



## SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON ASOCIADO A LAMOTRIGINA

Dra. Cecilia Carias\* - Dra. Yolany Paredes\*\*

\* Médico Residente de Segundo Año – Postgrado de Psiquiatría.

\*\* Médico Psiquiatría Asistencial – Clínica San Juan de Dios.

### Resumen

La lamotrigina es un nuevo antiepiléptico y estabilizador del ánimo de uso cada vez más frecuente debido a su buena tolerancia, escasos efectos colaterales, ausencia de reportes de teratogenia, y que ha demostrado ser un aporte al arsenal terapéutico en el tratamiento y la prevención de la depresión bipolar, siendo aprobado por la Food and Drug Administration como un tratamiento de mantenimiento para el trastorno bipolar tipo I. En clínica se ha mostrado útil también en ciclación rápida, estados mixtos y como fármaco asociado a otros estabilizadores como el litio y el ácido valproico. Durante los primeros años de su uso en clínica se observó una alta incidencia de rash cutáneo que obligaba frecuentemente a la suspensión del fármaco. Dicho rash formaría parte del síndrome de hipersensibilidad asociada que incluye además fiebre, linfadenopatías, edema facial y anormalidades hematológicas. Con mucho menor frecuencia se detectó rash cutáneo más severo con síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica.

**Palabras clave:** lamotrigina; rash; Stevens-Johnson

### Summary

Lamotrigine (LTG) is a new antiepileptic and mood stabilizer used increasingly because of its good tolerance, few side effects, no reports of teratogenicity, and has proven to be a contribution to the armamentarium in the treatment and prevention of bipolar depression, being approved by the Food and Drug

Administration (FDA) as a maintenance treatment for bipolar disorder type I. In clinic also has proved useful in rapid cycling, and mixed states as a drug associated with other stabilizers such as lithium and valproic acid. During the first years of clinical use showed a high incidence of skin rash that often forced the suspension of the drug. This rash would be part of a hypersensitivity syndrome associated further including fever, lymphadenopathy, facial edema and hematological abnormalities. With much less frequently detected more severe skin rash with Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis.

**Keywords:** lamotrigine; rash; Steven Johnson

## Introducción

La lamotrigina (LTG) es un nuevo antiepiléptico y estabilizador del ánimo de uso cada vez más frecuente debido a su buena tolerancia, escasos efectos colaterales, ausencia de reportes de teratogenia, y que ha demostrado ser un aporte al arsenal terapéutico en el tratamiento y la prevención de la depresión bipolar.<sup>1</sup>

Indicado como terapia adyuvante para crisis parciales y crisis generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut en adultos y niños de 2 o más años y como monoterapia en adultos con crisis parciales que están recibiendo tratamiento con un solo

medicamento antiepiléptico inductor enzimático o valproato. Existe evidencia de que LTG es eficaz en el tratamiento de las crisis de ausencia y primarias generalizadas tónico-clónicas, dolor neuropático y la depresión así como también para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar tipo I.<sup>2</sup>

La lamotrigina es un anticonvulsivante aromático, que actúa bloqueando los canales de sodio voltaje dependiente y produce la inhibición de la liberación del glutamato, un neurotransmisor excitatorio, con lo que se estabilizarían las membranas neuronales. Su vida media es de 25 a

30 hs y se metaboliza en hígado, excretándose principalmente por orina como N-Glucurónico.<sup>3</sup>

### **Dosificación**

Monoterapia con LTG o terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina. Ejem: litio, bupropion, olanzapina, oxcarbazepina. La dosis inicial de LTG en pacientes que estén tomando litio, bupropión, olanzapina, oxcarbazepina y no están tomando inductores o inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina o están tomando lamotrigina en monoterapia, es 25 mg 1 vez al día por 2 semanas, seguida por 50 mg 1 vez al día por 2 semanas. Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de 1 a 2 semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados 1 vez al día o divididas en 2 dosis para epilepsia y

la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día divididas en 2 dosis para trastorno bipolar, sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg. Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis.

En los pacientes que toman valproato semisódico, la dosis inicial de lamotrigina es de 25 mg día de por medio (semanas 1 y 2), después 25 mg/día (semanas 3 y 4); posteriormente, 50 mg/día (semana 5), y a partir de la semana 6, 100 mg/día. En los pacientes tratados con carbamazepina (u otros fármacos inductores enzimáticos), la dosis inicial de lamotrigina es de 50 mg/día (semanas 1 y 2), 100 mg/día en dosis fraccionadas (semanas 3 y 4), 200 mg/día en dosis fraccionadas (semana 5), 300 mg/día en dosis fraccionadas (semana 6) y hasta 400 mg/día en dosis fraccionadas a partir de la semana 7.<sup>4</sup>

## Efectos Secundarios

Los efectos secundarios de la LTG incluyen mareos, ataxia, cefalea, temblor, visión borrosa, y diplopía. Durante los primeros años de su uso en la clínica se observó una alta incidencia de rash cutáneo que obligaba frecuentemente a la suspensión del fármaco.<sup>5</sup> Aproximadamente el 8% de los pacientes a los que se administran LTG desarrollan una erupción máculopapular benigna durante los primeros 4 meses de tratamiento. LMT lleva el mandato de advertencia de recuadro negro sobre el aumento del riesgo de erupciones en niños menores de 16 años de edad. Las erupciones en la piel son una importante causa de la interrupción del tratamiento para este medicamento. Estas reacciones cutáneas van desde erupciones máculopapulares comunes y leves a Síndrome De Stevens Johnson (SSJ) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET). Aunque estas reacciones son raras, son más comunes en niños que en adultos y es difícil predecir si una

erupción progresará a SSJ o NET. Las reacciones graves son raras, pero pueden ser mortales.<sup>6</sup>

Los autores han revisado reportes de rash graves durante las primeras ocho semanas de exposición al fármaco en:

1. Pacientes que aumentan las dosis de lamotrigina más rápido de lo sugerido.
2. Pacientes que siguen las normas de titulación sugerida (menos frecuente).
3. Pacientes con antecedentes de sensibilidad cruzada con carbamazepina, fenitoína y fenobarbital.
4. Pacientes que recibiendo ácido valproico, no respetaron la norma de incorporar más lentamente la lamotrigina, iniciando con 25 mg en vez de 12,5 mg al día.
5. Pacientes que habiendo suspendido el fármaco por algunas semanas, no respetan las normas de titulación sugerida.<sup>7</sup>

## **Reintroducción de Lamotrigina después de un Rash**

Un estudio realizado por Aiken en el cual se investigó la reintroducción de lamotrigina después de un rash, en el que participaron 27 pacientes los cuales habían desarrollado una erupción dentro de los 3 meses de uso de lamotrigina, fueron puestos a prueba nuevamente, se utilizó una escala de valoración de las erupciones dermatológicas causadas por fármacos para clasificar la erupción (la escala utilizada fue desarrollada por los autores como una guía para el juicio clínico). La reintroducción del fármaco no fue considerada para pacientes con eritrodermia o exfoliación debido a la gran semejanza de estas erupciones con el síndrome de Stevens-Johnson. Se requería al menos una semana posterior a la eliminación de la erupción antes de intentar la re-exposición. La reintroducción del fármaco se inició en 5 mg al día (o 5 mg cada dos días para los pacientes tratados de forma concomitante con ácido valproico). La dosis diaria se

aumentó después de 5 mg cada dos semanas hasta una dosis de 25mg/día, en el que se continuó la valoración de acuerdo con las directrices del fabricante.

La reintroducción del fármaco no tuvo éxito en 5 (18%) de los pacientes que desarrollaron: dos erupciones graves, dos con erupciones cutáneas benignas, y quien desarrolló signos de inflamación sin erupción. Ningún paciente desarrolló el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica durante el inicio o re titulación con lamotrigina.

Los resultados de este estudio consideraron que para erupciones benignas (nominal 0), la titulación se puede reducir un paso (por ejemplo, la reducción de la dosis de 25-50mg) con una estrecha monitorización clínica hasta que la erupción se resuelva. Después de la resolución de la erupción, la titulación se puede continuar con una dosis más alta si todavía es clínicamente necesaria. Si la reducción de la dosis no resuelve

la erupción, la lamotrigina debe interrumpirse y la re titulación lenta puede considerarse después de que a pasado al menos cuatro semanas sin erupción.

Para erupciones moderadas, la re-exposición sigue siendo una opción viable, pero cuyos riesgos justifican un examen más cuidadoso. La reintroducción del fármaco después de una erupción cutánea grave, calificada superior a 2 en la escala, no ha sido suficientemente probada.<sup>8</sup>

### **Síndrome de Stevens Johnson**

Se desconoce si los cambios dermatológicos anuncian la aparición de erupciones graves<sup>9</sup>, sin embargo en la literatura se registran 13 casos publicados de NET por LMT y se estima que existieron más 43 casos de SSJ.<sup>8</sup> Por los efectos anteriores en 1994 se introduce un programa de ajuste gradual incrementando semanalmente la dosis, lográndose con dicho esquema de titulación, un control casi total de los efectos dermatológicos severos, pero con

menor impacto sobre las reacciones menos graves. La tasa de erupciones graves con LTG se ha reducido de 1 a 0.1-0.01%. Sin embargo, no hubo una reducción sustancial de la tasa de erupciones cutáneas benignas, se recomienda suspender lamotrigina ante la presencia de cualquier rash.<sup>9</sup>

La incidencia de SSJ se estima de 1 a 6 casos por millón de personas-año y de las redes transeuropeas en 0,4-1,2 casos por millón de personas año. Dentro de los fármacos más frecuentemente implicados son los antibióticos (sulfonamidas) como el trimetopin - sulfametoxazol, seguidos de los antiepilépticos, los anti inflamatorios no esteroideos (AINES) y el alopurinol. Se lo ha asociado a la administración de carbamazepina, ácido valproico, LMT (con una incidencia del 1 % en chicos y 0,3% en adultos), Gabapentina, Oxcarbacepina, Difenilhidantoína y Fenobarbital, también se han reportado casos de SSJ con la administración de Venlafaxina, Sertralina y Clordiazepóxido. Varios

fármacos se informan, se asocia con un alto riesgo de SSJ y NET. Puede afectar a sujetos de todas las edades aunque es más frecuente en niños y adultos jóvenes, seguidos de ancianos y pacientes con enfermedades del tejido conectivo, así como en pacientes oncológicos.<sup>10</sup>

### **Factores de Riesgo para Síndrome de Steven Johnson asociado a Lamotrigina**

Los factores de riesgo conocidos para este tipo de reacciones incluyen el aumento rápido de la dosis, uso concurrente de ácido valproico, historia previa de rash asociado a anticonvulsivantes, género femenino, edad menor de 13 años.<sup>11</sup>

En un estudio retrospectivo reciente, Alvestad y col. encontraron una asociación significativa entre LTG-erupción y la edad, los niños son más susceptibles a desarrollar una erupción cutánea que los adultos.

Según Hirsch y col. una historia de erupciones relacionadas con drogas antiepilépticas aromáticas es el

predicador más fuerte de la erupción causada por LTG (14% frente al 5% en pacientes sin historia).

El rash parece ocurrir con más frecuencia en los pacientes tratados con lamotrigina y ácido valproico, porque éste prolonga la vida media de la lamotrigina. Fitton y col. sugiere que la incidencia de erupciones, SSJ y NET, se puede reducir al iniciar el tratamiento con una pauta de dosificación de titulación lenta. Sin embargo, estas observaciones no fueron confirmadas por un multinacional de casos y controles realizado en Europa entre 1997 y 2000. En este estudio, LTG se asoció con un alto riesgo de SSJ y NET, incluso si las recomendaciones de dosis fueron seguidas, lo que sugiere que una titulación lenta ni reduce el riesgo ni influye en la gravedad de las reacciones cutáneas; el riesgo se limitaba a las primeras 8 semanas de administración de drogas.<sup>12</sup>

## **Presentación clínica**

El SSJ suele aparecer 1 a 3 semanas tras la administración del fármaco. La afección muco-cutánea es menor al 10%, y se caracteriza por las apariciones bruscas de “lesiones diana” atípicas, de coloración rojo oscura y centro necrótico. También aparecen ampollas que tienden a coalescer, afectando principalmente tronco y cara. Las erosiones deben afectar al menos dos zonas mucosas, siendo la mucosa oral y la conjuntival las más frecuentemente afectadas. Suelen presentarse quemazón y dolor. Las lesiones mucosas de tipo exfoliativo también pueden detectarse en el aparato gastrointestinal y en el aparato respiratorio.

En el 10-30% de los casos se detecta la presencia de fiebre y un cuadro similar al gripal 1 a 3 días previo a la aparición de las lesiones, las cuales alcanzan su pico máximo a los 4 días. La estomatitis es un síntoma precoz, con vesículas sobre los labios, lengua y mucosa bucal, se agrava con pseudomembranas, pérdida de

sangre, salivación y ulceraciones que hacen difícil la alimentación e ingestión de bebidas, se desarrolla una conjuntivitis bilateral, úlceras en las córneas. Aparece una conjuntivitis catarral, purulenta e incluso pseudomembranosa, también aparece epistaxis, rinitis y formación de costras en los orificios nasales. La cara, manos y pies están invadidos por una erupción hemorrágica, vesícula-ampollar o petequeial, con inflamación de algunos o todos los orificios, boca, nariz, conjuntivas, uretra, vagina y ano. Se muestran lesiones diseminadas por el cuerpo. Las vaginitis erosivas pueden ser graves.<sup>13</sup>

## **Patogenia**

Se desconoce la secuencia de eventos que llevan a desarrollar el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Se han asociado con una alteración de la capacidad para degradar productos intermedios tóxicos de los medicamentos, que inducen una apoptosis masiva de queratinocitos



en pacientes con un sistema regulador defectuoso de la apoptosis.

Las apoptosis de los queratinocitos se produce mediante ligandos y receptores de muerte miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (factor de necrosis tumoral, FAS (CD95) y el ligando de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral), o mediante de granzimas. Ambos sistemas tienen una vía común de señalización, que es la de las caspasas.

Normalmente, los queratinocitos tienen una expresión débil del ligando FAS (Fas-L) y lo localizan en el espacio intracelular previniendo la unión del ligando con el receptor. Bajo condiciones patológicas, el receptor se expresa en la superficie de los queratinocitos, favoreciendo la unión con el ligando y la activación de la apoptosis. Esta unión se puede bloquear selectivamente con anticuerpos monoclonales de tipo inmunoglobulina G (IgG).

Aparte de los queratinocitos, los leucocitos pueden jugar un papel importante en la patogenia. Luego de la exposición a los medicamentos, se cree que los leucocitos pueden expresar y producir mayores cantidades de Fas-L, perpetuando la apoptosis. Además, se activa una respuesta inmunitaria con expansión de clones de linfocitos T CD8+ citotóxicos y liberación de citocinas, principalmente, interferón gamma que favorece la expresión de Fas-L por los queratinocitos.<sup>14</sup>

## **Pronóstico**

La mortalidad es de 5% para el síndrome de Stevens Johnson y de 25% a 50% para la necrólisis epidérmica tóxica, y la principal causa son las infecciones cutáneas secundarias por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente.<sup>15</sup>

## **Conclusiones**

1. Se debe suspender lamotrigina ante el primer signo de cualquier erupción cutánea (a menos que esté

claramente no relacionada con el fármaco) con el fin de reducir al mínimo el riesgo de erupciones graves o que pongan en peligro la vida del paciente

2. No es posible determinar con fiabilidad si una erupción cutánea llegará a ser grave o pondrá en peligro la vida de quien la presenta

3. Aunque la mayoría de los casos de erupción grave han tenido lugar en las semanas 2-8 tras el inicio del tratamiento, han aparecido casos aislados después de períodos de tratamiento más largos.

4. El mejor tratamiento se basa en la suspensión del fármaco y las medidas de soporte.

5. Se recomienda evitar al máximo los medicamentos de alto riesgo para desarrollar SSJ y NET buscando otras posibilidades terapéuticas<sup>15</sup>.

6. Se sugiere el uso de quetiapina en monoterapia o la combinación de

olanzapina con fluoxetina, aprobados por la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar aguda, su uso se justifica cuando se han presentado efectos adversos graves con lamotrigina. Sin embargo, la olanzapina-fluoxetina en combinación y el tratamiento con quetiapina se ha demostrado que causan aumento de peso significativo.<sup>16</sup>

### **Bibliografía**

1. Yatham L. Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 Suppl 10: 28-35.
2. Andreoli M. Tellez M. Guglielmone A. Velázquez A. Dilsizian V. Progresión a necrólisis epidérmica tóxica por uso de lamotrigina. A propósito de un caso. *Rev. Argent. Dermatol.* v.89 n.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jul. /sep. 2008.
3. Wong I, Mawer G, Sander J. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash.

- Ann Pharmacother 1999; 33: 1037-1042.
4. Prescribing information: Lamictal® (lamotrigine) (*online*). Disponible en: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_lamictal](http://us.gsk.com/products/assets/us_lamictal). Pdf.
  5. Aiken C. Orr C. Rechallenge with Lamotrigine after a Rash, Psychiatry (Edgmont). 2010 May;7(5):27-32
  6. Serrani D. Retratamiento con lamotrigina después de reacción cutánea de rash. Estudio de casos abiertos y metaanálisis combinados. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2012.
  7. Correa E. Martínez J. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a brusco reinicio de lamotrigina. Trastor. ánimo 2006; Vol 2, Nº 1: 72-74
  8. Aiken C. Orr C. Rechallenge with Lamotrigine after a Rash, Psychiatry (Edgmont). 2010 May; 7(5):27-32.
  9. Hee-Jong Tak, Joon-Ho Ahn, Kun-Woo Kim, Rash in Psychiatric and Nonpsychiatric Adolescent Patients Receiving Lamotrigine in Korea: A Retrospective Cohort Study, Psychiatry Investig. 2012 June; 9(2): 174–179.
  10. Roldán M. Rebok F. Insuficiencias cutáneas debidas a psicofármacos. Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiatría, Año XVII, Vol. 14, Nº 3, marzo de 2008, págs. 5 a 10.
  11. Gaeta F. Alonzi C. Valluzzi R. Viola M. Elia M. Romano A. Hypersensitivity to Lamotrigine and Nonaromatic Anticonvulsant Drugs: A Review. Current Pharmaceutical Design, 2008, 14, 2874-2882.
  12. Hernández C. Restrepo R. Mejía M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011; 19: 67-75.
  13. García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk

- of death? Arch Dermatol. 2000; 136:323-7.
14. Pacheco L. Sánchez M. Sánchez D. Síndrome de Stevens-Johnson. Presentación de 1 caso. Rev Cubana Pediatr v.73 n.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2001.
15. Castaño J. Ros Montalbána S. Rodríguez A. Lamotrigina en psiquiatría; Psiq Biol. 2005; 12(1):22-32.
16. Crismon M. Argo T. Bendele S. Suppes T. TEXAS MEDICATION ALGORITHM PROJECT PROCEDURAL MANUAL; BIPOLAR DISORDER ALGORITHMS. Texas Department of State Health Services, 2007, pag 15.