

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 17, n.º 1 • enero - marzo 2019



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Reacciones adversas cutáneas graves por fármacos
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

Reacciones adversas cutáneas graves por fármacos ■

Las reacciones adversas cutáneas (RAC) graves inducidas por fármacos se asocian a una elevada morbimortalidad y a un riesgo de secuelas a largo plazo. Las RAC graves incluyen varias entidades clínicas como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell, la erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y la erupción fija generalizada ampollosa (GBFDE) (véase la tabla 1). Las dos primeras se consideran variantes de gravedad de la misma patología.

Dado que estas reacciones presentan una incidencia muy baja (menos de 1 caso por cada 5.000 pacientes tratados), es poco probable que se detecten durante los ensayos clínicos antes de la comercialización de los fármacos. Se estima que afecta a un 2% o 3% de pacientes hospitalizados (aunque algunas publicaciones describen hasta un 5% o 7%), con una mortalidad de 0,1 a 0,3%.^{1,2}

Para muchas de estas RAC graves no se dispone de tratamientos específicos, y el tratamiento se basa en medidas de apoyo, inmunosupresores o inmunoglobulinas; algunas a veces pueden requerir atención en las unidades de quemados o de cuidados intensivos hospitalarios.³ Las mejores estrategias para mejorar el pronóstico son la prevención y una detección precoz de los síntomas para poder retirar lo antes posible el fármaco sospechoso, fomentando así la recuperación

de la persona y previniendo la aparición de complicaciones secundarias.⁴

■ Mecanismos y diagnóstico

El supuesto mecanismo etiológico de dichas reacciones es el de hipersensibilidad retardada (o de tipo IV), vehiculada por linfocitos T, de modo que las RAC se presentan a partir de una primera sensibilización al principio activo. Recientemente, se ha planteado una subdivisión según el patrón de citocinas y patrones celulares que participan de la hipersensibilidad: por ejemplo, en el síndrome de DRESS participan eosinófilos y citocinas liberadas por linfocitos Th2; en la SSJ o la NET participan más bien linfocitos citotóxicos (linfocitos T CD8+); y en la PEGA predomina una sobreproducción de interleucina 8 y los neutrófilos.^{5,6}

Existen determinados factores genéticos asociados a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) que, de manera significativa, se han visto relacionados con la predisposición a padecer una RAC grave. Los alelos de HLA identificados son específicos de fármacos y a veces también de la entidad clínica y del grupo étnico a causa del elevado polimorfismo de los loci del MHC.³ Así, por ejemplo, el HLA-B*15:02 se asocia con la aparición de SSJ o NET por carbamazepina en la población china de Han (OR = 58,1), pero no en población europea. En cambio, la susceptibilidad a desarrollar el síndrome de DRESS por carbamazepina se asocia con la presencia del alelo HLA-A*31:01 en otras poblaciones (OR = 57,6 en población europea; OR = 23,1 en población china). La presencia del alelo HLA-B*58:01 confiere la predisposición a desarrollar tanto DRESS como SSJ y NET en los dos grupos étnicos. Se han hallado asociaciones mucho más débiles entre alelos HLA de clase II

Tabla 1. Principales datos clínicos que pueden orientar el diagnóstico de una reacción adversa cutánea grave.

	Tiempo de aparición	Presentación clínica	Histopatología	Otros órganos afectados	Mortalidad y otros
SSJ	5-28 días	Erupción eritematosa generalizada dolorosa en forma de máculas confluentes que pueden tener forma de diana	Queratinocitos apoptóticos Extensa lámina de necrosis	Fiebre Estado general afectado	Baja Afectación <10% de superficie corporal
NET		Ampollas que pueden afectar mucosas con signo de Nikolski Progresión rápida	Cúmulo de granulocitos en el líquido de la ampolla	Tracto respiratorio Tracto digestivo	Alta Afectación >30% de superficie corporal
DRESS	2-6/8 semanas	Erupción maculopapular inespecífica Edema facial, sobre todo periorbitario Afectación >50% de la superficie cutánea Se puede generalizar o progresar a dermatitis exfoliativa	Espongiosis Queratinocitos apoptóticos Infiltrados perivascular superficiales o vasculopatía Linfocitos atípicos	Fiebre >38° C Linfadenopatías Hipereosinofilia Afectación hepática, renal y articular De manera más infrecuente, afectación pulmonar (neumonitis intersticial)	Baja Síntomas persistentes (>14 días) a pesar de la interrupción del fármaco
PEGA	1-4 días para los antibióticos 10-12 días para diltiazem, terbinafina, cloroquina y otros	Erupción eritematoedematosa generalizada Pústulas pequeñas, no foliculares Habitualmente localizada en pliegues, tronco y extremidades superiores	Pustulosis subcorneal, sin otros hallazgos de psoriasis	Fiebre >38° C Leucocitosis (con neutrofilia) De manera más infrecuente, renal y hepática	Baja Resolución rápida al suspender el fármaco (<2 semanas)
GBFDE	2 días (si hay reexposición) 1-2 semanas (si se trata de la primera exposición)	Placas redondas eritematoedematosas descamativas Distribución geográfica Afectación de labios, lengua, genitales y cara Afectación de mucosas escasa o nula	Queratinocitos apoptóticos Infiltración linfocítica perivascular Presencia de eosinófilos Incontinencia pigmentaria	Ninguno	Baja Resolución rápida al suspender el fármaco (<14 días) Hiperpigmentación postinflamatoria Recurrencia de las lesiones en el mismo sitio con la reexposición Habitualmente confusión con SSJ o NET

y PEGA.^{2,5,7,8} Otros factores de riesgo conocidos de RAC graves serían el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) y el lupus eritematoso sistémico.⁷

Las RAC graves son difíciles de diagnosticar en la práctica clínica, así como de valorar su causalidad, en parte porque la reexposición no suele ser viable y a menudo existen múltiples fármacos administrados al mismo tiempo. Las erupciones aparecen generalmente de forma inesperada y no son características de ningún fármaco o grupo de fármacos específicos, pero ciertos patrones de presentación suelen ser indicativos.

Algunos ítems pueden ayudar a diferenciar el tipo de RAC grave, como la localización de la erupción, el porcentaje de superficie corporal afectado, las alteraciones histopatológicas o de laboratorio, la presencia de afectación de otros órganos, el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco hasta la aparición de la reacción (véase la tabla 1). Otros aspectos –como una reexposición o pruebas de provocación positivas y descartar otras causas, sobre todo infecciosas (como virus, micoplasmosis o el síndrome de la escaldadura estafilocócica), pero también inmunitarias (como autoinmunitarias o en el caso de los pacientes trasplantados, paraneoplásicas o, incluso, idiopáticas)– nos permiten establecer la posible asociación causal.⁹

Muchas veces es difícil distinguir entre estos cuadros y otros para realizar el diagnóstico diferencial, como

por ejemplo, la PEGA con la psoriasis pustulosa, y la PEGA y la GBFDE con la NET.¹⁰ Por ello, pueden ser útiles algoritmos (escala RegiSCAR para el síndrome de DRESS,¹ escala EuroSCAR para la PEGA,⁹ escala SCORTEN para evaluar el pronóstico en la SSJ y la NET)⁷ y [recursos web](#).

■ Fármacos asociados a RAC graves

En estas enfermedades, aunque hay que descartar otras etiologías, siempre deben tenerse en cuenta los fármacos como probables causantes, y son muchos aquellos que se han asociado (véase la tabla 2). Los fármacos clasificados como de alto riesgo y de bajo riesgo se identificaron a partir de los resultados de estudios de casos y controles para SSJ o NET y PEGA; para el DRESS, se identificaron a partir de series de casos notificados. Aquellos de riesgo no clasificado incluyen los que se notifican más frecuentemente y/o en seguimiento adicional por los organismos reguladores.

■ Conclusión

Aunque cualquier fármaco es capaz de causar una erupción cutánea, las RAC graves se han asociado a unos fármacos determinados. A pesar de la dificultad en el diagnóstico, la detección precoz y la retirada del fármaco sospechoso, junto con las medidas de apoyo, son fundamentales para la recuperación del paciente

Tabla 2. Principales fármacos implicados en las diversas RAC graves (adaptada de Duong et al., 2017).⁷

RAC graves	Fármacos de alto riesgo	Fármacos de bajo riesgo	Fármacos sin riesgo clasificado	
			Según literatura y series de casos	Según vigilancia de los organismos reguladores
SSJ y NET	<p>Inhibidores de la xantina oxidasa: alopurinol</p> <p>Antiepilépticos -Agentes amina-aromáticos: carbamazepina, oxcarbazepina, hidantoínas (fenitoína), fenobarbital -Otros: lamotrigina</p> <p>Sulfonamidas y derivados: cotrimoxazol, sulfadiazina, sulfasalazina</p> <p>AINE: oxicam</p> <p>Otros: nevirapina, efavirenz, etravirina, sertralina, amifostina</p>	<p>Antibióticos -β-lactámicos: aminopenicilinas, cefalosporinas -Fluoroquinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino -Tetraciclinas: doxiciclina, metaciclina, minociclina -Otros: etambutol, rifampicina, imidazólicos y otros antifúngicos</p> <p>AINE: ketoprofeno, naproxeno, ácido acetilsalicílico</p> <p>Otros: fenilbutazona, corticoides</p>	Moxifloxacino Pantoprazol	<p>EMA: doxiciclina (2007), ranelato de estroncio (2007), modafinilo (2008), armodafinilo (2008, 2010), atazanavir (2011), tetrazeepam (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), contrastes yodados (2015), bortezomib (2016)</p>
DRESS	-	-	<p>Inhibidores de la xantina oxidasa: alopurinol</p> <p>Antiepilépticos: carbamazepina, oxcarbazepina, hidantoínas, fenobarbital, lamotrigina</p> <p>Otros: abacavir, nevirapina, dapsone, minociclina, cotrimoxazol, sulfasalazina, salazosulfapiridina, piperacilina, vancomicina, amitriptilina, cloroquina, ibuprofeno, estreptomina, omeprazol</p>	<p>EMA: ranelato de estroncio (2007), leflunomida (2013), cefepima (2014), regorafenib (2014), ziprasidona (2015), amikacina (2015), olanzapina (2016)</p> <p>FDA: minociclina (2008), modafinilo (2008), gabapentina (2009), armodafinilo (2010), prasugrel (2010), febusostat (2011), telaprevir (2011), zonisamida (2015), contrastes yodados (2015), bendamustina (2016), bosentan (2016)</p>
PEGA	<p>Antibióticos: aminopenicilinas, quinolonas, sulfonamidas, macrólidos</p> <p>Otros: terbinafina, cloroquina, diltiazem</p>	<p>Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina</p> <p>Otros: oxicam, corticoides</p>	Alopurinol, fluidionia	<p>EMA: paracetamol (2014), daptomicina (2015), ambroxol-bromhexina (2015), flucloxacilina (2016)</p> <p>FDA: paracetamol (2013), contrastes yodados (2015), hidroxizina pamoato (2016), levocetirizina (2016), cetirizina (2016)</p>
GBFDE ^o	-	-	<p>Inhibidores de la xantina oxidasa: alopurinol</p> <p>Antibióticos: cefalosporinas (cefuroxima, cefadroxilo), cotrimoxazol, tetraciclinas, penicilinas, amoxicilina, sulfamidas</p> <p>AINE: diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno</p> <p>Paracetamol</p> <p>Ácido mefenámico, contrastes yodados</p>	

y prevenir la aparición de complicaciones. La notificación de cualquier sospecha de RAC grave en un paciente tratado, con los máximos detalles diagnósticos y de secuencia temporal posibles, permite valorar cuidadosamente su causalidad, identificar nuevos riesgos y establecer las medidas de prevención adecuadas.

Bibliografía

- 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 [citado 21 diciembre 2018]. Disponible en: <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 [citado 21 diciembre 2018]. Disponible en: <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, Roustan 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, Wolkenstein 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 [citado 21 diciembre 2018]. Disponible en: <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.

Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS ■

[Textos completos de estas comunicaciones.](#)

■ Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso

Recientemente, el PRAC de la EMA ha evaluado el impacto de las reacciones adversas incapacitantes, de larga duración y potencialmente irreversibles sobre la relación beneficio-riesgo de este grupo farmacológico. En concreto, estas reacciones son las que afectan al sistema nervioso (neuropatía periférica, psicosis, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, alteraciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato) y musculoesquelético (tendinitis, ruptura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artralgia y edema articular).

Vista la gravedad de dichas reacciones adversas y el hecho de que se pueden presentar en personas previamente sanas, hay que valorar la relación beneficio-riesgo antes de prescribir quinolonas o fluoroquinolonas.

En pacientes con infecciones graves por bacterias sensibles, siguen siendo una opción terapéutica; en cambio, en infecciones leves y/o autolimitadas, la relación beneficio-riesgo es desfavorable. Por esta razón, el PRAC recomienda la retirada del mercado de las quinolonas sin ninguna indicación que tenga una relación beneficio-riesgo favorable; en nuestro entorno afecta solo al ácido pipemídico.

De acuerdo con esta evaluación, se recomienda no prescribir quinolonas o fluoroquinolonas en las situaciones siguientes: infecciones leves o autolimitadas, profilaxis de la diarrea del viajero o de infecciones recurrentes de las vías urinarias bajas y en pacientes con antecedentes de reacciones adversas a dichos medicamentos; y solo utilizarlas en infecciones leves o moderadamente graves cuando no se puedan dar otros antibióticos o cuando dichos otros antibióticos no sean eficaces.

La AEMPS también se hace eco del grave problema de salud pública de la resistencia a los antibióticos. Según datos del 2017, las quinolonas son una de las familias de antibióticos más utilizadas en el ámbito extrahospitalario. En este contexto, y con la puesta en marcha de programas de optimización del uso de antibióticos (PROA), se recomienda consultar expertos en microbiología o en infectología para la selección del mejor antibiótico en el tratamiento de las infecciones mencionadas más arriba.

Más información
[Alerta seguridad con la referencia 2018097](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

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

Agradecimientos Judit Riera

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>