

Síndrome pancerebeloso por intoxicación con fenitoína

(Pancerebellar syndrome due to phenytoin poisoning)

José Edmond Esquivel-Vargas¹, Andrés Chavarría-Rojas²

Resumen

Se reporta un caso de síndrome pancerebeloso asociado a intoxicación por fenitoína. El paciente fue tratado contra la epilepsia durante años con ese medicamento y presentó inestabilidad de la marcha, vértigo y descoordinación. Las pruebas revelaron atrofia cerebelosa con niveles elevados de fenitoína en sangre, lo que sugiere toxicidad por acumulación.

La fenitoína es un medicamento comúnmente utilizado para el tratamiento de la epilepsia de crisis parciales y tónico clónicas. Su mecanismo de acción es inhibir los canales de sodio en las neuronas y disminuir su excitabilidad. Al tener un margen terapéutico estrecho, su acumulación puede exacerbar o acelerar los efectos secundarios.

El síndrome cerebeloso puede ser abordado buscando causas estructurales, autoinmunitarias, infecciosas y tóxicas, según la cronología del cuadro de ataxia, dismetría, temblor intencional, nistagmo e inestabilidad de la marcha. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética son herramientas de neuroimagen de gran utilidad para realizar un diagnóstico precoz y cuantificar la evolución en el tiempo.

En el caso reportado, se detectó una atrofia pancerebelosa y niveles séricos tóxicos de fenitoína, sin otros hallazgos patológicos en estudios de imágenes y exámenes de laboratorio que expliquen los hallazgos clínicos.

El uso crónico de fenitoína, tanto en dosis terapéuticas como tóxicas, ha sido asociado con el desarrollo de ataxia y atrofia cerebelosa, que usualmente es irreversible.

Con base en la revisión bibliográfica realizada, se propone que, en este caso, la atrofia cerebelosa puede ser aunada al uso crónico de fenitoína (indiferentemente de la dosis utilizada) y que el cuadro subagudo de exacerbación del síndrome cerebeloso se puede atribuir a los niveles séricos tóxicos de fenitoína demostrados.

Palabras clave: Ataxia cerebelosa; atrofia del cerebelo; toxicidad a la fenitoína

Abstract

A case of pancerebellar syndrome associated with phenytoin toxicity is reported. A patient with epilepsy treated with phenytoin for years presented symptoms such as gait instability, vertigo, and lack of coordination. Tests revealed cerebellar atrophy with elevated phenytoin levels in the blood, suggesting toxicity due to accumulation.

Phenytoin is a commonly used medication for the treatment of partial and tonic-clonic seizures in epilepsy. It works by inhibiting sodium channels in neurons, thereby decreasing their excitability. Due to its narrow therapeutic window, its accumulation can exacerbate or accelerate side effects.

Afiliación Institucional:

¹Médico Residente de Endocrinología. PPEM-UCR. Hospital San Juan de Dios, Investigador Independiente, San José, Costa Rica. joseed97@hotmail.com

 0009-0006-0736-5936

²Médico General, Hospital Internacional la Católica, Investigador independiente, San José, Costa Rica. andres.rojas08@hotmail.es

 0000-0002-6006-2970

Fuentes de apoyo: No hubo financiamiento.

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

✉ joseed97@hotmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

Cerebellar syndrome can be approached based on the chronology of symptoms like ataxia, dysmetria, intentional tremor, nystagmus, and gait instability, seeking structural, autoimmune, infectious, and toxic causes. Neuroimaging tools such as computed tomography and magnetic resonance imaging are very useful for early diagnosis and to quantify the evolution over time.

In the reported case, pancerebellar atrophy and toxic serum levels of phenytoin were detected, with no other pathological findings in imaging studies or laboratory tests to explain the clinical presentation.

Chronic use of phenytoin, both in therapeutic and toxic doses, has been associated with the development of ataxia and cerebellar atrophy, which is usually irreversible.

Based on the literature review conducted, it is proposed that in this case, cerebellar atrophy may be related to chronic phenytoin use (regardless of the dose used) and that the subacute exacerbation of the cerebellar syndrome can be attributed to the demonstrated toxic serum levels of phenytoin.

Keywords: Cerebellar ataxia; cerebellar atrophy; phenytoin toxicity

Fecha recibido: 13, septiembre, 2023

Fecha aceptado: 19, marzo, 2025

La fenitoína es un fármaco antiepiléptico ampliamente utilizado en el tratamiento de crisis parciales y tónico clónicas. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de los canales de sodio (Na⁺) dependientes de voltaje. Esta acción reduce la generación repetitiva de potenciales de acción en las neuronas del cordón espinal y esta, a su vez, disminuye la excitabilidad neuronal. Sus características farmacocinéticas se relacionan con su alta unión a proteí-

nas (90%) y su eliminación no lineal por metabolismo hepático (CYP2C9/10), por lo que su consumo, asociado a un índice terapéutico estrecho (de 10 µg/ml a 20 µ/ml), puede conllevar a toxicidad, ya sea de manera aguda, como en una sobredosis, o en su utilización de manera crónica. Entre los efectos secundarios observados, se encuentran: afectación cerebelosa, cambios conductuales, hipertrofia gingival, osteomalacia y algunos otros efectos endocrinos (Cuadro 1).¹

| Cuadro 1. Niveles séricos de fenitoína y clínica asociada | |
|---|------------------------------|
| Nivel sérico de fenitoína (µg/ml) | Síntomas correspondientes |
| < 10 | raro |
| 10–20 | nistagmo leve |
| 20–30 | nistagmo |
| 40–50 | confusión, delirio, letargia |
| >50 | convulsiones, coma |

Nota: tomado de Satheesh et al. *Phenytoin induced cerebellar syndrome*. Indian Journal of Pharmacy Practice. 2018; 11. DOI: <https://ijopp.org/files/IndJPharmPract-11-1-58.pdf>

Este medicamento es fundamental en la terapia anticonvulsiva y es de uso común en la práctica clínica; por esta razón, deben conocerse sus potenciales efectos perjudiciales para incentivar una estricta vigilancia y evitar eventos adversos a la hora de tratar a los pacientes.

Caso clínico

Paciente masculino de 53 años, agricultor, consulta por inestabilidad de la marcha de un año de evolución, y que en los últimos 15 días ha asociado

vértigo y descoordinación motora. Tiene antecedentes de hipertensión, en tratamiento con enalapril 20 mg e hidroclorotiazida 25 mg diarios, y diagnóstico de epilepsia tónico clónica generalizada de 15 años de evolución, en tratamiento con fenitoína 200 mg dos veces al día desde el diagnóstico. No tiene historia de consumo de alcohol, tabaco ni toxicomanías. En el examen físico, está atáxico, con marcha de base amplia, pasos cortos, disimetría, temblor intencional, disdiadococinesia y visible descoordinación en sus movimientos.

Una tomografía del sistema nervioso central realizada sin medio de contraste documentó atrofia pancerebelosa (de vermis y ambos hemisferios cerebelosos) correlacionada con resonancia magnética (RM). Al historiar de manera más profunda al paciente, se descartaron síntomas de inestabilidad de la marcha en familiares cercanos, diagnósticos de afectación cerebelosa, exposición a toxinas o eventos isquémicos agudos previos y la posibilidad de secuelas por infecciones padecidas.

Sin embargo, el paciente indicó que desde hacía 10 años había perdido el seguimiento de su epilepsia por Neurología y solamente mantenía controles en el EBAIS para valoración de la presión arterial. No se encontraron exámenes sobre controles previos de niveles de fenitoína en sangre y tampoco se pudo evidenciar que existiera un protocolo en el nivel de atención primaria para vigilancia de tratamientos anticonvulsivos. Se decidió realizar una evaluación del fármaco que reveló niveles en sangre de 43.74 µg/ml (siendo el límite superior terapéutico 20 µg/ml).

Se suspendió la terapia con fenitoína, medicamento que se sustituyó por valproato, con lo que se mantuvo un adecuado control de su epilepsia. Este cambio produjo una leve mejoría clínica en el paciente: marcha más estable, sin temblor intencional. Sin embargo, persistió dismétrico y con descoordinación franca en la realización de movimientos voluntarios. El control de fenitoína en sangre luego de discontinuar el medicamento, evidenció niveles en 13.47 µg/ml (normal) y, antes del egreso, se realizó un último control en el que los niveles del fármaco fueron indetectables.

El paciente fue referido a Neurología para retomar el control de su epilepsia y mantener la vigilancia de la atrofia cerebelosa.

Discusión y análisis del caso

La impresión diagnóstica en el caso reportado es una atrofia cerebelosa marcada, asociada al uso crónico y no controlado de fenitoína, lo cual provocó una intoxicación farmacológica que intensificó el cuadro atáxico del paciente.

La ataxia, definida como falta de coordinación de movimientos voluntarios, es un hallazgo clínico usualmente asociado a una disfunción cerebelosa o déficit de las vías aferentes vestibulares o propioceptivas hacia el cerebelo que puede originarse de múltiples condiciones, incluyendo isquemia, neoplasias, esclerosis múltiple, TCE, tóxicos, medicamentos, infecciones y defectos cerebelosos congénitos. Su evolución puede ser aguda, subaguda, episódica o crónica y se presenta característicamente en la marcha.^{2,3} El principal método de valoración consiste en el uso de escalas de puntaje subjetivo, como por ejemplo la Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA, por sus siglas en inglés)⁵

En una revisión sistemática realizada en 2018, se evaluaron 21 estudios que brindaron evidencia de peso de las siguientes características para diagnosticar una ataxia cerebelosa:

- Disminución de la velocidad y cadencia de la marcha
- Disminución de la distancia de pasos y fase de balanceo
- Aumento de la base, tiempo de paso y soporte de ambas piernas⁶

En estos casos, las características clínicas del cuadro orientan hacia la región neuroanatómica afectada. Típicamente, el compromiso de los hemisferios cerebelosos se presenta con ataxia de las extremidades ipsilaterales, disdiadococinesia, disimetría y tremor de intención. Por otra parte, si la afectación es de estructuras cerebelosas centrales (vermis, paravermis, vestibulocerebelo o núcleos fastigiales e interpuestos), el paciente clásicamente presentará ataxia de la marcha, ataxia troncal, disimetría, vértigo y hallazgos oculares.²

De acuerdo con lo descrito en la literatura, y considerando que el paciente del caso reportado presentó hallazgos compatibles con compromiso cerebeloso tanto hemisférico como central (marcha de base amplia, pasos cortos, con disimetría, temblor intencional, disdiadococinesia), el cuadro se categorizó como un síndrome pancerebeloso.

El aporte de las neuroimágenes ha sido muy relevante para el diagnóstico precoz de este síndrome ya que sus hallazgos pueden preceder a las manifestaciones clínicas, pero también para cuantificar y evolucionar adecuadamente la atrofia en el tiempo;¹⁰ entre esos hallazgos, se incluyen los signos neurorradiológicos de atrofia cerebelosa, en diferentes etapas y localizaciones, como:

1. En el vermis cerebeloso, la atrofia localizada se puede catalogar como “leve” cuando se distinguen 2 o 3 surcos en la línea media, y “moderada” a “grave” cuando se evidencian más de tres surcos.

2. En los hemisferios cerebelosos, la atrofia se cataloga de leve si es posible visualizar las folias cerebelosas y hay surcos entre ellas. Se considera moderada o mediana a grave cuando, además de lo anterior, hay un volumen reducido del tamaño del cerebelo y un consiguiente aumento de las cisternas de la fosa posterior: cisternas pericerebelosas, cuadrigeminal, ponto-cerebelosa y cisterna magna.¹²

Papel de la fenitoína

A pesar de no contar con niveles séricos de fenitoína previos a la exacerbación del cuadro, se puede deducir que hubo una acumulación progresiva del fármaco con base en sus propiedades y que eventualmente llegó a niveles tóxicos, lo que generó las consecuentes manifestaciones clínicas cerebelosas. Luego de la suspensión de la fenitoína, hubo una mejoría leve.

La atrofia cerebelosa, a diferencia de los síntomas agudos causados por la fenitoína, no es reversible. Sin embargo, se puede detener su avance cuando se logra diagnosticar y suspender la droga de forma temprana. Es por esto que se recomienda la monitorización regular de concentraciones de fenitoína en plasma y enfatizar la utilización de dosis adecuadas y una buena adherencia al tratamiento.¹¹

En 1958, Utterback reportó uno de los primeros casos documentados de degeneración cerebelosa como complicación del tratamiento con fenitoína. En 1976, se reportó un caso similar: una paciente de 58 años, con más de 20 años de uso de fenitoína a dosis terapéuticas, quien presentó un síndrome pancerebeloso y su autopsia reveló atrofia cerebelosa (principalmente con pérdida de células de Purkinje), sin otra causa aparente del cuadro. En este último caso, se hizo la acotación de que, si bien en pacientes epilépticos hay reportes *postmortem* de cambios cerebelosos, es muy inusual que se reporten manifestaciones clínicas cerebelosas.¹³

En el 2018, la Asociación Británica de Epilepsia publicó un estudio en que se reclutó a 47 pacientes con diagnóstico de epilepsia y en tratamiento crónico con fenitoína (por más de 1 año) y se determinó que el 40% presentaba ataxia. Aunque en el estudio se concluyó que no había correlación entre atrofia cerebelosa y evidencia clínica de ataxia, sí hubo una clara correlación entre la duración de la terapia con fenitoína y la pérdida del volumen cerebeloso.¹⁴

Otro estudio, de 56 pacientes epilépticos que usaban fenitoína, llegó a conclusiones similares y estableció que la duración de la epilepsia y del tratamiento con fenitoína tienen una relación directa con la disminución del volumen cerebeloso, cuantificable en estudios de

imágenes con resonancia magnética nuclear. El mismo estudio determinó, además, que la frecuencia de convulsiones y las dosis de fenitoína no parecen guardar relación con la presencia y grado de atrofia cerebelosa.¹⁵

Aunque se ha establecido el efecto tóxico del uso crónico de la fenitoína sobre el cerebelo, aún se desconoce el mecanismo exacto de su toxicidad. Se ha sugerido la deficiencia de folato como posible mecanismo, dado que la fenitoína inhibe la absorción de folato de los poliglutamatos (principal fuente alimenticia de este nutriente) e inhibe la actividad del folato conjugasa en la mucosa yeyunal.

La consecuente depleción de folato está asociada con la inducción de ataxia mediante dos posibles mecanismos:

- Afectación de metabolismo hepático de fenitoína, con el consiguiente aumento de sus niveles séricos.
- Afectación directa de funcionalidad neuronal y de las células de Purkinje.

Estos hallazgos corresponden a diferentes reportes clínicos que muestran niveles de folato significativamente menores en el grupo de ataxia con respecto al grupo control.¹⁶

Aunque la aparición de la atrofia cerebelosa puede ser un efecto secundario raro del uso crónico de la fenitoína en niveles terapéuticos, sí puede ser común si se sobrepasa el nivel normal en sangre. Por esta razón, monitorizar y controlar las dosis adecuadas del medicamento puede redundar en menos casos de afectación cerebelosa en pacientes tratados por epilepsia.

Las neuroimágenes permiten apreciar hallazgos de atrofia cerebelosa aún de manera precoz, por lo que son herramientas clave ante dudas en el diagnóstico diferencial, además de que permiten el estadiaje y la evolución de la lesión.

Un diagnóstico precoz puede permitir discontinuar el fármaco en etapas tempranas y sustituirlo por un tratamiento diferente. Esto solo se puede lograr con un seguimiento adecuado y un control intensivo y en conjunto de la medicina de atención primaria y del médico especialista. Si bien es cierto la atrofia cerebelosa es irreversible, su progresión sí se puede detener.

Con base en la revisión bibliográfica realizada, se puede concluir que existe una clara asociación entre el uso de fenitoína y el desarrollo de un síndrome cerebeloso, por lo cual es primordial el monitoreo clínico y analítico en pacientes con uso del fármaco para el manejo adecuado y temprano de las complicaciones debidas a su toxicidad.

Referencias

1. Khonsary S. A. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Surg Neurol Int, 2023; 14, 91. DOI: [10.1016/B978-0-444-64189-2.00022-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00022-6)
2. Ashizawa T Xia G. *Ataxia*. Continuum. 2016; 22:1208–1226. DOI: [10.1212/CON.0000000000000362](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000362)
3. De Silva RN, Vallortigara J, Greenfield J, Hunt B, Giunti P, Hadjivassiliou M. Pract Neurol. Diagnosis and management of the ataxic patient.. 2019; 19:196–207. DOI: <https://pn.bmj.com/content/19/3/196>
4. Jayadev S Bird TD. *Hereditary ataxias: overview*. Genet Med. 2013; 15: 673–683. DOI: [10.1038/gim.2013.28](https://doi.org/10.1038/gim.2013.28)
5. Roderick P.PW.M Bart P.C. Exploring the clinical meaningfulness of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia: A comparison of patient and physician perspectives at the item level. Parkinsonism Relat Disord 2021; 37-41. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2021.08.014](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.08.014)
6. Buckley E Mazzá C McNeil A. *A systematic review of the gait characteristics associated with Cerebellar Ataxia*. 2018;60: 154–163. DOI: [10.1016/j.gaitpost.2017.11.024](https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.11.024)
7. Manto M, Perrotta G. *Toxic-induced cerebellar syndrome: from the fetal period to the elderly*. Handbook of Clinical Neurology. 2018; 155. DOI: [10.1016/B978-0-444-64189-2.00022-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00022-6)
8. Keppel JM Kopsky DJ. *Phenytoin: 80 years young, from epilepsy to breast cancer, a remarkable molecule with multiple modes of action*. J Neurol. 2017; 264: 1617–1621. DOI: [10.1007/s00415-017-8391-5](https://doi.org/10.1007/s00415-017-8391-5)
9. Satheesh et al. *Phenytoin induced cerebellar syndrome*. Indian J Pharm Pract.. 2018; 11. DOI: [10.5530/ijopp.11.1.11](https://doi.org/10.5530/ijopp.11.1.11)
10. Ferner, R., Day, R., & Bradberry, S. M. Phenytoin and damage to the cerebellum – a systematic review of published cases. Expert Opin. Drug Saf. 2022; 21:957–977. DOI: [10.1080/14740338.2022.2058487](https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2058487)
11. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Shanmugarajah PD. *Cerebellar Degeneration in Epilepsy: A Systematic Review*. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18: 473. DOI: [10.3390/ijerph18020473](https://doi.org/10.3390/ijerph18020473)
12. Jiri P et al. Phenytoin – An anti-seizure drug: Overview of its chemistry, pharmacology and toxicology. 2020; 142: 111393. DOI: [10.1016/j.fct.2020.111393](https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111393)
13. Shanmugarajah P, Hoggard N, Aeschlimann D, Reuber M, Grünewald R, Hadjivassiliou M. *Phenytoin-related ataxia in patients with epilepsy: clinical and radiologic characteristics*. Seizure. 2018; 56: 26–30. DOI: [10.1016/j.seizure.2018.01.019](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.019)
14. Ibdali, M., Hadjivassiliou, M., Grünewald, R. A., & Shanmugarajah, P. D. (2021). Cerebellar Degeneration in Epilepsy: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health, 18, 473. DOI: [10.3390/ijerph18020473](https://doi.org/10.3390/ijerph18020473)
15. Moon H. J Jeon B. *Can Therapeutic-Range Chronic Phenytoin Administration Cause Cerebellar Ataxia?* J. Epilepsy Res. 2017; 7 :21-24. DOI: [10.14581/jer.17004](https://doi.org/10.14581/jer.17004)