

Boletín informativo de Farmacovigilancia de Extremadura.

Número 14. Junio 2015.

Edita: Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud.

Autores: Eva M^a Trejo Suárez, Javier Parreño Manchado, Julián Mauro Ramos Aceitero
Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura. Subdirección de Epidemiología.

Contenido:

- 1.- Reacciones cutáneas graves asociadas al uso de medicamentos: Necrólisis Epidérmica Tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson y Eritema Multiforme.
- 2.- Resúmenes de Notas informativas del año 2015 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

* Recordatorio:

RAM; ¿qué y cómo notificar?, ¿dónde encontrar tarjetas amarillas?

2. Reacciones cutáneas graves asociadas al uso de medicamentos: Necrólisis Epidérmica Tóxica, Síndrome de Steve Johnson y Eritema Multiforme.

Introducción.

El Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) ha sido definido como un eritema multiforme vesiculobuloso de la piel y de otros órganos y se considera que es la etapa inicial de una reacción dérmica cuya forma más severa de presentación es la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET). Se manifiesta como una reacción sistémica inflamatoria aguda que involucra más del 30% de la superficie corporal.

Etiológicamente está relacionada con el uso de fármacos en un 60 % de los casos, sin embargo el herpes simple, infecciones por micoplasma y algunos factores genéticos, están considerados también como posibles desencadenantes. El SSJ presenta un pródromos catarral de entre 1 a 14 días de duración; el hallazgo clínico más importante son las lesiones máculo-papilares que se extienden centrípetamente y evolucionan a vesículas confluentes, afectando por lo general

a la mucosa oral, conjuntival y al área genital. El SSJ evoluciona ocasionalmente a NET, que se caracteriza por dolor intenso y pérdida de la superficie epitelial, comprometiendo las funciones vitales del organismo, ocasionando un desequilibrio hidroelectrolítico, un compromiso renal y ocular, un gran catabolismo y un riesgo potencial de sepsis.

Patogénesis de las lesiones cutáneas

Los mecanismos que conducen a la muerte de las células epidérmicas en áreas extensas son poco conocidos. Se han implicado factores genéticos y metabólicos, pero la mayoría de los estudios se centran en los aspectos inmunológicos. En la epidermis enferma se encuentran macrófagos y linfocitos T, CD8+, con marcadores propios de células citotóxicas^{1,2}. En pacientes con varios tipos de erupciones

cutáneas se han aislado clones de células CD8+ que reaccionan frente a los fármacos desencadenantes³. Se acepta que la epidermis podría sufrir una reacción citotóxica en la que el fármaco que ocasiona la reacción o alguno de sus metabolitos se une a proteínas de la membrana de los queratinocitos, convirtiéndolos en blanco del ataque celular.

La apoptosis parece ser el mecanismo por el que las células citotóxicas inducen la muerte celular epidérmica en la NET. En la piel normal se observa un pequeño porcentaje de células apoptóticas en las capas más altas del estrato espinoso, participando en el proceso fisiológico de formación de la capa córnea. En los pacientes con NET se produce una apoptosis masiva de todas la capas de la epidermis⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico puede hacerse habitualmente por las características clínicas⁵, representada por lesiones distintivas que van desde máculas en diana hasta ampollas flácidas con tendencia a la hemorragia y necrosis, que comprometen por lo menos dos mucosas. Es importante tener en cuenta los antecedentes de exposición a medicamentos en las últimas tres semanas. En los casos atípicos o dudosos es útil la biopsia de

piel, que revelará grados variables de necrosis en los queratinocitos, rodeados por linfocitos, edema de la dermis capilar, escaso infiltrado linfocitario perivascular y formación de ampollas subepidérmicas.

Los estudios de inmunofluorescencia directa sirven para excluir enfermedades ampollosas autoinmunes; para una evaluación más detallada y de acuerdo con la severidad del caso puede solicitarse: hematología completa, radiografía de tórax, examen de orina, BUN, creatinina, transaminasas, electrolitos, proteínas, PCR viral y cultivos bacterianos⁶.

Es esencial la identificación y suspensión de las drogas potencialmente responsables, así como el tratamiento de infecciones precipitantes. En pacientes con afecciones extensas, se debe considerar su atención en una unidad de cuidados intensivos o unidad de quemados. La temperatura ambiental controlada constituye una parte esencial en el tratamiento, además del aumento de la ingesta calórica, la prevención de sobreinfección y sepsis y la corrección de desequilibrios electrolíticos. Al igual que en las lesiones térmicas, el reemplazo de fluidos debe ser iniciado precozmente. Se debe evitar el uso de cualquier material adhesivo y asegurar una buena analgesia⁷.

Notificaciones en FEDRA.

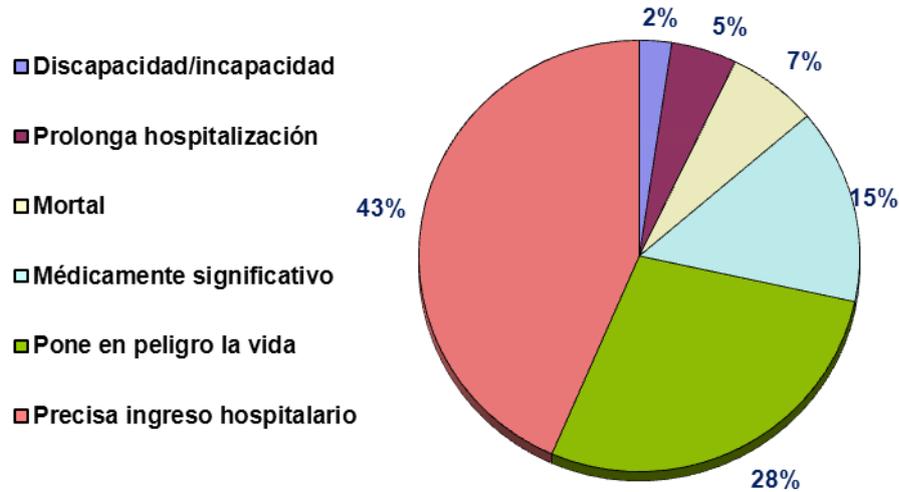
En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), hasta fecha 11.06.2015 se han registrado **1.217** notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas con **fármacos que han sido sospechosos de producir Reacciones Cutáneas Graves**.

El **74 %** han sido clasificadas como **graves** y el **6.9 %** han sido **mortales**. En las notificaciones recibidas, hay 553 pacientes (43%) que requirieron ingreso hospitalario, en

357 (28%) puso en peligro la vida del paciente, en 61 prolongaron la hospitalización, en 30 produjeron una discapacidad/incapacidad y en 186, aunque no se produjo ninguna de las situaciones anteriores, se consideró la reacción médicamente significativa (gráfica 1).

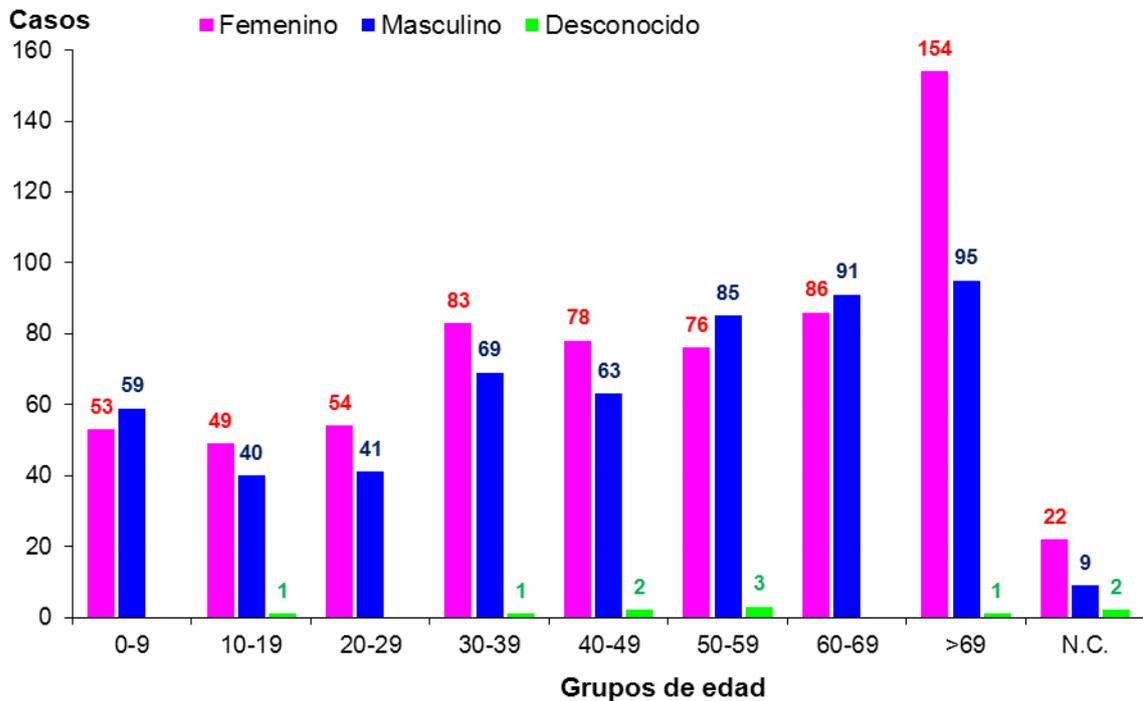
EL rango de edad de los pacientes oscila entre 1 día a 95 años de edad (en 33 no consta la edad), 655 son mujeres, 552 hombres y en 10 se desconoce el sexo (gráfica 2).

Grafica 1. Distribución de notificaciones según criterios de gravedad.



NOTA: no se notificó ningún caso de "Anomalía o defecto congénito".

Grafica 2. Distribución de las notificaciones según género y edad.



Distribución de las notificaciones según la clasificación anatómica (ATC):

Según la clasificación anatómica de medicamentos (ATC) establecida por el Real Decreto 1348/2003 de 31 de octubre, en esas 1.217 notificaciones el grupo de fármacos más frecuentes de ser sospechosos de producir

necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, pertenecen a Antiinfecciosos de Uso Sistémico (749), seguido del Sistema Nervioso (543) y Sistema Musculoesquelético (276).

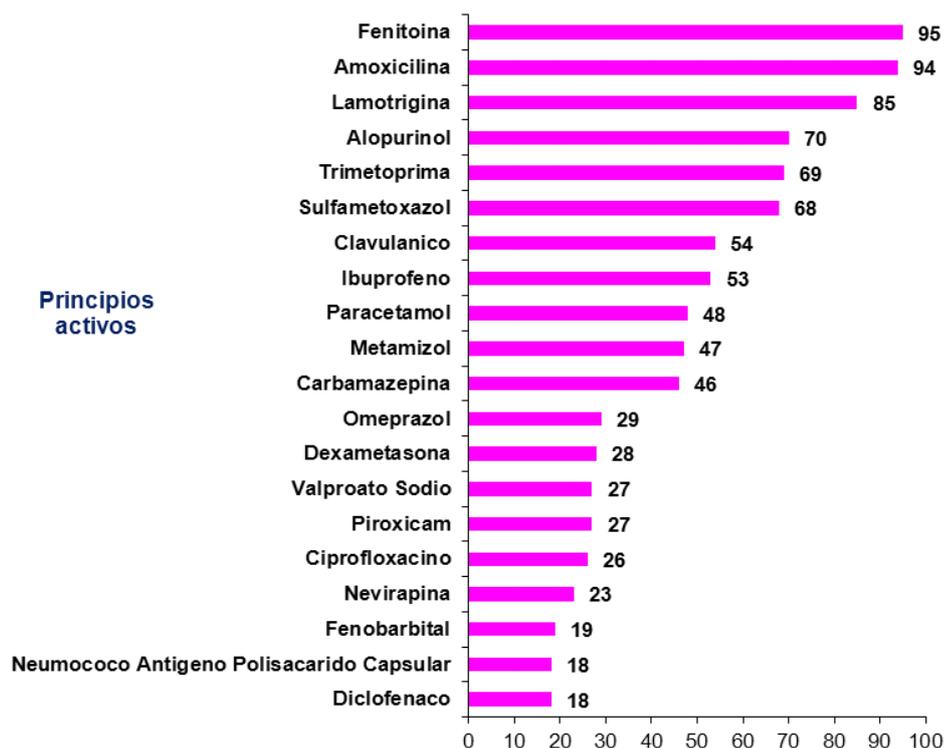
GRUPO ANATÓMICO	Nº
ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO	749
SISTEMA NERVIOSO	543
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	276
SISTEMA CARDIOVASCULAR	159
TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO	154
SISTEMA RESPIRATORIO	149
ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES	123
PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, excluyendo hormonas sexuales e insulina	51
SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS	42
VARIOS	28
ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAS Y REPELENTES	25
DERMATOLÓGICOS	18
ÓRGANO DE LOS SENTIDOS	16
SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES	7

Clasificación por principio activo:

En las 1.217 notificaciones recibidas, 417 fármacos aparecen como sospechosos, o sospechosos por interacción de producir reacciones cutáneas graves; de estos, hemos

seleccionados los 20 más notificados, siendo la **fenitoína**, **amoxicilina**, **lamotrigina** y **alopurinol** los más frecuentes (Gráfica 3).

Gráfica 3. Distribución de las notificaciones según principio activo. Números absolutos.



Como conclusión final cabe destacar que:

- Cualquier fármaco puede desencadenar esta enfermedad, pero los implicados más frecuentemente son antiepilépticos (fenitoína, lamotrigina, carbamazepina, valproato de sodio y fenobarbital), antibacterianos (amoxicilina, trimetopim, sulfametoazol, clavulánico, ciprofloxacino) y antigotosos (alopurinol).
- Los principales factores pronósticos son el ingreso temprano en una unidad especializada, la retirada inmediata de los fármacos sospechosos y las enfermedades concomitantes.
- Es fundamental la monitorización estrecha para detectar complicaciones y secuelas con este tipo de fármacos.
- En general, este tipo de reacciones suelen ser más frecuentes durante las primeras semanas de tratamiento, de los 4 a los 28 días tras el inicio de la toma del fármaco.
- Aquellos pacientes que desarrollen NET o SSJ con el uso de un fármaco no deben ser tratados posteriormente con él.

Bibliografía consultada:

1. Villada G, Roujeau J-C, Clérici T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1992;128:50-3.
2. Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierrard GE. Macrophages and tumor necrosis factor in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994;130:605-8.
3. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995;155:462-72.
4. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, Roujeau JC. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;134:710-4.
5. González SL, Cano A, Serrano M, Hernández J. Steven-Johnson associated with gabapentin. *Am J Med* 1998;105(5):455.
6. Atuesta JJ, Chalela JG, Pérez M, Rodríguez G. Urgencias en dermatología. Bogotá: Schering Plough;1999.p 53-60.
7. Heimbach DM, Engrav LH, Marvin JA, Harnar TJ, Grube BJ. Toxic epidermal necrolysis. A stepforward in treatment. *JAMA*. 1987;257:2171-2175.

3. Resúmenes de Notas informativas del año 2015 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se incluyen resúmenes de las notas informativas emitidas durante el año 2015 por la AEMPS desde la edición del último Boletín informativo de farmacovigilancia, y que han sido difundidas en su momento por la Consejería de Salud y Política Sociosanitaria, manteniéndose la numeración correlativa.

3.22. RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO O DEXIBUPROFENO: RECOMENDACIONES DE USO.

Tras la revisión europea que se ha realizado acerca del riesgo cardiovascular de ibuprofeno y dexibuprofeno, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-

NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

- Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

El texto completo de la alerta está disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.htm

3.23. POMALIDOMIDA (▼IMNOVID®): RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA GRAVE, INSUFICIENCIA CARDIACA Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL.

En la revisión periódica de los datos de seguridad de pomalidomida, se ha identificado que puede provocar toxicidad hepática grave, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) e insuficiencia cardíaca. Por ello, la AEMPS, recomienda:

- Monitorizar periódicamente la función hepática de los pacientes durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.
- En caso de que sea necesario iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo, vigilar la evolución del paciente y la posible aparición de insuficiencia cardíaca.
- Descartar EPI en caso de inicio repentino o empeoramiento idiopático de los síntomas pulmonares en pacientes en tratamiento con pomalidomida y suspender el tratamiento hasta el diagnóstico definitivo.

El texto completo de la alerta está disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_05-poliadomida.htm

3.24. RIESGO DE BRADICARDIA SEVERA Y BLOQUEO CARDIACO ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE ▼HARVONI®, Y LA COMBINACIÓN DE ▼SOVALDI® MÁS ▼DAKLINZA®, CON AMIODARONA.

Se han notificado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco con la administración de Harvoni® (sofosbuvir y ledipasvir), y la

combinación de Sovaldi® (sofosbuvir) y Daklinza® (daclatasvir), en pacientes que se encuentren en tratamiento previo con amiodarona.

En consecuencia, no se recomienda utilizar amiodarona junto con estas combinaciones frente a la hepatitis C, excepto si no es posible el uso de otras alternativas antiarrítmicas. En tal caso, se deberá vigilar estrechamente a los pacientes, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

El texto completo de la alerta está disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_06-antivirales-VHC-amiodarona.htm

3.25. RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA AL USO DE CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA.

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Realizar monitorización de cuerpos cetónicos en los pacientes que durante el tratamiento desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico.
- Informar a los pacientes en tratamiento sobre la sintomatología de la cetoacidosis diabética y de la necesidad de acudir al médico en el caso de que estos se presenten.

El texto completo de la alerta está disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm

***Recordatorio**

¿Qué se debe notificar? :

Toda sospecha de reacción adversa a medicamentos y en especial:

- Cualquier sospecha de reacción adversa a nuevos medicamentos o bajo seguimiento adicional (aquellos en los que aparece el símbolo: ▼)
- Toda sospecha de reacción adversa grave e inesperada de cualquier fármaco.

¿Cómo Notificar? :

- Por formulario web: www.notificaRam.es (método preferible)
- Por correo, mediante formulario modelo "tarjeta amarilla", con franqueo en destino.
- Por correo-e: farmacovigilancia.extremadura@ses.juntaextremadura.net
- Por fax: 924 00 49 46.
- Por teléfono: 924 00 43 74 – 924 00 43 73.

¿Dónde encontrar ejemplares de "tarjeta amarilla"? :

- Solicitándolas al Centro de Farmacovigilancia de Extremadura. Tlf. 924 004374 / 63 / 73.
- En Gestor documental del Portal del SES.

Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura

Subdirección de Epidemiología.
Dirección General de Salud Pública.
Servicio Extremeño de Salud.
Consejería de Salud y Política Sociosanitaria.
Gobierno de Extremadura.
Avda. de las Américas, 2 – 06800 Mérida
Teléfono: 924 00 43 74 / 63 / 73. Fax: 924 00 49 46
Correo-e: farmacovigilancia.extremadura@ses.juntaextremadura.net
Deposito legal: BA-000426-2013
ISSN: 1887-0090