

# Efectos adversos (EA) clínicos más frecuentes de los fármacos antiepilépticos (FAE).

Karin Borgeaud, Boris León, Perla David, Alvaro Otárola

Unidad de Neurología, Hospital Exequiel González Cortés

dradavid@ctcinternet.cl

## INTRODUCCION

El ideal es el control de crisis sin compromiso de la calidad de vida. Pero, a menudo el tratamiento la compromete por los EA, durante el tratamiento con FAE.

La eficacia requiere que el paciente sea tratado con dosis crecientes relacionadas con efectos EA y/o síntomas tóxicos. Algunos EA, son FAE específicos. La titulación se basa en la aparición de síntomas clínicos. La educación al paciente y su familia comprende su compromiso con conocimiento informado de EA y peligros. Sabiendo que los efectos serios y fatales son raros. Esto requiere el registro, documento con relación con la ingestión y alto nivel de sospecha clínica del FAE y Fármacos concomitantes. Es indispensable discutir inicialmente el tratamiento, en la selección del FAE y la descripción del monitoreo a largo plazo. El calendario de ingesta, su control, EA, eficacia, registro de crisis, para detección precoz y denuncia, con manejo ideal.

Si se describen los EA de los FAE se presentan por sistemas orgánicos y los de mayor presentación con los FAE o más generalizados y se dejan los más específicos de los FAE individuales y sus estrategias de monitoreo cuando es posible se tiene:

## EA GASTROINTESTINALES

La mayoría de los FAE son metabolizados por oxidación enzimática en el hígado por lo que en el monitoreo la función hepática se encuentra entre 5 y 10 % de los pacientes, pero estos cambios son rara vez significativos. El daño hepático de otras causa se distingue por respuestas de anticuerpos y características histopatológicas del tejido. Las infecciones por virus RNA, DNA llevan a degeneración periportal e infiltración celular con elevación de Ig A e Ig M, seguidas de Ig G elevada más tarde.

## HEPATOTOXICIDAD POR FAE Y/O DROGAS

El mecanismo de toxicidad de FAE incluye una forma molecular intermedia que lleva a la célula a tener macromoléculas que causan su muerte o la Hepatotoxicidad Idiosincrásica puede depender de respuesta metabólica anormal de origen genético. El monitoreo combina las manifestaciones clínicas, la medida de parámetros de función hepática como la actividad enzimática en el plasma, la cuantificación de proteínas circulantes y la presencia de constituyentes plasmáticos removidos normalmente de este por el hígado.

Clínicamente la manifestación de falla hepática incluye anorexia, fatigabilidad, diarrea, con ictericia tardíamente, cuando existe falla hepática severa.

La falla hepática compromete la neoglucogénesis, la disminución de factores de coagulación, la falla de la función excretora llevando a acúmulo de bilirrubina y ácido biliar, y el metabolismo del amonio con otra función bioquímica intermedia. La función hepática se evalúa indirectamente. Se requiere test especiales de la síntesis hepática no disponibles, la capacidad de metabolización hepática puede ser medida por la frecuencia de eliminación de galactosa y síntesis de urea, pero estos métodos no están cerca de la rutina.

La función de la síntesis metabólica son más frecuentemente evaluados por medición del nivel de proteínas séricas de origen hepático como la albúmina y lipoproteínas, factores de coagulación. La producción es determinada por el tiempo de protrombina (factor 11) y Fibrinógeno ( Factor 1) y por los factores V, VII, X.

Disminuyen todos los factores, pero el IX, asociado con el tiempo de prolongación de la protrombina es un predictor pronóstico de la falla hepática, el resto también es influenciado por la vitamina K. La

albúmina sintetizada en el hígado tiene vida media de 20 días, sirve menos para cuadros agudos. La alteración de la albúmina plasmática está relacionada con la alimentación, nutrición, especialmente con la cantidad de triptofano. La falla hepática debe alterar la cantidad de lipoproteína circulante, reflejado en el aumento del nivel plasmático de triglicéridos, disminución del colesterol y anomalía de las lipoproteínas en la electroforesis. La necrosis hepatocelular es detectada por la actividad de las enzimas en el plasma.

Las enzimas marcadoras de colestasia incluyen el nivel de fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamilo transpeptidasa (GGTP) que se elevan en obstrucción. El aumento de FA, con GGTP normal sugiere que las FA derivan del hígado más que del hígado.

La Necrosis tóxica hepática aguda habitualmente es parte de una reacción alérgica o sistémica que compromete otros órganos. El patrón histopatológico es de tres tipos: Reacción de hipersensibilidad (mayoría de los FAE), necrosis tóxica y esteatosis micro vesicular.

**Fenitoína (FNT).** Muy rara vez fatal ocurre de 1 a 3 semanas de iniciado el tratamiento de 10 a 50 años de edad, todos asociados a fiebre, 90%, prurito descamativo, linfadenopatías en 75% y eosinofilia (periférica) en 70% de los casos.

**Carbamazepina (CBZ).** Refleja inducción hepática, es rara.

**Acido Valproico (AV).** La primera comunicación dosis relacionada de hepatotoxicidad fue en un paciente con falla hepática y tres con cambios bioquímicos aislados. En 1979 llegaron a 130 pacientes en 22 relatos. Las alteraciones hepáticas durante la administración de AV, no son significativas, pero, la falla hepática idiosincrásica no es distinguible e incluye hiperamonemia. Hepatotoxicidad Severa. Varios pacientes han sobrevivido después de episodios de coma y vómitos.

Todos con evidencia bioquímica de lesión hepática (1 adulto con AV y Halotano) muchos con manifestaciones severas con recuperación después de discontinuación del AV. Siguió curso de Síndrome de Reye y fueron tratados como tal, con pronóstico indistinguible.

**Hiper Amonemia.** Reacción idiosincrásica,

habitualmente asintomática o con letargia, estupor, aumento de crisis varias asociadas a anomalías metabólicas subyacentes (como defectos del ciclo de la urea, déficit de ornitil carbamoil transferasa), sin diferencias clínicas.

**Falla Hepática fulminante.** Condición irreversible, asociada con encefalopatía coagulopatía, vómitos, lo más frecuente precoz con náuseas, anorexia, en 875 de los casos con reacción hepatotóxica, los pacientes sin vómitos han sido admitidos en coma. El letargo se describe en 40% de los casos, con aumento de crisis o estado convulsivo en 40% de los casos y con cuadro clínico de Reye y muerte.

### **Pancreatitis Aguda**

La elevación transitoria de la amilasa circulante se observa durante la administración de AV con pancreatitis sintomática, con mecanismo incierto. Si las enzimas pancreáticas se elevan el AV debe ser discontinuado y evitar siempre laparotomía exploradora que agrava este cuadro con aumento de mortalidad.

### **EFECTOS HEMATOLOGICOS**

Respuesta adversa idiosincrásica, anemia hemolítica, anemia aplásica, son EA (efectos adversos) severos.

EA por drogas pueden presentarse por reacción de hipersensibilidad en forma de destrucción periférica mediada por anticuerpos EA Lupus like o inhibición medular tóxica. Los FAE pueden actuar como haptenos, con una proteína conduciendo a producción de IgE. Un EA directo del FAE puede activar la cascada de la cadena del complemento o producir una alteración en la población de linfocitos o reactividad. 21 a 25 % de los pacientes que reciben FNT por largo tiempo disminuyen los niveles de Ig A con disminución de la transformación de fito aglutininas.

La hipersensibilidad de la FNT también incluye compromiso hepático y linfadenopatías. El mecanismo puede comprender formación de haptenos, la conversión del anillo aromático por oxidación a metabolito fenol. Un metabolito de FNT desde los microsomas hepáticos parece ser tóxico a los linfocitos y también y también de la CBZ la cual es oxidada a varios metabolitos que pueden ejercer un efecto tóxico en los granulocitos.

La reacción más temida es la anemia aplásica que resulta de un defecto de las células troncales de la médula roja ósea que disminuye todas las líneas hematopoyéticas, es más común en personas mayores.

**Linfadenopatía.** Puede ocurrir aislada, como reacción de hipersensibilidad relacionada a drogas. El Síndrome de pseudo linfoma asociado a FNT se acompaña de fiebre y rash. Se han descrito Enfermedad de Hodgking autoinmune, linfadenopatías y Mieloma múltiple asociados a macrocitosis y bajo nivel de folatos plasmáticos.

**Fenitoína.** Aumenta el nivel de inmunoglobulinas (Ig), especialmente Ig A, también bajan las células B con disminución de Ig G.

**CBZ.** Son comunes la leucopenia dosis dependiente en 12% de los tratados. No es serio hasta 2.500 o granulocitosis menor de 750 por mm<sup>2</sup>. El mecanismo transitorio es desconocido, puede presentarse formando parte de una reacción sistémica con rash, fiebre, eosinofilia y aumento de enzimas hepáticas. La anemia aplásica se ha descrito en 4 niños y o puede ser detectada por rutina hematológica. El tratamiento es el trasplante de médula ósea Anemia megaloblástica. Es un EA ocasional durante el uso de CBZ, probablemente relacionado con el metabolismo del folato ( se requiere suplementación)

**AV:** EA Dosis dependiente, ocasionalmente produce plaquetopenia, la aparición de petequias o púrpura requiere suspensión del AV.

#### EFFECTOS ADVERSOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se relacionan con las estructuras y sus funciones. Todas las estructuras anatómicas del SNC pueden reflejar EA.

**Neocortex.** Todos los FAE que exceden recomendación de dosis o llevan a niveles plasmáticos (NP) altos pueden llevar a depresión de la función cortical manifestada en adultos por sedación y letargo.

Algunos FAE inductores enzimáticos aceleran el metabolismo y pueden llevar a NP tóxicos, Encefalopatía irreversible. Se ha descrito en 2 pacientes con ABV coma probablemente por precipitar defectos enzimáticos mitocondriales, deterioro mental progresivo, o delirio. Los FAE que

alteran la función de la membrana pueden causar crisis paradójicas, Barbitúricos y Benzodiazepinas pueden producir ausencias y NP tóxicos de FNB, CBZ pueden aumentar crisis.

**Cognición.** Con FNB, FNT producen cambios en la función intelectual, alteraciones de personalidad, con efectos psiquiátricos y alteración de Coeficiente Intelectual (CI) en pacientes tratados con Primidona (PMD) y FNT, con NP altos se ha detectado trastornos de lenguaje, ejecución motora y atención.

**Conducta.** En adultos los FAE aumentan los trastornos de conducta (TC).

**Causan depresión.** En niños no es predecible, pero barbitúricos producen hiperactividad y Depresión o psicosis dosis dependiente psicosis que sigue al control de crisis, normalización forzada, relacionada aparición de normalidad del electroencefalograma (EEG).

La CBZ puede producir ansiedad, agitación e insomnio.

**Cerebelo.** Dosis relacionada. El efecto agudo de la FNT es clásico indicador de toxicidad con nistagmus, ataxia, confusión, más en pacientes vulnerables en politerapia y en NP altos persistentes.

**Ganglios basales.** Dosis dependiente: Movimientos anormales con FNT, Politerapia, CBZ donde induce movimientos involuntarios, dyskinesias faciales, de lengua, extremidades. También Encefalopatía relacionada con daño estructural o Retardo Mental (RM) con hiperactividad, coreatetosis, bradiquinesia, diskinesia, distonía, asterixis.

**Hipotálamo.** Varios FAE causan baja de peso por irritación gástrica, vómitos, anorexia, o indiferencia por alimentos. El apetito puede ser modificado por acción hipotalámica, AV puede aumentarlo, pero, el mecanismo es desconocido. El alza de peso corporal puede ser corregida por suspensión temporal o definitiva.

**Nervios periféricos.** Neuropatía mediana sensorial está presente en 8 a 15,5% de los pacientes tratados con FAE. El mecanismo es desconocido. Se presenta con FNT con NP altos prolongados causa la baja de fibras mielinizadas largas, neuropatía axonal por desmielinización secundaria (se comprueba su

mejoría por estudio electro diagnóstico) Es un efecto raro por uso prolongado resultante de una alteración del metabolismo del folato. Se detecta por disminución de sensibilidad vibratoria, también con FNB.

Los EA en el SNC pueden ser dosis dependientes o idiosincrásicos. Efectos tóxicos en SNC en Monoterapia son raros, las combinaciones de FAE aumentan los EA metabólicos. Por ejemplo: AV/CBZ interfiere con la función epóxido hidrolasa.

La forma epóxido de la CBZ se acumula causando síntomas tóxicos, mientras el nivel plasmático permanece sin cambios.

### Reacciones dermatológicas

El más frecuente es el rash, con eritema con o sin prurito, a seria reacción exfoliativa, bulas máculo pápulas o de tipo morbiliforme de variada distribución y severidad 50% de los pacientes resentan síntomas prodrómicos. En los EA dosis relacionados el exantema puede disminuir con reducción de dosis. Dermatitis exfoliativa. Se presentan serias lesiones exfoliativas con descamación 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento, con fiebre, esplenomegalia, linfadenopatía, eosinofilia, mialgias, hepatoesplenomegalia e ictericia. El tratamiento es suspender y agregar corticoides. Sistémicos. Eritema multiforme Es una reacción a FAE como una respuesta de hipersensibilidad, respuesta a infección sistémica o maligna, complicación de enfermedad del colágeno complicada con lesiones eritematosas, maculares, a Stevens Johnson, con bulas, vesículas y fiebre.

Síndrome de Stevens Johnson. Reacción alérgica pápulo vesicular con compromiso mucoso, estomatitis, vaginitis, iriditis, artralgia, neumonía, con mortalidad del 10%. Síndrome de Lyel Confluencia de lesiones bulosas, necrosis tóxica, piel escaldada, con mortalidad de 20 a 30 %.

### REACCIONES A DROGAS ESPECIFICAS

CBZ: Multiorgánica, linfadenopatía, rash, eosinofilia, hepatoesplenomegalia.

### REFERENCIAS

1. Devilat M, Muerte Súbita en Epilepsia (MUSEP) Campos Manuel, Kanner Epilepsia Diagnóstico y Tratamiento. Editorial Mediterráneo, 2004 BUENOS Aires, Montevideo, Santiago.
2. Godoy J, Santini Muerte Súbita en Epilepsia. Cuadernos Facultad de Medicina Universidad Católica.
3. Roy G. Beran, Suzanne Weber, Ranita Sungaran, Nicola Venn and Arthur Hung Review of the legal obligations of the doctor to discuss Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP)-a cohort controlled comparative cross-matched study in an outpatient epilepsy clinics 2 Seizures 13 (2) 2004.
4. Karen S. Carvalho , Vicenta Salanova and Omkar N. Markand Cardiac asystole during a temporal lobe Seizure 2004 13: (1).
5. Montero SUDEP Revista Chilena de Epilepsia 2000,1 (1).
6. Carvallo K, Salanova V And Markand ON. Cardiac Asystolie during a temporal lobe seizure. Seizure 2004;13 (5) 340345.
7. Yuen ACW, Sander JW. Is omega -3 fatty acyd deficiency a factor contributing to refractory seizures and SUDEP? seizure. Seizure 2004;13 (2) 104-107.
8. David P. Farmacoterapéutica Antiepiléptica. Revista Chilena de Epilepsia 2000(1) 1: 36-42.
9. David P, Escobari J. Síndrome de Hipersensibilidad a antiepilépticos Aromáticos. Mi diagnóstico subvalorado. Revista Chilena de Epilepsia 2001; (2); 1, 37-41.
10. David P, Carvajal C, Escobari J. Revista Chilena de Epilepsia. Topiramato: Un fármaco de Tercera Generación disponible en Chile.2001 (2) 1; 46- 49.
11. David P. Esquema diagnóstico propuesto por ILAE. Revista Chilena de Epilepsia. 2003 (4) 1- 59-65.
12. David P. Espectro Autista: Aspectos clínicos y Terapéuticos 2004 (4) 1; 20-25.
13. David P, Quijada C, Epilepsia Infantil Neuropsicológica y Psiquiátrica. Revista Andares Liga Chilena Epilepsia 2000; 18:18-28.
14. David P. Epilepsia: Uso de Fármacos psicotrópicos. Revista Chilena de Epilepsia. 2002; 1:44- 49.
15. David P. et al. Eventos no epilépticos: Una revisión de la literatura 2003 (4) 1, 55-59.