

Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y  
Neurocirugía de Chile  
Chile

Soto V., Álvaro; Lavados M., Manuel; Araya D., Fernando  
Rash y anemia aplásica inducidos por fenitoína: caso clínico  
Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 49, núm. 2, junio, 2011, pp. 171-176  
Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile  
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527725007>

## Rash y anemia aplásica inducidos por fenitoína: caso clínico

### Phenytoin-induced rash and aplastic anemia: case report

Álvaro Soto V.<sup>1</sup>, Manuel Lavados M.<sup>1</sup> y Fernando Araya D.<sup>2</sup>

*Rash is a common side effect associated with antiepileptic drugs. The rate of a phenytoin rash is 5.9% and increases to 25% in those with another antiepileptic drug rash. Aplastic anemia is an acquired hematopoietic stem-cell disorder characterized by pancytopenia of the peripheral blood and hypocellular bone marrow. The use of phenytoin is associated with a 3.5 fold increased risk of aplastic anemia. We report a case of a 70-year-old woman who developed two severe adverse reactions simultaneously with phenytoin: a maculopapular pruritic rash with involvement of mucous and an aplastic anemia. Both conditions normalized after phenytoin withdrawal.*

**Key words:** Phenytoin, rash, aplastic anemia, antiepileptic drugs, adverse drug reactions.

*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2011; 49 (2): 171-176*

### Introducción

La fenitoína (FNT) es uno de los fármacos antiepilépticos (FAE) más usados en nuestro país, por lo anterior, el conocimiento de su farmacología, y en especial, de sus efectos adversos es de suma importancia para el clínico. Dentro de las reacciones adversas severas a la FNT se encuentran: discrasias sanguíneas, bloqueos de conducción cardíaca, pseudolinfoma, síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica, falla hepática o síndrome similar a lupus<sup>1</sup>. También es necesario destacar que la FNT posee una farmacocinética no lineal, que consiste en que pequeños cambios en las dosis pueden provocar aumentos rápidos en su concentración sérica desencadenando efectos tóxicos<sup>1</sup>.

El rash es un efecto secundario común de los FAE<sup>2,3</sup>. Generalmente es leve, apareciendo en la forma de un rash eritematoso difuso, maculopapular y pruriginoso. Ocasionalmente puede ser severo, cuando forma parte de los síndromes de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, o el menos específico, el llamado síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes<sup>2</sup>. La frecuencia de rash con el uso de FNT se ha estimado en un 5,9% y asciende a un 25% en pacientes que han presentado rash con otro FAE<sup>2</sup>.

La anemia aplásica (AA) es una anomalía adquirida de las células madre hematopoyéticas caracterizada por pancitopenia de la sangre periférica y médula ósea hipocelular<sup>4</sup>. En su forma más severa la AA requiere terapia intensiva con

Recibido: 3/01/2011

Aprobado: 28/03/2011

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Servicio de Neurología, Hospital del Salvador.

Tabla 1. Hemogramas durante la hospitalización

Fecha	28-03-2009	31-03-2009	03-04-2009	12-04-2009	17-04-2009	21-abr	29-04-2009
Hemoglobina (g/dL)	10,6	11,4	Carga de	12,3	9	8,3	9,98
Leucocitos	3.740	3.000	fenitoína	1.180	473	1450	1880
RAN	2.920	2.320		834	307	715	806
Plaquetas	98.400	79.000		75.400	36.700	40.700	56.200

RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

trasplante de médula ósea o inmunosupresión<sup>5</sup>. Tiene una fatalidad de aproximadamente un 10%<sup>4</sup>. Un 20% de los casos se asocia con exposición a fármacos o productos químicos<sup>6</sup>. Los síntomas de presentación suelen relacionarse con anemia o trombocitopenia, aunque algunos pacientes presentan fiebre y leucopenia<sup>6</sup>. Los pacientes tratados con FNT presentan un riesgo 3,5 veces mayor de desarrollar AA<sup>4</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 70 años que desarrolló, en forma simultánea, un exantema maculopapular pruriginoso con compromiso de mucosas y una anemia aplásica inducidos por el uso de FNT. Ambas condiciones se resolvieron completamente con la suspensión del fármaco.

## Caso clínico

Mujer de 70 años, sin antecedentes mórbidos. El 27/03/09 presentó una crisis focal disfásica con generalización secundaria. A su ingreso se encontraba vigil espontánea, desorientada témporo-espacialmente, no comprendía órdenes complejas. Presentaba un lenguaje fluente con abundantes parafasias semánticas y neologismos, no nominaba, ni repetía. Los pares craneanos estaban conservados. No tenía déficit de vías largas ni signos meníngeos. La tomografía computada de cerebro no reveló lesiones agudas. Un hemograma al ingreso mostró una bicitopenia leve con anemia y trombocitopenia (Tabla 1). Evolucionó con resolución completa del trastorno de lenguaje en 72 horas. Se realizó un

electroencefalograma standard el 31/03/09 que mostró actividad lenta bilateral mayor a izquierda, y ocasionales ondas con morfología aguda en la región fronto-temporal izquierda, que fueron catalogados como posibles grafoelementos epileptogénicos. El 3/04/09 se realizó una carga de 900 mg de FNT vía oral, sin incidentes, y se mantuvo una dosis de 300 mg al día. El 9/04/09 se pesquisaron signos de intoxicación por FNT: nistagmo bidireccional, inestabilidad de la marcha y asterixis. Se redujo la dosis de FNT a 250 mg al día. El 11/04/09 presentó peak febriles, del examen físico sólo destacó un abdomen distendido. Un hemograma del 13/04/09 reveló una pancitopenia con hemoglobina de 12,3 g/dL, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de 722 y 47.700 plaquetas. No se demostró un foco séptico. El 14/04 se constató un rash máculo-papular, pruriginoso, confluente en cara y tronco (Figura 1), con compromiso de mucosas (Figura 2). El nivel plasmático de FNT se encontraba en 40,9 ug/ml, decidiéndose su suspensión. El 15/04 se realizó un mielograma que mostró celularidad disminuida de las tres series hematopoyéticas, compatible con hipoplasia medular. Fue manejada con estimulante del crecimiento de glóbulos blancos, ácido folínico y tazobactam. El rash evolucionó a la descamación generalizada, sin secuelas. El hemograma del 29/04 mostró una hemoglobina de 9,98 g/dL, RAN = 1.880 y 56.200 plaquetas (Tabla 1). La paciente fue dada de alta en buenas condiciones el 6/05/09, con la indicación de levetiracetam 1.500 mg al día. No ha acudido a control hasta el momento.



Figura 1. Rash maculopapular: compromiso cutáneo.

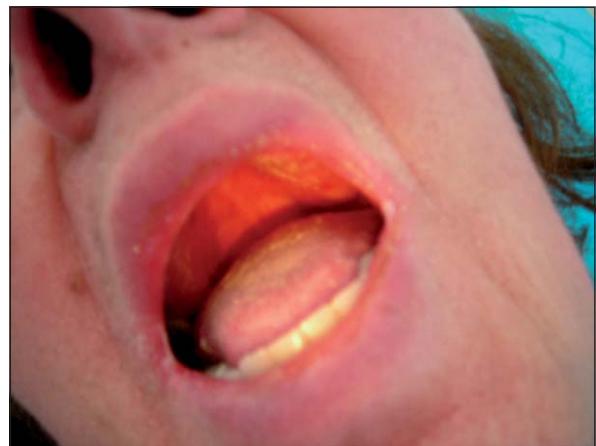


Figura 2. Rash maculopapular: compromiso de mucosas.

## Discusión

El rash es un efecto secundario común de los FAE<sup>2,3</sup>. Arif et al<sup>2</sup>, compararon 15 FAEs, encontrando una frecuencia promedio de 2,8%, en 1.890 pacientes. El único predictor significativo, no relacionado con el fármaco, en un análisis multivariado, fue la ocurrencia de rash con otro FAE (odds ratio [OR] = 3,1; IC 95% 1,8-5,1;  $p < 0,0001$ ). La frecuencia de rash en este subgrupo fue de 8,8% *versus* 1,7% en aquellos sin rash a otro FAE. La frecuencia más alta fue para FNT con un 5,9% y que llegaba a un 25% en aquellos con rash a otro FAE. El riesgo relativo de rash a FAEs fue estimado en 6,3<sup>2</sup>. Por otra parte, la sensibilidad cruzada entre FAE aromáticos (carbamazepina, lamotrigina, oxicarbazepina, FNT, fenobarbital) ocurre en el 40-58% de los pacientes y alcanza un 80% en estudios *in vitro*<sup>3</sup>.

Chadwick et al<sup>7</sup>, describieron la relación entre los niveles séricos iniciales de FAE y el desarrollo de erupciones cutáneas. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de rash y concentraciones séricas de FNT mayores de 10 ug/ml ( $p = 0,005$  Fisher's exact test), con una incidencia de erupciones cutáneas precoces con FNT de 7%<sup>7</sup>. Es posible que la toxicidad precoz se deba a la formación de un metabolito tóxico que probablemente sea un intermediario reactivo y el precursor epóxido de la FNT. El dihidrodiol es un posible candidato<sup>7</sup>. Algunas variables clínicas,

como una dosis elevada inicial y un ascenso rápido de dosis han sido identificadas como factores de riesgo<sup>8</sup>. Por lo tanto se aconseja, si es posible, comenzar el tratamiento con bajas dosis del fármaco y aumentar lentamente la dosis de FNT para reducir la incidencia de erupciones exantematosas<sup>7</sup>. Este punto es particularmente difícil ya que generalmente se utilizan cargas de FNT en el manejo del status epiléptico o en profilaxis en hemorragia subaracnoidea o traumatismo encéfalo-craneano grave. Reducir la dosis de FNT, podría ser suficiente para controlar la reacción exantemática cutánea en casos leves<sup>7</sup>. En los casos más graves se hace perentoria la suspensión inmediata de la FNT, como se realizó en el caso presentado.

La patogenia de las reacciones cutáneas parece ser multifactorial y puede ser en muchos casos explicada por la hipótesis de haptenos de hipersensibilidad a fármacos, que implica tanto mecanismos metabólicos como inmunológicos. Un desbalance entre la bioactivación metabólica y la detoxificación del fármaco puede conducir a la acumulación de metabolitos reactivos, que se pueden unir irreversiblemente a proteínas endógenas. Clones de linfocitos T pueden reaccionar a estas proteínas modificadas por fármacos y causar respuestas inmunes retardadas en la piel, mientras que respuestas mediadas por IgE son responsables de la urticaria, angioedema y anafilaxis<sup>8</sup>.

Alvestad et al, investigaron si factores clínicos

como edad, género, síndrome epiléptico y discapacidad cognitiva podían influir en las reacciones cutáneas de los FAEs<sup>8</sup>. Este estudio concluyó que la clasificación del síndrome epiléptico no tuvo impacto sobre la frecuencia de rash<sup>8</sup>. Las mujeres presentaron rash más frecuentemente que los hombres (OR = 3,9; IC 95% 1,3-14,2; p = 0,011). Por otra parte, este trabajo sugiere que el riesgo de rash aumenta con la edad, ya que el promedio de edad de los pacientes que presentaron rash con FNT fue de 27 años, comparado con 18 años en los que no desarrollaron rash<sup>8</sup>. El aumento de la frecuencia de reacciones cutáneas a FAE con la edad, podría relacionarse con la caída de los niveles de testosterona en ancianos y con la disminución del volumen hepático, flujo sanguíneo, y metabolismo. También se ha demostrado que las mujeres tienen una significativa mayor frecuencia de rash con carbamazepina (CBZ) y FNT durante su etapa fértil<sup>8</sup>. En la paciente descrita los principales factores de riesgo para el desarrollo de rash fueron la edad (70 años), sexo femenino, dosis inicial elevada en relación con peso real (50 kg) y administración en forma de carga.

La anemia aplásica (AA), es una alteración de las células madre hematopoyéticas que se manifiesta con pancitopenia de la sangre periférica y médula ósea hipocelular<sup>4,5,9</sup>. En la AA los eritrocitos, granulocitos y plaquetas descienden a niveles peligrosamente bajos<sup>5</sup>. La anemia conduce a fatiga, disnea y síntomas cardíacos; la trombocitopenia produce equimosis y sangrado de mucosas; y la neutropenia aumenta la susceptibilidad a las infecciones<sup>5</sup>. La AA se define por un recuento de neutrófilos bajo  $1,5 \times 10^9/L$ , un recuento de plaquetas bajo  $100 \times 10^9/L$ , una hemoglobina bajo 10 g/dL, y una biopsia de médula ósea compatible<sup>10</sup>. Aunque la incidencia de AA es muy baja, constituye una de las reacciones adversas idiosincráticas más temidas del uso de FAEs<sup>4,9</sup>. Se estima que 2 a 27% de los casos de AA se deben a una reacción idiosincrática a medicamentos<sup>10</sup>. Los fármacos más frecuentemente asociados con AA son penicilamina, oro, y FAE, especialmente la CBZ<sup>10</sup>.

La fisiopatología de la AA adquirida podría ser inmunomediada<sup>4</sup>. La susceptibilidad individual a

reacciones idiosincráticas a fármacos producidas por metabolitos reactivos puede resultar de la producción aumentada y/o detoxificación disminuida<sup>11</sup>. Se ha postulado la toxicidad directa de las células troncales o mutación de procesos inmunológicos que incluyen la formación de haptenos o daño a linfocitos con funciones críticas en la hematopoyesis<sup>11</sup>.

Aunque la FNT es uno de los FAE más comúnmente asociado con discrasias sanguíneas, especialmente granulopenia, anemia megaloblástica con deficiencia de folato y aplasia de glóbulos rojos, la AA secundaria a FNT es infrecuente<sup>10</sup>. Los usuarios de FNT tienen un riesgo 3,5 veces mayor de desarrollar AA, según un estudio realizado por Handoko et al (OR = 3,5; IC 95% 0,4-44,4)<sup>4</sup>.

Se debería estar alerta ante la posibilidad de AA inducida por FNT en casos de síntomas de infección en ancianos, y en pacientes en terapia con FNT por tiempo prolongado<sup>10</sup>, debido al posible rol de la deficiencia de ácido fólico en la producción de AA. Se requiere de una especial precaución al administrar FNT a ancianos, ya que en éstos la deficiencia de ácido fólico no es infrecuente<sup>10</sup>. En el caso descrito, la paciente probablemente tenía una médula ósea dañada al ingreso, ya que el hemograma inicial mostró anemia y trombocitopenia, que se pudo haber descompensado con la FNT. Sin embargo, hasta el momento no se ha controlado con un nuevo hemograma. Nos parece que los principales factores de riesgo para el desarrollo de anemia aplásica en la paciente, fueron la bicitopenia previa, la edad y la administración rápida de FNT.

La ocurrencia de rash cutáneo severo y anemia aplásica secundaria a FNT es extremadamente infrecuente, y a nuestro conocimiento, sólo había sido reportada en una ocasión en la literatura médica<sup>12</sup>. También ha sido descrito el síndrome de hipersensibilidad a FNT (SHF), que es una entidad infrecuente caracterizada por rash, fiebre, linfadenopatías, leucocitosis con linfocitos atípicos, eosinofilia y hepatitis asociada<sup>13</sup>. El SHF típicamente se desarrolla dentro de 8 semanas después del inicio de la FNT, pero si el paciente está sensibilizado previamente, la erupción puede desarrollarse dentro de un día. El SHF parece ser una reacción

idiosincrática. En su tratamiento destaca la suspensión inmediata del fármaco y el uso de corticoides, aunque no existen estudios controlados que avalen su uso<sup>13,14</sup>. Nuestra paciente presentó rash y fiebre pero no los otros elementos del SHF. Finalmente, frente a la gravedad de algunas reacciones adversas a FNT, como las presentadas en este artículo, nos parece necesario contar con alternativas, como el

ácido valproico o el levetiracetam endovenoso, que permitan una administración rápida sin las complicaciones graves de la FNT, sobre todo en mujeres y ancianos. Quizás en el futuro cercano se podrían estudiar marcadores genéticos como los antígenos de histocompatibilidad para detectar a individuos susceptibles a presentar reacciones adversas severas a fármacos<sup>15</sup>.

## Resumen

*El rash es un efecto secundario común asociado al uso de fármacos antiepilepticos. La frecuencia de rash con fenitoína se ha estimado en un 5,9% y asciende a un 25% en pacientes que han presentado rash con otro fármaco antiepileptico. La anemia aplásica es una anomalía adquirida de las células madre hematopoyéticas caracterizada por pancitopenia de la sangre periférica y médula ósea hipocelular. Los pacientes tratados con fenitoína presentan un riesgo 3,5 veces mayor de desarrollar anemia aplásica. Presentamos el caso de una mujer de 70 años que desarrolló dos reacciones adversas severas y simultáneas a la fenitoína: un exantema maculopapular pruriginoso con compromiso de mucosas y una anemia aplásica. Ambas condiciones se resolvieron completamente con la suspensión del fármaco.*

**Palabras clave:** Fenitoína, rash, anemia aplásica, fármacos antiepilepticos, reacciones adversas a medicamentos.

## Referencias

- French JA, Pedley TA. Initial Management of Epilepsy. *N Engl J Med* 2008; 359: 166-76.
- Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil CW, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007; 68: 1701-9.
- Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, Buchsbaum R, Resor Jr SR, Bazil CW. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology* 2008; 71: 1527-34.
- Handoko KB, Souverein PC, van Staa TP, Meyboom RHB, Leufkens HGM, Egberts TCG, et al. Risk of Aplastic Anemia in Patients Using Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1232-6.
- Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 534-46.
- Blinder MA. Anemia y transfusión. In: Ewald GA, McKenzie CR, editors. *Manual de Terapéutica Médica*. 9a ed. Barcelona: Masson-Little, Brown; 1996. p. 477-478.
- Chadwick D, Shaw MDM, Foy P, Rawlins MD, Turnbull DM. Serum anticonvulsant concentrations and the risk of drug induced skin eruptions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 642-4.
- Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from Antiepileptic Drugs: Influence by Gender, Age, and Learning Disability. *Epilepsia* 2007; 48: 1360-5.
- Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1365-72.
- Blain H, Hamdan KA, Blain A, Jeandel C. Aplastic anemia induced by phenytoin: a geriatric case with severe folic acid deficiency. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 396-401.
- Gerson WT, Fine DG, Spielberg SP, Sensenbrenner LL. Anticonvulsant-Induced Aplastic Anemia: In-

- creased Susceptibility to Toxic Drug Metabolites in Vitro. *Blood* 1983; 61: 889-93.
12. Huijgens PC, Thijs LG, den Ottolander GJ. Pure red cell aplasia, toxic dermatitis and lymphadenopathy in a patient taking diphenylhydantoin. *Acta Haematol* 1978; 1: 31-6.
13. Güngör E, Alli N, Çomoglu S, Çömcüoglu C. Phenytoin hypersensitivity syndrome. *Neurol Sci* 2001; 22: 261-5.
14. Cumbo-Nacheli G, Weinberger J, Alkhailil M, Thati N, Baptist AP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Is there a role for inmunomodulation? *Epilepsia* 2008; 49: 2108-12.
15. Locharernkul C, Loplumlert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B\*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008; 12: 2087-91.

---

Correspondencia:

Dr. Álvaro Soto Venegas  
Salvador 2111, Depto. 307, Ñuñoa,  
Santiago de Chile.  
Fono: 56-2-9197172  
E-mail: alvaro\_soto@vtr.net