

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 17, núm. 1 • gener - març 2019



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Reaccions adverses cutànies greus per fàrmacs
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Reaccions adverses cutànies greus per fàrmacs ■

Les reaccions adverses cutànies (RAC) greus induïdes per fàrmacs s'associen a una elevada morbimortalitat i a un risc de seqüeles a llarg termini. Les RAC greus inclouen diverses entitats clíniques, com ara la síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necròlisi epidèrmica tòxica (NET) o síndrome de Lyell, l'erupció per fàrmacs amb eosinofília i símptomes sistèmics (síndrome de DRESS), la pustulosi exantemàtica generalitzada aguda (PEGA) i l'erupció fixa generalitzada ampul·lar (GBFDE) (vegeu la taula 1). Les dues primeres es consideren variants de gravetat de la mateixa patologia.

Atès que aquestes reaccions presenten una incidència molt baixa (menys d'1 cas per cada 5.000 pacients tractats), és poc probable que es detectin durant els assaigs clínics abans de la comercialització dels fàrmacs. S'estima que afecta un 2-3% de pacients hospitalitzats (tot i que algunes publicacions descriuen fins a un 5% o 7%), amb una mortalitat d'un 0,1 a 0,3%.^{1,2}

Per a moltes d'aquestes RAC greus no es disposa de tractaments específics, i el tractament es basa en mesures de suport, immunosupressors o immunoglobulines; algunes de vegades poden requerir atenció en les unitats de cremats o de cures intensives hospitalàries.³ Les millors estratègies per millorar-ne el pronòstic són la prevenció i una detecció precoç dels símptomes per poder retirar al més aviat possible el fàrmac sospitós, i fomentar així la recuperació de la

persona i prevenir l'aparició de complicacions secundàries.⁴

■ Mecanismes i diagnòstic

El mecanisme etiològic suggerit d'aquestes reaccions és el d'hipersensibilitat retardada (o de tipus IV), vehiculada per limfòcits T, de manera que les RAC es presenten a partir d'una primera sensibilització al principi actiu. Recentment, s'ha plantejat una subdivisió segons el patró de citocines i patrons cel·lulars que participen en la hipersensibilitat: per exemple, en la síndrome de DRESS hi participen eosinòfils i citocines alliberades per limfòcits Th2; en la SSJ o la NET hi participen més aviat limfòcits citotòxics (limfòcits T CD8+); i en la PEGA predomina una sobreproducció d'interleucina 8 i els neutròfils.^{5,6}

Hi ha determinats factors genètics associats a molècules del complex d'histocompatibilitat principal (MHC) que, de manera significativa, s'han vist relacionats amb la predisposició a patir una RAC greu. Els al·lels d'HLA identificats són específics de fàrmacs i de vegades també de la malaltia i del grup ètnic a causa de l'elevat polimorfisme dels loci de l'MHC.³ Així, per exemple, l'HLA-B*15:02 s'associa amb l'aparició de SSJ o NET per carbamazepina en la població xinesa de Han (OR = 58,1), però no en població europea. En canvi, la susceptibilitat a desenvolupar la síndrome de DRESS per carbamazepina s'associa amb la presència de l'al·lel HLA-A*31:01 en altres poblacions (OR = 57,6 en població europea; OR = 23,1 en població xinesa). La presència de l'al·lel HLA-B*58:01 confereix la predisposició a desenvolupar tant DRESS com SSJ i NET en tots dos grups ètnics. S'han trobat associacions molt més febles entre al·lels HLA de classe II i PEGA.^{2,5,7,8} Altres fac-

Taula 1. Principals dades clíniques que poden orientar el diagnòstic d'una reacció adversa cutània greu.

| | Temps d'aparició | Presentació clínica | Histopatologia | Altres òrgans afectats | Mortalitat i altres |
|--------------|--|--|---|---|---|
| SSJ | 5-28 dies | Erupció eritematosa generalitzada dolorosa en forma de màcules confluents que poden tenir forma de diana Ampul·les que poden afectar mucoses amb signe de Nikolski Progressió ràpida | Queratinòcits apoptòtics Extensa làmina de necrosi Cúmulo de granulolisina al líquid de l'ampolla | Febre Estat general afectat Tracte respiratori Tracte digestiu | Baixa Afectació <10% de superfície corporal |
| NET | | | | | Alta Afectació >30% de superfície corporal |
| DRESS | 2-6/8 setmanes | Erupció maculopapular inespecífica Edema facial, sobretot periorbitari Afectació >50% de la superfície cutània Es pot generalitzar o progressar a dermatitis exfoliativa | Espongiosi Queratinòcits apoptòtics Infiltrats perivasculars superficials o vasculopatia Limfòcits atípics | Febre >38° C Limfadenopaties Hipereosinofília Afectació hepàtica, renal i articular De manera més infreqüent, afectació pulmonar (pneumonitis intersticial) | Baixa Síntomes persistents (>14 dies) malgrat la interrupció del fàrmac |
| PEGA | 1-4 dies per als antibiòtics 10-12 dies per a diltiazem, terbinafina, cloroquina i altres | Erupció eritematoedematosa generalitzada Pústules petites, no fol·liculars Habitualment localitzada en plecs, tronc i extremitats superiors | Pustulosi subcorneal, sense altres troballes de psoriasi | Febre >38° C Leucocitosi (amb neutrofilia) De manera més infreqüent, renal i hepàtica | Baixa Resolució ràpida en suspendre el fàrmac (<2 setmanes) |
| GBFDE | 2 dies (si hi ha reexposició) 1-2 setmanes (si és la primera exposició) | Plaques rodones eritematoedematoses descamatives Distribució geogràfica Afectació de llavis, llengua, genitals i cara Afectació de mucoses escassa o nul·la | Queratinòcits apoptòtics Infiltració limfocítica perivascular Presència d'eosinòfils Incontinència pigmentària | Cap | Baixa Resolució ràpida en suspendre el fàrmac (<14 dies) Hiperpigmentació postinflamatòria Recurrència de les lesions al mateix lloc amb la reexposició Habitualment confusió amb SSJ o NET |

tors de risc coneguts de RAC greus serien el VIH (virus de la immunodeficiència humana) i el lupus eritematós sistèmic.⁷

Les RAC greus són difícils de diagnosticar en la pràctica clínica, així com de valorar-ne la causalitat, en part perquè la reexposició no sol ser viable i sovint hi ha múltiples fàrmacs administrats alhora. Les erupcions apareixen generalment de forma inesperada i no són característiques de cap fàrmac o grup de fàrmacs específics, però certs patrons de presentació acostumen a ser-ne indicatius.

Alguns ítems poden ajudar a diferenciar el tipus de RAC greu, com la localització de l'erupció, el percentatge de superfície corporal afectat, les alteracions histopatològiques o de laboratori, la presència d'afectació d'altres òrgans, el temps transcorregut des de la presa del fàrmac fins a l'aparició de la reacció (vegeu la taula 1). Altres aspectes –com una reexposició o proves de provocació positives i descartar-ne altres causes, sobretot infeccioses (com virus, micoplasmosi o la síndrome de l'escaldadura estafilocòccica), però també immunitàries (com autoimmunitàries o en el cas dels pacients trasplantats, paraneoplàstiques o, fins i tot, idiopàtiques)– ens permeten establir la possible associació causal.⁹

Moltes vegades és difícil distingir entre aquests quadres i altres per fer-ne el diagnòstic diferencial, com per exemple, la PEGA amb la psoriasi pustulosa, i la

PEGA i la GBFDE amb la NET.¹⁰ Per això, poden ser útils algorismes (escala RegiSCAR per a la síndrome de DRESS,¹ escala EuroSCAR per a la PEGA,⁹ escala SCORTEN per a avaluar el pronòstic en la SSJ i la NET)⁷ i [recursos web](#).

■ Fàrmacs associats a RAC greus

En aquestes malalties, tot i que cal descartar altres etiologies, sempre s'han de tenir en compte els fàrmacs com a probables causants, i són molts els que s'hi han associat (vegeu la taula 2). Els fàrmacs classificats com d'alt risc i de baix risc es van identificar a partir dels resultats d'estudis de casos i controls per a SSJ o NET i PEGA; per al DRESS, es van identificar a partir de sèries de casos notificats. Els de risc no classificat inclouen els que es notifiquen més freqüentment i/o en seguiment addicional pels organismes reguladors.

■ Conclusió

Tot i que qualsevol fàrmac és capaç de causar una erupció cutània, les RAC greus s'han associat a uns fàrmacs determinats. Malgrat la dificultat en el diagnòstic, la detecció precoç i la retirada del fàrmac sospitós, junt amb les mesures de suport, són fonamentals per a la recuperació del pacient i prevenir l'aparició de complicacions. La notificació de qualsevol sospita de RAC greu en un pacient tractat, amb els màxims detalls diagnòstics i de seqüència temporal possibles,

Taula 2. Principals fàrmacs implicats en les diverses RAC greus (adaptada de Duong et al., 2017).⁷

| RAC greus | Fàrmacs d'alt risc | Fàrmacs de baix risc | Fàrmacs sense risc classificat | |
|---------------------|--|---|--|---|
| | | | Segons literatura i sèries de casos | Segons vigilància dels organismes reguladors |
| SSJ i NET | <p>Inhibidors de la xantina-oxidasa: al-lopurinol</p> <p>Antiepilèptics -Agents amina-aromàtics: carbamazepina, oxcarbazepina, hidantoïnes (fenitoïna), fenobarbital -Altres: lamotrigina</p> <p>Sulfonamides i derivats: cotrimoxazole, sulfadiazina, sulfasalazina</p> <p>AINE: oxicam</p> <p>Altres: nevirapina, efavirenz, etravirina, sertralina, amifostina</p> | <p>Antibiòtics -β-lactàmics: aminopenicil·lines, cefalosporines -Fluoroquinolones: ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, ofloxacina -Tetraciclins: doxiciclina, metaciclina, minociclina -Altres: etambutol, rifampicina, imidazòlics i altres antifúngics</p> <p>AINE: ketoprofèn, naproxèn, àcid acetilsalicílic</p> <p>Altres: fenilbutazona, corticoides</p> | Moxifloxacina Pantoprazole | <p>EMA: doxiciclina (2007), ranelat d'estronci (2007), modafinil (2008), armodafinil (2008, 2010), atazanavir (2011), tetrazepam (2013), paracetamol (2014), nivolumab (2015), pembrolizumab (2015), ambroxol-bromhexina (2015), bendamustina (2016)</p> <p>FDA: lenalidomida (2008), bumetanida (2010), febusostat (2010), levetiracetam (2010), telaprevir (2011), ipilimumab (2011), paracetamol (2013), contrastos iodats (2015), bortezomib (2016)</p> |
| DRESS | - | - | <p>Inhibidors de la xantina-oxidasa: al-lopurinol</p> <p>Antiepilèptics: carbamazepina, oxcarbazepina, hidantoïnes, fenobarbital, lamotrigina</p> <p>Altres: abacavir, nevirapina, dapsona, minociclina, cotrimoxazole, sulfasalazina, salazosulfapiridina, piperacil·lina, vancomicina, amitriptilina, cloroquina, ibuprofèn, estreptomina, omeprazole</p> | <p>EMA: ranelat d'estronci (2007), leflunomida (2013), cefepima (2014), regorafenib (2014), ziprasidona (2015), amikacina (2015), olanzapina (2016)</p> <p>FDA: minociclina (2008), modafinil (2008), gabapentina (2009), armodafinil (2010), prasugrel (2010), febusostat (2011), telaprevir (2011), zonisamida (2015), contrastos iodats (2015), bendamustina (2016), bosentan (2016)</p> |
| PEGA | <p>Antibiòtics: Aminopenicil·lines, quinolones, sulfonamides, macròlids</p> <p>Altres: terbinafina, cloroquina, diltiazem</p> | <p>Antiepilèptics: carbamazepina, fenobarbital, fenitoïna, lamotrigina</p> <p>Altres: oxicam, corticoides</p> | Al-lopurinol, fluindiona | <p>EMA: paracetamol (2014), daptomicina (2015), ambroxol-bromhexina (2015), flucloxacil·lina (2016)</p> <p>FDA: paracetamol (2014), daptomicina (2015), ambroxol-bromhexina (2015), flucloxacil·lina (2016)</p> |
| GBFDE ¹⁰ | - | - | <p>Inhibidors de la xantina-oxidasa: al-lopurinol</p> <p>Antibiòtics: cefalosporines (cefuroxima, cefadroxil), cotrimoxazole, tetraciclins, penicil·lines, amoxicil·lina, sulfamides</p> <p>AINE: diclofenac, ibuprofèn, ketoprofèn</p> <p>Paracetamol</p> <p>Àcid mefenàmic, contrastos iodats</p> | |

permet valorar-ne la causalitat de manera acurada, identificar riscos nous i establir les mesures de prevenció adients.

Bibliografia

- Roujeau JC, Allanore L, Liss Y, Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR) - definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica*. 2009;27:203-9 [citad 21 desembre 2018]. Disponible a: <http://dermatol-sinica.com/web/data/20091130043801.pdf>
- Balakirski G, Merk HF. Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnosis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36:307-16.
- Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016;43:758-66.
- Web uptodate. Wolters Kluwer. 2018 [citad 21 desembre 2018]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/home>
- Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug hypersensitivity reactions: clinical pattern, diagnosis, etiology and therapeutic options. *Curr Pharm Des*. 2016;22:6852-61.
- Bellón T, Rouston G, de Abajo FJ. Boletín informativo del centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid: PIELenRed: una plataforma para la investigación de las reacciones cutáneas. 2014;21(2):1-4.
- Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390:1996-2011.
- Dao RL, Su SC, Chung WH. Recent advances of pharmacogenomics in severe cutaneous adverse reactions: immune and nonimmune mechanisms. *Asia Pac Allergy*. 2015;5:59-67.
- European Medicines Agency (EMA). Severe cutaneous adverse reactions (SCARs). EMA/PRAC/710714/2017 [citad 21 desembre 2018]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>
- Cho YT, Lin JW, Chen YC, Chang CY, Hsiao CH, Chung WH, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:539-48.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

[Textos complets d'aquestes comunicacions.](#)

■ Quinolones i fluoroquinolones d'administració sistèmica: noves restriccions d'ús

Recentment el PRAC de l'EMA ha avaluat l'impacte de les reaccions adverses incapacitants, de llarga durada i potencialment irreversibles sobre la relació benefici-risc d'aquest grup farmacològic. En concret, aquestes reaccions són les que afecten el sistema nerviós (neuropatia perifèrica, psicosi, ansietat, insomni, depressió, al·lucinacions, pensaments autolítics, confusió, alteracions de l'audició o la visió, o dels sentits del gust i l'olfacte) i musculoesquelètic (tendinitis, ruptura tendinosa, miàlgia, debilitat muscular, artràlgia i edema articular).

Atesa la gravetat d'aquestes reaccions adverses i el fet que es poden presentar en persones prèviament sanes, cal valorar la relació benefici-risc abans de prescriure quinolones o fluoroquinolones. En pacients

amb infeccions greus per bacteris sensibles, continuen sent una opció terapèutica; en canvi, en infeccions lleus i/o autolimitades, la relació benefici-risc és desfavorable. Per aquest motiu, el PRAC recomana la retirada del mercat de les quinolones sense cap indicació que tingui una relació benefici-risc favorable; en el nostre entorn afecta només l'àcid pipemídic.

D'acord amb aquesta avaluació, es recomana no prescriure quinolones o fluoroquinolones en les situacions següents: infeccions lleus o autolimitades, profilaxi de la diarrea del viatger o d'infeccions recurrents de les vies urinàries baixes i en pacients amb antecedents de reaccions adverses a aquests medicaments; i només emprar-les en infeccions lleus o moderadament greus quan no es puguin donar altres antibiòtics o quan aquests altres antibiòtics no siguin eficaços.

L'AEMPS també es fa ressò del greu problema de salut pública de la resistència als antibiòtics. Segons dades del 2017, les quinolones són una de les famílies d'antibiòtics més emprades en l'àmbit extrahospitalari. En aquest context, i amb la posada en marxa de programes d'optimització de l'ús d'antibiòtics (PROA), es recomana consultar experts en microbiologia o en infectologia per a la selecció del millor antibiòtic en el tractament de les infeccions esmentades més amunt.

Més informació

[Alerta seguretat amb la referència 2018097](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comitè editorial Montserrat Bosch, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriña, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Agraïments Judit Riera

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>