

# Lamotrigina y su relación con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica

## Lamotrigine and its relationship with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

Eduardo Alexis Velázquez-Cárcamo, Yuriria Rodríguez-Chávez, Silvia Méndez-Flores\* y Judith Domínguez-Cherit

### Resumen

La lamotrigina es un fármaco anticonvulsivo que ha sido utilizado ampliamente para tratar la epilepsia, como estabilizador del ánimo (en casos de trastorno bipolar tipo 1) y en el manejo del dolor neuropático; se usa tanto en monoterapia como en terapia complementaria. Considerado como un medicamento relativamente nuevo, aprobado por la Food and Drug Administration en 1994, dentro de sus beneficios se encuentra un mayor margen de seguridad en comparación con otros anticonvulsivos; sin embargo, aunque en menor porcentaje, es causa de reacciones cutáneas adversas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. En el presente estudio se realiza una revisión de las probables vías que desencadenan esta respuesta inmunitaria de hipersensibilidad tardía.

**Palabras clave:** Lamotrigina; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Hipersensibilidad a Medicamentos; Necrosis Epidérmica Tóxica

### Introducción

Las reacciones adversas a fármacos se definen, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, como una respuesta perjudicial e involuntaria a un medicamento, a las dosis utilizadas habitualmente en la práctica clínica.<sup>1</sup> Dentro de estas, las reacciones

### Abstract

Lamotrigine is an antiepileptic drug that has been widely used for epilepsy, as a mood stabilizer (for type 1 bipolar disorder) and in the management of neuropathic pain, it is used both in monotherapy and in complementary therapy. Considered relatively new, approved by the Food and Drug Administration in 1994, its benefits include a greater margin of safety compared to other anticonvulsants. However, although in a lower percentage, it causes severe adverse skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. A review is made about the probable pathways that trigger this delayed hypersensitivity immune response.

**Keywords:** Lamotrigine; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Stevens-Johnson syndrome; Drug Hypersensitivity Syndrome; Toxic Epidermal Necrosis

cutáneas son las más frecuentes. Se reporta una tasa de incidencia global del 2-3% en pacientes hospitalizados. Estas reacciones comprenden un amplio espectro de presentación clínica, desde reacciones leves y auto-limitadas hasta reacciones graves y potencialmente mortales, como son el síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET).<sup>2</sup> Debido

Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Dermatología, Ciudad de México, México

### Correspondencia:

\*Silvia Méndez Flores

E-mail: silvia.mendezflores@gmail.com

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Fecha de recepción:** 18/07/2019

**Fecha de aceptación:** 05/02/2020

**DOI:** 10.24875/RMIMSS.M20000018

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(2):202-205

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

a su alta morbimortalidad, el reconocimiento temprano y su manejo oportuno son fundamentales para mejorar el pronóstico.<sup>3</sup>

La lamotrigina es un fármaco anticonvulsivo aprobado por la Food and Drug Administration en el año 1994 para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar; la dosis indicada en el mantenimiento es de 100-200 mg al día. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los canales de sodio y de calcio dependientes de voltaje.<sup>4</sup> Dentro de los efectos adversos encontramos las reacciones cutáneas graves a fármacos, como el SSJ y la NET, con una incidencia de 1-2 casos por millón de habitantes y año en adultos, con altas tasas de morbimortalidad que varían desde el 10% hasta el 45%, respectivamente.<sup>5,6</sup>

Debido a la importancia en el desarrollo de reacciones cutáneas graves a fármacos y su alto impacto en morbimortalidad, a continuación revisamos el papel de la lamotrigina en estas reacciones.

## Descripción farmacológica

La lamotrigina es un anticonvulsivo de clase feniltiazina, cuyo mecanismo de acción es suprimir la despolarización en regiones con descarga eléctrica excesiva mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje. También disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores, como el glutamato y el aspartato, al bloquear los canales de calcio.<sup>7</sup> Se ha descrito que su propiedad antidepressiva podría ser explicada por la inhibición de la recaptura de la serotonina.<sup>8</sup>

La lamotrigina es un compuesto aromático con dos estructuras de anillo, de las cuales una es heteroaromática, con tres átomos de carbono reemplazados por nitrógeno, llamada triazina.<sup>7,8,9</sup> Tiene una biodisponibilidad oral excelente (aproximadamente del 98%) y la concentración sérica máxima se produce dentro de las primeras 3 horas después del consumo por vía oral; el volumen de distribución es de 1.1 l/kg y el 55% de la lamotrigina se une a las proteínas plasmáticas, lo que genera una vida media larga. Así, en los voluntarios sanos que no toman otros medicamentos, la vida media es de aproximadamente 33 horas, con una variación interindividual considerable (rango: 22-36 horas).<sup>7</sup> Se metaboliza ampliamente en el hígado, sobre todo por glucuronización, y luego se elimina por vía renal.<sup>9</sup> Los efectos adversos con más frecuencia asociados a la lamotrigina son neurológicos, gastrointestinales y dermatológicos.<sup>10</sup> Diversas variables clínicas influyen en la susceptibilidad a las reacciones

cutáneas, como el sexo, las hormonas, la titulación de medicamentos, la comedición, las variabilidades farmacogenéticas, el estado inmunitario individual, incluidos otros trastornos inmunitarios, y posiblemente también las infecciones virales concurrentes.<sup>11</sup>

## Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El SSJ tiene una incidencia anual de 1.2-6 casos por millón de personas. Se caracteriza por la afección de al menos dos áreas mucosas, en donde predominan erosiones, y de la piel, con presencia de ampollas, ulceraciones y manchas eritematovioláceas, con aspecto de tiro al blanco, que afectan menos del 10% de la superficie corporal total; también se acompaña de signo de Nikolsky y tiene una mortalidad de hasta el 10%.<sup>12</sup> La NET, también conocida como síndrome de Lyell, es un síndrome mucocutáneo agudo con alta mortalidad. Su incidencia estimada es de 0.4-1.9 casos por millón de personas al año en todo el mundo y tiene mayor prevalencia en las mujeres y en las personas de la tercera edad.<sup>13</sup> Un 95% de los casos se asocian a medicamentos, aunque también puede aparecer en el contexto de infecciones y clínicamente es indistinguible del SSJ; sin embargo, el porcentaje de superficie corporal afectado es mayor del 30%. Además, se presenta acompañada de un pródromo caracterizado por fiebre, malestar general, faringitis y cefalea.<sup>14</sup> No se han dilucidado los mecanismos exactos de ambas enfermedades, pero se ha reportado su asociación con el HLA B15:02 y A24:02 en población asiática.<sup>15</sup> Dentro de la fisiopatología de estas enfermedades predomina la acción de los linfocitos T CD8+ (citotóxicos) que median la muerte de los queratinocitos.<sup>14</sup>

## Mecanismos causales de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica por lamotrigina

El mecanismo de acción de la lamotrigina para inducir SSJ o NET está en debate. No obstante, se ha propuesto que, debido a que su metabolismo es principalmente hepático mediante glucuronización por UGT1A4 y UGT2B7, ciertas variaciones genéticas en estas enzimas comprometerían el aclaramiento del fármaco, aumentando sus concentraciones séricas.<sup>16,17</sup> Lo mismo sucede con el uso concomitante de ácido valproico, ya que este interfiere con el metabolismo de la lamotrigina al inhibir el glucurónido. De igual forma, se sugiere que el aumento rápido de las dosis de

lamotrigina incrementa el riesgo de reacción cutánea.<sup>18</sup> Otras hipótesis propuestas implican a sus metabolitos. En 1974 se describió la formación metabólica de los óxidos de areno.<sup>19</sup> Se sabe que, mediante el metabolismo oxidativo del citocromo P450, los anticonvulsivos aromáticos se metabolizan a compuestos aromáticos hidroxilados, y dentro de este proceso se generan metabolitos intermedios reactivos (como los óxidos de areno). En circunstancias normales, el metabolito intermedio se desintoxica, quizás por la epóxido hidrolasa. Sin embargo, si la desintoxicación es insuficiente, el metabolito tóxico puede unirse a macromoléculas celulares que podrían conducir directamente a apoptosis o iniciar respuestas inmunitarias secundarias.<sup>20</sup> Según Wang, et al.,<sup>19</sup> los óxidos de areno son los causantes de los efectos tóxicos y carcinogénicos de los hidrocarburos aromáticos. Sin embargo, no hay evidencia de una formación significativa de metabolitos reactivos en la piel debida al uso de lamotrigina, por lo que las reacciones cutáneas podrían ser causadas por el medicamento original y no por un metabolito reactivo.<sup>21</sup>

Partiendo de que las moléculas pequeñas, es decir, aquellas con pesos moleculares < 1 kDa, no pueden inducir directamente una respuesta inmunitaria, y de que los anticonvulsivos, así como la mayoría de los otros medicamentos, entran en esta categoría, se apoya la hipótesis de la formación de hapteno, la cual propone que los fármacos, o sus metabolitos reactivos, actúan como haptenos y se unen a proteínas u otras macromoléculas endógenas para inducir una respuesta inmunitaria. Otro argumento que apoya esta hipótesis es la sensibilidad cruzada que se ha observado en algunos pacientes que usan anticonvulsivos aromáticos.<sup>19</sup>

Otras teorías que se han postulado incluyen que las reacciones adversas a los anticonvulsivos son secundarias a la unión del fármaco al receptor de células T de clones específicos, ya que se han identificado células T específicas de fármaco para lamotrigina y carbamazepina.<sup>20</sup> Se conoce que, para la mayoría de los fármacos, la activación metabólica, un proceso denominado de bioactivación, es un requisito previo a la unión de proteínas.<sup>22,23</sup> Por otra parte, algunos autores sugieren la hipótesis de que, una vez formado, el conjugado fármaco-proteína es captado por las células presentadoras de antígenos y, a través de una serie compleja de reacciones enzimáticas, los fragmentos peptídicos se transportan a la superficie celular y se presentan a las células T por medio del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Sin embargo, la

evidencia *in vitro* sugiere que los medicamentos también pueden presentarse directamente a las células T de una manera restringida por el MHC. Esta vía aparentemente evita el requisito de la bioactivación y el procesamiento del antígeno. La proliferación linfocitaria clonal específica del fármaco es un requisito de estimulación inicial del sistema inmunitario en el desarrollo de los síntomas clínicos en las reacciones adversas a fármacos.<sup>23,24</sup>

En pacientes alérgicos a la lamotrigina se ha demostrado que la proliferación de linfocitos fue dependiente de la dosis. Naisbitt, et al.<sup>23</sup> realizaron un estudio con el objetivo de explicar la naturaleza de la respuesta de las células T a la lamotrigina, en el que se obtuvieron células mononucleares a partir de sangre periférica de cuatro pacientes con antecedentes de reacción adversa a este fármaco. Todos los pacientes estuvieron libres de terapia inmunosupresora durante al menos 24 meses antes de la donación de sangre. Los controles fueron pacientes a quienes se les administró lamotrigina a largo plazo sin efectos adversos e individuos no expuestos. Las células mononucleares de tres de cuatro pacientes alérgicos a la lamotrigina proliferaron después de la estimulación *in vitro* con lamotrigina. Los clones de células T que se generaron a partir de un paciente se usaron para describir aún más la naturaleza de la participación de las células T. De los 44 clones de células T específicos del fármaco generados, la mayoría fueron CD4+, con ocasionales células CD8+. Las células T estimuladas con lamotrigina secretaron perforina, interferón gamma, interleucina 5 y proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$  y 1 $\beta$ , RANTES e I-309. El receptor de células T de ciertos clones logró reconocer análogos de lamotrigina, pero no se observó reactividad cruzada con otros anticonvulsivos. Por lo tanto, una combinación de estos efectos genera una potente señal que controla la fuerza y la duración de la respuesta, proponiendo que la producción de todas estas interleucinas condiciona el daño tisular mediante la quimioatracción de células proinflamatorias y citotóxicas.<sup>23</sup>

## Conclusiones

Analizando las principales hipótesis sobre la probable fisiopatología del SSJ y la NET relacionados con el uso terapéutico de lamotrigina, concluimos que existen dos grandes vías implicadas: la metabólica y la inmunitaria; esta última es la mayor y mejor fundamentada. Por ello, a partir del estudio de esta vía, y sin tener la certeza, consideramos que es imprescindible la participación del sistema inmunitario como detonante de la respuesta

exagerada al fármaco, ya sea mediante el reconocimiento directo por las células T o debido a la formación de haptenos a partir del fármaco.

Como personal de la salud, es importante conocer los efectos adversos y los mecanismos mediante los cuales se puede desencadenar una de las reacciones adversas más frecuentes y de mayor mortalidad, con el objetivo de mantener una farmacovigilancia estrecha y la búsqueda de dianas terapéuticas al respecto.

## Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1972. Disponible en: <https://www.who-umc.org/media/2680/who-technical-report-498.pdf>
- Wong S, Tham M, Goh C, Cheong H, Chan S. Spontaneous cutaneous adverse drug reaction reports — an analysis of a 10-year dataset in Singapore. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(2):e00469.
- Mustafa S, Ostrov D, Yerly D. Severe cutaneous adverse drug reactions: presentation, risk factors, and management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18:26.
- Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P & T*. 2010;35(7):392-415.
- Rodríguez-Martín S, Martín-Merino E, Lerma V, Rodríguez-Miguel A, González O, González-Herrada C, et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis among new users of different individual drugs in a European population: a case-population study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:237-46.
- Yi Y, Lee J, Suh E. Toxic epidermal necrolysis induced by lamotrigine treatment in a child. *Korean J Pediatr*. 2014;57(3):153.
- Alyahya B, Friesen M, Nauche B, Laliberté M. Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases. *Clin Toxicol*. 2018;56(2):81-9.
- Alabi A, Todd A, Husband A, Reilly J. Safety profile of lamotrigine in overdose. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(6):369-81.
- Bassel W, Abou-Khalil. Update on antiepileptic drugs. *Continuum*. 2019;25(2):508-36.
- Lofton AL, Klein-Schwartz W. Evaluation of lamotrigine toxicity reported to poison centers. *Ann Pharmacother*. 2004;38(11):1811-5.
- Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Cross-reactivity pattern of rash from current aromatic antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2008;80(2-3):194-200.
- Wong A, Malvestiti A, Hafner M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(5):468-73.
- Mittmann N, Knowles S, Koo M, Shear N, Rachlis A, Rourke S. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(1):49-54.
- Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of toxic epidermal necrolysis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):E2135.
- Mullan KA, Anderson A, Illing PT, Kwan P, Purcell AW, Mifsud NA. HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *HLA*. 2019;93(6):417-35.
- Ordoñez L, Salgueiro E, Jimeno FJ, Manso G. Spontaneous reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with antiepileptic drugs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(14):2732-7.
- Chen Y, Xu S, Wang Z, Zhao M, Wang H, Lu T, et al. A population pharmacokinetic-pharmacogenetic model of lamotrigine in Chinese children with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2018;40(6):730-7.
- Parveen S, Javed MA. Stevens Johnson syndrome associated with lamotrigine. *Pak J Med Sci*. 2013;29(6):1450-2.
- Wang XQ, Shi XB, Au R, Chen FS, Wang F, Lang SY. Influence of chemical structure on skin reactions induced by antiepileptic drugs — the role of the aromatic ring. *Epilepsy Res*. 2011;94(3):213-7.
- Knowles SR, Dewhurst N, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(5):767-78.
- Lu W, Uetrecht JP. Possible bioactivation pathways of lamotrigine. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(7):1050-6.
- Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf*. 2000;23(6):483-507.
- Naisbitt, Farrell J, Wong G, Depta JPH, Dodd CC, Hopkins JE, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1393-403.
- Kalish RS, Askenase PW. Molecular mechanisms of CD8+ T cell-mediated delayed hypersensitivity: implications for allergies, asthma, and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:192-9.

### Cómo citar este artículo:

Velázquez-Cárcamo EA, Rodríguez-Chávez Y, Méndez-Flores S, Domínguez-Cherit J. Lamotrigina y su relación con el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(2):202-205.