, Borges Gonzalez S, Estevez Carrizo F.Revista Medica del Uruguay. Reacciones adversas medicamentosas graves: SSJ y NET.[on line] vol. 20, nº 3. Acceso: 17 de mayo 2005. Disponible en: http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2004v3/
5. United State Food and Drug Administration. FDA.Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices and Dietary Supplements [on line]. Fecha de actualización: 24 de Mayo 2004.Acceso: Mayo 2005. Disponible en : http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#trileptal
6. WHO. Pharmaceuticals: restrictions in use and availability. Lamotrigine-restricted use: severe cutaneous reactions. Acceso: 17 de mayo 2005. Disponible en: www.who.int/medicines/library/qsm/who-edm-qsm-99-2/who\_edm\_qsm\_992.pdf
7. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Carbamazepine-review of adverse reactions. Acceso: 17 de mayo 2005.Disponible en: http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/dmp\_pn5697.html
8. ANMAT. Documentos informativos. Carbamazepina y  oxcarbazepina: reacciones dermatológicas graves. [on line] Argentina. Acceso: 26 de abril 2005. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/principal.htm
9. M.N.G. Dukes, editor. Meyler´s Side Effects of Drugs. Thirteenth Edition Published by Elseiver. The Netherlands.1996.
10. American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. United States of  America. Ed. American Society Health System Pharmacists 1997.
11. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid. España. 1999.
12. Clinical Pharmacology Gold Start Multimedia. CD Version 2.15 1stQuarter. USA. January 2005.
13. Rozman C. Medicina Interna. 13a edición. Madrid. España. Mosby. 1995.