

1. REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES: NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA Y SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON
2. NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD EMITIDAS POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS Y OTRA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

1. Reacciones cutáneas graves: Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones adversas de la piel graves y potencialmente amenazadores para la vida.

Las características clínicas de estas dos afecciones son eritema (enrojecimiento o erupción cutánea) que evoluciona a ampollas extensas, que se asemeja a una quemadura de segundo grado, acompañado de erosiones de la mucosa de la boca, ojos, genitales y, además a menudo cursa con fiebre y síntomas parecidos a la gripe. Actualmente, el síndrome de Stevens-Johnson se considera como la etapa inicial de una reacción dérmica cuya presentación más severa es la necrólisis epidérmica tóxica, se considera SSJ los casos de vesículas que aparecen en máculas oscuras o purpúricas en las cuales se forman y se desprenden vesículas en menos de 10% de toda el área de superficie corporal, se utiliza el término SSJ/NET para describir los casos de desprendimiento de 10 a 30%, y se describen como necrólisis epidérmica tóxica (NET) los casos con un desprendimiento de más de 30% (ver Figura 1). El diagnóstico puede hacerse habitualmente por las características clínicas, con lesiones cutáneas que comprometen por lo menos dos mucosas. Los pacientes al principio presentan síntomas agudos, lesiones cutáneas dolorosas, fiebre >39°C, faringitis y alteraciones visuales consecutivas a lesiones de la mucosa y oculares (ver Tabla 1). Es sinónimo de SSJ, eritema polimorfo mayor y de NET, síndrome de Lyell o síndrome del gran quemado.

La fisiopatología de la enfermedad sugiere una reacción inmunológica donde los metabolitos activos de los medicamentos se comportan como haptenos generando una reacción tóxica y una necrosis celular directa que induce a la apoptosis de los queratinocitos, lo que suscita la separación extensa de la epidermis y las mucosas. Tanto el SSJ como la NET son reacciones adversas raras pero graves y se relacionan con medicamentos en más del 80 % de los casos. Los medicamentos que con mayor frecuencia se asocian a SSJ y NET son sulfonamidas antiinfecciosas, nevirapina, alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivos aromáticos y AINE (derivados del oxicam).

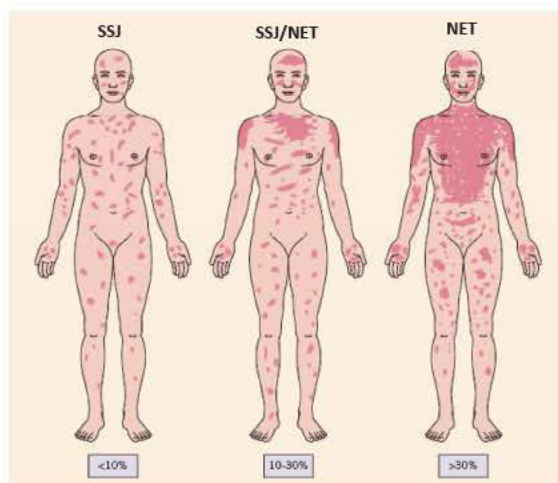


Figura 1. Representación del SSJ, SSJ/NET y NET mostrando la afectación epidérmica. (Referencia 8)

Tabla 1: Características clínicas que distinguen a SSJ, SSJ-NET y NET

Entidad clínica	SSJ	SSJ/NET	NET
Lesiones primarias	Lesiones rojo oscuro	Lesiones rojo oscura	Placas eritematosas mal delineadas Desprendimiento epidérmico Lesiones rojas oscuras
Distribución	Lesiones aisladas Confluencia (+) en la cara y tronco	Lesiones aisladas Confluencia (++) en la cara y tronco	Lesiones aisladas (raro) Confluencia (+++) en la cara, tronco y en otra parte
Afectación de la mucosa	Sí	Sí	Sí
Síntomas sistémicos	Frecuente	Siempre	Siempre
Desprendimiento (% de superficie corporal)	<10	10-30	>30

Se debe considerar como causas alternativas a los medicamentos las infecciones, que también pueden actuar como cofactor precipitante; el virus del Herpes simple, algunas especies de *Mycoplasma*, la vacuna de la parotiditis, así como otros factores genéticos, pueden actuar como predisponentes en la patogenia y aparición del SSJ/NET asociado al uso de fármacos. También se observa una incidencia más alta en afecciones inmunológicas como el Lupus Eritematoso Sistémico y en el SIDA. La identificación del agente etiológico suele ser difícil, y aunque la biopsia de piel suele ser decisiva para el diagnóstico preciso de SSJ y NET, ésta no ayuda a establecer si la enfermedad está causada por medicamentos.

El diagnóstico de SSJ/NET puede hacerse habitualmente por las características clínicas, con lesiones cutáneas que comprometen por lo menos dos mucosas. Es importante tener en cuenta los antecedentes de exposición a medicamentos en las últimas 3 semanas. El diagnóstico diferencial se realiza frente a diversas reacciones dérmicas, principalmente con las de tipo descamativo y exfoliativo tales como el Síndrome de piel escaldada, Pénfigo vulgar, Penfigoide ampoloso, Dermatitis herpetiforme, Impétigo y Síndrome de Kawasaki, entre otras.

Las hematimetrías y las pruebas de funcionamiento hepático y renal son importantes para valorar la afección de órganos. La relación de la elevación ligera de las enzimas hepáticas y el recuento eosinofílico elevado, es frecuente pero no específica de una reacción medicamentosa. Los estudios sanguíneos que podrían identificar una causa alternativa, las pruebas de anticuerpo antinuclear y el estudio serológico o la reacción en cadena de la polimerasa para detectar infecciones son importantes en la valoración final de las causas (ver Tabla 2).

La severidad de los cuadros es proporcional a la extensión necrótica de la piel y es a la vez un importante factor pronóstico de supervivencia. La potencial colonización bacteriana, unida a una respuesta inmunológica disminuida, aumentan el riesgo de sepsis.

Al principio, la mayor parte de las erupciones tienen un aspecto no específico, revistiendo especial importancia el reconocimiento rápido de las reacciones que pueden convertirse en graves o poner en riesgo la vida del individuo (ver Tabla 2), ya que la pronta retirada del fármaco en cuestión es crucial para un mejor pronóstico.

La supervivencia a SSJ/NET ha aumentado considerablemente en los últimos años, principalmente en niños, pero las secuelas a largo plazo siguen siendo frecuentes, tanto dérmicas como oculares. Los mejores resultados se obtienen cuando se establece el diagnóstico en una etapa inicial y se suspende de inmediato cualquier medicamento sospechoso. La mayor parte de los casos de erupciones medicamentosas se presentan durante el primer esquema de tratamiento con una nueva sustancia después de una demora que varía con el tipo de reacción.

Tabla 2: Datos clínicos y de laboratorio relacionados con manifestaciones clínicas de SSJ o NET

Aparición de la reacción tras la intesta del fármaco	1-3 semanas
Duración de la reacción	1-3 semanas
Fiebre	+++
Edema facial	-
Pústulas	-
Ampollas	+++
Lesiones cutáneas	+++
Afectación de las mucosas	+++
Cambios histológicos de la piel	Necrosis epidérmica
Afectación de los ganglios linfáticos	-
Hepatitis	++
Afectación de otros órganos	++
Neutrófilos	↓
Eosinófilos	-
Linfocitos atípicos	-

Los retardos de tiempo característicos entre el inicio del tratamiento y la reacción SSJ o NET son de 7 a 21 días.

Debido a las pruebas cada vez mayores de que algunas reacciones cutáneas graves a los medicamentos están relacionadas con los genes HLA, probablemente es prudente recomendar a los familiares de primer grado de pacientes con reacciones cutáneas graves que también eviten estos medicamentos causales.

Con objeto de facilitar la detección temprana y por lo tanto la mejora de la evolución clínica de estas reacciones adversas, las agencias de medicamentos nacionales de la UE han acordado a través del Grupo de Farmacovigilancia (PhVWP) del CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos), los puntos fundamentales sobre las advertencias que deben incluirse en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen principios activos con riesgo conocido, muy poco frecuente pero grave, de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Tras la información recibida del Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR³), el PhVWP ha elaborado los puntos fundamentales que deben incluirse en la información del producto (ficha técnica y prospecto) de 14 principios activos cuyo riesgo de SSJ y NET se ha identificado en RegiSCAR (ver Tabla 3).

Tabla 3: Información clave a incluir en ficha técnica y prospecto relacionado con SSJ y NET de los principales medicamentos asociados.

- Antigotosos: alopurinol.
- Antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y fenobarbital.
- Analgésicos: meloxicam, el piroxicam y tenoxicam.
- Antivirales: nevirapina.
- Antibacterianos sulfonamidas: sulfadiazina, sulfadoxina, sulfafurazole y sulfametoxazol.
- Sulfonamida: antiinflamatorio sulfasalazina.

• Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de reacciones cutáneas, éstas se inician con la aparición en el cuerpo del paciente de manchas rojizas o círculos, a menudo con la presencia de una ampolla en el centro.

• Otros signos y síntomas que pueden aparecer son ulceraciones en la boca, garganta, nariz o zona genital y conjuntivitis (enrojecimiento e inflamación de los ojos).

• Estas erupciones cutáneas a menudo se acompañan de síntomas gripales. La erupción puede progresar a la aparición de ampollas grandes o a la descamación de la piel.

• En general, este tipo de reacciones son más frecuentes durante las primeras semanas de tratamiento, de los 4 a los 28 días tras el inicio de la toma del medicamento.

• Los mejores resultados en el abordaje del SSJ y NET se obtienen mediante un diagnóstico precoz y la retirada del medicamento sospechoso. La suspensión temprana del medicamento sospechoso se ha relacionado con un mejor pronóstico.

• Aquellos pacientes que desarrollen SSJ o NET con el uso de un medicamento no deben ser tratados posteriormente con él.

Tabla 4: Fármacos implicados en las principales reacciones cutáneas graves (EM, SSJ, NET) notificados al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia

Medicamento	Nº casos
SISTEMA NERVIOSO	
Lamotrigina	3
Fenitoína	2
Analgésicos	
Ac. Acetilsalicílico	1
Metamizol	1
ANTIINFECIOSOS	
Antibacterianos, uso sistémico:	
Ciprofloxacino	1
Amoxicilina + Clavulánico	1
Cefuroxima	1
Cefonicida	1
Linezolid	1
SIST. MUSCULOESQUELÉTICO	
Antigotosos	
Alopurinol	1
Antiinflamatorios y antirreumáticos:	
Ibuprofeno	1
SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS	
Antitrombóticos	
Clopidogrel	1
Cilostazol	1
APARATO CARDIOVASCULAR	
Bloqueantes canales de Ca:	
Amlodipino	1

Hasta octubre de 2011 en el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia se habían recibido un total de 11 casos, siete casos de SSJ y cuatro de NET. Lo cual no es demasiado teniendo en cuenta que solo en el período 2005-2010 se registraron en CMBD (Base de Datos de Altas Hospitalarias) 18 casos de diagnóstico relacionados con la piel graves (Eritema multiforme, SSJ y NET) y en ese mismo período de tiempo solo se recibieron en el Centro de Farmacovigilancia 5 casos. En la Tabla 4 se muestran los fármacos implicados en las principales reacciones cutáneas graves (EM, SSJ, NET) notificados al Centro Regional de Farmacovigilancia (Nota: en una misma reacción pueden existir más de un medicamento sospechoso implicado). Esta reacción resulta de especial interés en el campo de la farmacovigilancia por su alta asociación a fármacos, su gravedad, su alta mortalidad y su baja frecuencia (muy raras), resultando decisiva su notificación al Centro de Farmacovigilancia.

Referencias

1. "Harrison on line Principios de Medicina Interna 17^{ma} Ed. Mc Graw Hill"
2. Woking Party septiembre 2011
3. The RegiSCAR project. Information accessible under .
4. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1600-1607. [Abstract]
5. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently

6. marketed drugs: the EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 35-44. [Abstract]
7. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 142-162. [Abstract]
8. García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death?. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 323-327. [Abstract]
9. Harr and French. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010 5:39
10. Maja Mockenhaupt. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *JDDG;* 2009 ·7:142-162

2. Notas informativas de seguridad emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y otra información de seguridad

2.1 Derivados terpénicos en supositorios: restricciones de uso en niños (NI 17/2011).

Los derivados terpénicos (alcanfor, cíñelo, citral, eucalipto, mentol, niaouli, pino, terpineol, terpina, tomillo, trementina) se usan ampliamente para el tratamiento sintomático de la tos, alteraciones bronquiales y síntomas catarrales. Debido al riesgo de alteraciones neurológicas asociado al uso de estos medicamentos en supositorios en niños pequeños el CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo una revisión del balance beneficio/riesgo de estos medicamentos, concluyendo que existe un riesgo de alteraciones neurológicas, principalmente convulsiones, en niños de corta edad y en aquellos con antecedentes de epilepsia o de convulsiones febriles. En consecuencia, el CHMP ha recomendado contraindicar su uso en niños menores de 30 meses o en aquellos con los antecedentes mencionados, esta contraindicación no afecta a las presentaciones diferentes a los supositorios.

2.2 Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II): los datos disponibles no apoyan su asociación con el riesgo de cáncer (NI 18/2011).

Tras la publicación de un metaanálisis de ensayos clínicos en el que se observaba un ligero incremento en la aparición de casos de cáncer (particularmente de pulmón) en pacientes tratados con ARA II el CHMP inició una revisión de la información disponible sobre el asunto, concluyendo de la misma que actualmente no existe evidencia de que

el uso de ARA II se asocie a la aparición de nuevos casos de cáncer, manteniéndose el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos favorable en sus indicaciones autorizadas. Posteriormente se han publicado tres nuevos metanálisis y tres estudios epidemiológicos donde tampoco se observó incremento de dicho riesgo. Teniendo en cuenta estos datos, se puede concluir que actualmente no existen evidencias suficientes de que exista una asociación entre la aparición de cáncer y el uso de ARAII.

2.3 Revatio® (sildenafil para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar): aumento del riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos en dosis superiores a las recomendadas.

Revatio® (sildenafil) está indicado en pacientes pediátricos de 1 a 17 años para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (ver ficha técnica de Revatio®). En un estudio clínico para el tratamiento de la HAP en pacientes pediátricos con dosis comprendidas entre 10 y 80 mg tres veces al día de sildenafil, se observó un riesgo mayor de mortalidad entre los pacientes de los grupos del estudio que recibían dosis superiores, en comparación con los que recibían dosis menores de sildenafil. La incidencia de muertes en los grupos de dosis altas, medias y bajas fue del 20% (20 de 100), del 14% (10 de 74) y del 9% (5 de 55), respectivamente.

La dosis recomendada en la ficha técnica para pacientes de ≤ 20 kg es de 10 mg tres veces al día, y para los pacientes >20 kg es 20 mg tres veces al día. Se recuerda a los médicos prescriptores que no se deben usar dosis de Revatio superiores a las recomendadas en la ficha técnica, la cual ha sido actualizada para incluir esta nueva información.

Si desea recibir este boletín en formato electrónico comuníquelo a ciemps@listas.carm.es, indicando su correo electrónico, profesión y ámbito de trabajo. Puede descargarlo también en www.murciasalud.es/ciemps.

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y en especial:

- Reacciones adversas inesperadas cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- Reacciones adversas graves, es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen su discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- Reacciones adversas a medicamentos nuevos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados por el triángulo amarillo.
- Reacciones adversas a medicamentos autorizados utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas.
- Reacciones adversas a medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 36 66 45/44
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: c/Pinares nº6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.
DL. MU-1834-1993 ISSN:1135-2647