

Unidad de Farmacovigilancia
Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Octubre 2024

Alerta Farmacovigilancia

La FDA advierte sobre reacción adversa grave de los fármacos antiepilépticos clobazam y levetiracetam

Ayu. Dr. Andrés Pereira, Prof. Adj. Federico Garafoni

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) emitió una alerta en noviembre de 2023 que el uso de levetiracetam y clobazam pueden causar una reacción denominada síndrome de "Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos" (DRESS, por sus siglas en inglés), poco frecuente pero grave si no se diagnostica y trata rápidamente ⁽¹⁾.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), se definen como una respuesta nociva y no intencionada a un medicamento específico, existiendo múltiples clasificaciones de estas según los síntomas y signos que se produzcan.

Dentro de los distintos tipos de RAM podemos encontrar al síndrome de hipersensibilidad a fármacos (SHF), una reacción adversa grave caracterizada por la aparición de fiebre, patologías cutáneas y afectación multiorgánica, hallándose dentro de este grupo el síndrome DRESS.

El síndrome DRESS, es una reacción rara y de poca frecuencia que se caracteriza por presentarse con erupción cutánea, eosinofilia y síntomas sistémicos, siendo los fármacos principalmente implicados los antiepilépticos, benzodiazepinas, alopurinol, sulfonamidas y antibióticos como isoniazida y vancomicina. Su tasa de letalidad es alta, rondando el 10%, siendo la principal causa de muerte el fallo hepático ⁽²⁾.

Dado que muchos antiepilépticos y benzodiazepinas comparten una estructura química similar, en pacientes que ya hayan presentado un síndrome de DRESS es frecuente que

puedan re-instalarlo a través de una reacción de reactividad cruzada, la cual se debe a esta similitud estructural entre estos fármacos.⁽²⁾

Levetiracetam (ATC: N03AX14) es un antiepiléptico con mecanismo de acción aún en estudio, planteándose que inhibe corrientes de calcio y actúa sobre la proteína 2A de las vesículas sinápticas. Es considerado un antiepiléptico de amplio espectro, se encuentra indicado según la EMA (Agencia Europea de Medicamentos por sus siglas en inglés) para el tratamiento de las crisis de inicio focales con o sin generalización secundaria en mayores de 1 mes con epilepsia, tratamiento de las crisis mioclónicas en mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil y tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en mayores de 12 años con epilepsia generalizada idiopática.⁽³⁾

Clobazam (ATC: N05BA09) es una benzodiazepina de vida media prolongada (36-42 horas), que promueve la unión del neurotransmisor inhibitorio GABA al receptor GABA_A, potenciando su acción inhibitoria. Se utiliza para el tratamiento de trastornos de ansiedad agudos o como tratamiento coadyuvante de la epilepsia.

Alerta actual

La FDA de EE. UU. advirtió que levetiracetam y clobazam pueden causar síndrome de DRESS. Como consecuencia, exigió a los laboratorios comercializantes que añadan advertencias sobre este riesgo a la información de prescripción y a las Guías del Medicamento para el paciente de estos medicamentos ⁽¹⁾.

Los efectos adversos más frecuentes observados con las benzodiazepinas se encuentran relacionados a la dosis, pudiéndose expresar de manera decreciente desde sedación hasta incoordinación de movimientos finos ^{(3),(4)}.

Dentro de los efectos adversos raros producidos tanto por clobazam como levetiracetam el síndrome DRESS se expresa en una frecuencia de 1/10.000 a 1/1.000 de individuos ^{(3),(4)}.

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través del motor de búsqueda de PubMed con términos MESH "DRESS AND levetiracetam" y "DRESS AND clobazam", arrojando 32 y 3 resultados, respectivamente. De estos resultados se analizan 3 artículos relacionados a reportes de casos clínicos: "*Levetiracetam Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom Syndrome*"⁽⁵⁾, "*Vesiculopustular drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by levetiracetam*"⁽⁶⁾, y "*Severe Cutaneous Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs: A Nationwide Registry-Based Study in Korea*"⁽⁷⁾

Waseem Raja Dar y cols. ⁽⁵⁾ presentan el caso clínico de un paciente de 40 años el cual recibió tratamiento profiláctico con fenitoína por una crisis epiléptica post-traumatismo encefalocraneano. Debido al desarrollo de pancitopenia, fue ingresado nuevamente al hospital hasta normalizar su analítica humoral y se cambió fenitoína por levetiracetam. A la semana, el paciente re-consulta dado un cuadro de rash, edema, fiebre y transaminitis por lo que se suspende el tratamiento e inicia terapia con corticoesteroides y antihistamínicos.

Thomas Norman y cols. ⁽⁶⁾ relatan el caso de una paciente de 32 años la cual consulta en emergencia por edema facial de 9 días de evolución, linfadenopatía cervical e inguinal, y un exantema pruriginoso compuesto por vesículas y pústulas en la cara, el tronco y las extremidades. Su tratamiento farmacológico consistía en valproato, que había estado tomando durante varios años, y levetiracetam, que se inició 41 días antes de la aparición del exantema, requiriendo ingreso hospitalario para valoración. Se mantuvo terapéutica y al día 16 de internación se constata eosinofilia, transaminitis y un aumento del rash y lesiones pustulosas. Se suspenden ambos antiepilépticos, se realiza tratamiento sintomático con resolución del cuadro a las 8 semanas.

Park CS y cols. ⁽⁷⁾ realizaron un revisión de reportes de casos (161 casos) sobre reacciones de hipersensibilidad cutáneas (Steven Johnson, necrosis epidérmica tóxica asociada a fármacos y DRESS) relacionadas a los antiepilépticos (carbamazepina, lamotrigina, valproato, fenitoína y levetiracetam) tomando información de 28 centros hospitalarios de Corea del Sur. Del total de pacientes, 89 presentaron síndrome de DRESS, no habiendo diferencia significativa entre ambos sexos. Dentro de este grupo, se observó un tiempo medio de aparición de los síntomas y marcadores clínicos de entre 32 ± 26 días respectivamente. La mayoría de los casos se asociaron a carbamazepina (53/89 pacientes, 60%) y lamotrigina (14/89 pacientes, 15%), mientras que aquellos que presentaron DRESS asociado con el uso de levetiracetam fueron menos (10/89 pacientes, 11%). La incidencia de expresar síndrome de DRESS por exposición a levetiracetam fue superior respecto a las otras entidades estudiadas.

A raíz de estos hallazgos, **la FDA recomienda a los profesionales sanitarios:**

-
- Controlar clínicamente al paciente en las primeras 8 semanas en vías de despistar cualquier tipo de sintomatología dermatológica o indicativa de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, debiendo de discontinuar su uso en caso de aparición de cualquier tipo de síntomas y contraindicado su uso en dichos pacientes.⁽¹⁾
-

Situación del medicamento en Uruguay

No existen alertas previas sobre este medicamento en Uruguay.

En Uruguay, levetiracetam se comercializa en comprimidos de 250, 500 y 1000 mg, solución oral de 100 mg/mL, solución inyectable de 100 y 500 mg/5 mL ⁽⁸⁾. Clobazam se comercializa en comprimidos de 10 y 20 mg ⁽⁸⁾.

Levetiracetam se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos, mientras que clobazam no ⁽⁹⁾.

Conclusiones

El síndrome DRESS es un síndrome que presenta alta morbimortalidad. **Para abordar su diagnóstico es importante la alta sospecha clínica, identificar agentes frecuentemente asociados a este fenómeno, confirmar las alteraciones analíticas conocidas y contemplar la temporalidad (latencia) definida para la aparición de dicho fenómeno.** En esta línea, Park CS y cols. ⁽⁵⁾ y Thomas Norman y cols. ⁽⁶⁾ resaltan la importancia al uso de scores clínicos como RegiSCAR para sospecha y diagnóstico para reacciones adversas con eosinofilia y síntomas sistémicos, permitiendo una identificación temprana, más ordenada y sistemática de estas patologías.

La principal medida terapéutica radica en retirar el fármaco que se sospecha que está vinculado a la reacción. El uso de corticoides según la evidencia consultada constituye la principal estrategia terapéutica en paliar los síntomas. En aquellos pacientes que presentan una patología epiléptica, deberá sopesar el beneficio/riesgo de contar con una adecuada terapia antiepiléptica, por lo tanto, esta deberá restituirse con otro fármaco antiepiléptico químicamente diferente al anterior ^(5,6,7).

Reafirmamos la importancia de notificar la aparición de estos eventos adversos durante la terapia farmacológica así como el reporte a los nodos institucionales o al Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública.

¿Qué hacer con esta información?

Se alienta a los y las médicos/as prescriptores/as a seguir las recomendaciones de la FDA, como también mantener una alta sospecha clínica ante la aparición de síntomas compatibles con síndrome de DRESS, identificar agentes frecuentemente asociados a este fenómeno, confirmar las alteraciones analíticas conocidas y contemplar la temporalidad (latencia) definida para la aparición de dicho fenómeno.

Recordamos a los profesionales sanitarios y al público en general la importancia de realizar la notificación al [Ministerio de Salud Pública \(MSP\)](#) de cualquier evento adverso con el uso de estos fármacos.

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA). La FDA advierte de una reacción rara pero grave a los medicamentos anticonvulsivos levetiracetam [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2023 [citado 21 de Agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-de-una-reaccion-rara-pero-grave-los-medicamentos-anticonvulsivos-levetiracetam>.
2. Fernández Herrera J, Pedraz J. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. Semin Fund Esp Reumatol. 2007;8(2):55-67.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Clobazam Normon 100 mg/ml solución oral EFG [Internet]. CIMA; 2022 [citado 21 de Julio de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54862/FT_54862.html#4.8.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Darunavir Krka 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. CIMA; 2023 [citado 21 de Julio de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76440/FT_76440.html.
5. Dar WR, Sofi N, Latief M, Dar IA, Kasana BA. Levetiracetam Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom Syndrome. Indian J Dermatol. 2016 Mar-Apr;61(2):235. doi: 10.4103/0019-5154.177777. PMID: 27057042; PMCID: PMC4817467.
6. Norman T, Guenther J, Wu K, DeClerck B, Worswick S. Vesiculopustular drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by levetiracetam. Skin Health Dis. 2024 Apr 11;4(4):e384. doi: 10.1002/ski2.384. PMID: 39104635; PMCID: PMC11297525.
7. Park CS, Kang DY, Kang MG, Kim S, Ye YM, Kim SH, Park HK, Park JW, Nam YH, Yang MS, Jee YK, Jung JW, Kim SH, Kim CW, Kim MY, Kim JH, Lee J, Lee JG, Kim SH, La HO, Kim MH, Park SJ, Koh YI, Lee SM, Kwon YE, Jin HJ, Kim HK, Kang HR, Choi JH; Korean Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions Consortium. Severe Cutaneous Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs: A Nationwide Registry-Based Study in Korea. Allergy Asthma Immunol Res. 2019 Sep;11(5):709-722. doi: 10.4168/aaair.2019.11.5.709. PMID: 31332981; PMCID: PMC6658409.
8. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos [Internet]. Consultado octubre 2024. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/>
9. Ministerio de Salud Pública. Formulario Terapéutico de Medicamentos [Internet]. Consultado octubre 2024. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-de-medicamentos-FTM>