

# **UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN CÁNCER  
(MENCIÓN DE CALIDAD)**

**La notificación espontánea de casos de necrólisis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson y eritema multiforme asociada a medicamentos.**

**Lucía Ordóñez Fernández**

**2013**



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
<b>Español/Otro Idioma:</b> LA NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA, SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON Y ERITEMA MULTIFORME ASOCIADA A MEDICAMENTOS	<b>Inglés:</b> SPONTANEOUS REPORTING OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS, STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND ERYTHEMA MULTIFORME CASES ASSOCIATED WITH DRUG
2.- Autor	
<b>Nombre:</b> Lucía Ordóñez Fernández	-
<b>Programa de Doctorado:</b> Investigación en cáncer (Mención de Calidad)	
<b>Órgano responsable:</b> Instituto Universitario de Oncología	

### RESUMEN (en español)

**INTRODUCCIÓN:** La necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y el eritema multiforme (EM) son reacciones cutáneas severas cuyo principal factor desencadenante es la administración de medicamentos. Su frecuencia es baja y es importante caracterizar los factores asociados a su desarrollo e identificar los medicamentos de reciente comercialización que pueden producir estas reacciones. Para ello es muy útil la información recogida por sistemas de farmacovigilancia como el programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

**JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:** Para analizar la asociación entre EM, SSJ y NET y la utilización de medicamentos, nos planteamos como objetivos: 1) Analizar los grupos farmacológicos y principios activos más frecuentemente implicados. 2) Valorar el incremento de riesgo asociado a la utilización de estos medicamentos. 3) Estudiar las características generales de los casos para identificar posibles factores de riesgo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se analizaron los casos de sospechas de EM, SSJ y NET notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano y registrados en la base de datos nacional FEDRA<sup>®</sup> (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) desde el 01/01/1980 hasta el 30/09/2009. Estudiamos los grupos farmacológicos y los principios activos implicados calculando la *odds ratio* de notificación (ROR), la razón entre proporciones de notificación (PRR) y la ji-cuadrado. Se analizó la edad, el sexo, la gravedad, el periodo de latencia, el periodo de recuperación, la evolución y la medicación concomitante de los casos. El procesamiento de datos y el análisis estadístico se realizaron con los programas informáticos Microsoft



Excel<sup>®</sup> y IBM SPSS Statistic<sup>®</sup> 19.0.

**RESULTADOS:** En el periodo analizado se registraron 377 casos de EM, 257 de SSJ y 265 de NET. De acuerdo con la clasificación ATC, los principales grupos anatómicos implicados fueron: N (sistema nervioso), J (antiinfecciosos sistémicos) y M (aparato locomotor), destacando los grupos terapéuticos: N03 (antiepilépticos), N02 (analgésicos), J01 (antibacterianos sistémicos) y M01 (antiinflamatorios y antireumáticos). En concreto, los fármacos con frecuencias más altas fueron: fenitoina (n=82), amoxicilina (n=68), lamotrigina (n=64), cotrimoxazol (n=60) y alopurinol (n=45). Las tres reacciones adversas se desarrollaron principalmente en mujeres adultas. Los casos mortales se asociaron con más frecuencia a NET y, en menor proporción, a SSJ. El periodo de latencia medio de las reacciones fue 1-8 semanas y el de recuperación 2-6 semanas.

**DISCUSIÓN:** La distribución de frecuencias de los fármacos asociados al desarrollo de EM, SSJ y NET observadas en nuestro estudio coincide con lo encontrado en estudios previos. Entre los fármacos con mayor riesgo asociado, destacan: a) fenitoína, para la que los casos desarrollados ocurrieron mayoritariamente en hombres, a diferencia de la tendencia general de otros antiepilépticos y b) lamotrigina, por su elevada frecuencia comparada con otros antiepilépticos con similar periodo de comercialización y similares o superiores tasas de consumo. Es llamativo el corto periodo de latencia que presentan NET, SSJ y EM cuando su desarrollo se asocia al consumo de analgésicos y antibióticos, en comparación con otros grupos farmacológicos, probablemente debido a la implicación de un factor de confusión por indicación. Sorprende que para fármacos con un elevado riesgo conocido, como paracetamol y cotrimoxazol, no haya advertencia de estas reacciones adversas en las fichas técnicas autorizadas.

### RESUMEN (en Inglés)

**INTRODUCTION:** Toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and erythema multiforme (EM) are severe adverse reactions in which drug administration is usually the main trigger. These adverse reactions present a low incidence, but it is important to analyze factors associated to their development and also to identify new authorized drugs able to induce them. To obtain this information,



pharmacovigilance methods such as spontaneous reporting programs are highly useful.

**AIM AND OBJECTIVES:** In order to study the association between EM, SJS and TEN and the administration of drugs, we establish the following objectives: 1) To analyze pharmacological groups and drugs most commonly involved in the development of these adverse reactions. 2) To assess the increase of risk associated to the consumption of these drugs. 3) To study the main characteristics of the cases to identify possible risk factors involved in their presentation.

**MATERIAL AND METHODS:** Cases of EM, SJS and TEN spontaneously reported to the Spanish Pharmacovigilance System and recorded FEDRA<sup>®</sup> (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) from January 1<sup>st</sup> 1980 to September 30<sup>th</sup> were analyzed. Pharmacological groups and drugs involved were studied and reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR) and ji-square were calculated. In each case, age, sex, severity, latency period, recovery period, outcome and concomitant medications were analyzed. Data mining and statistical analysis were performed using Microsoft Excel<sup>®</sup> and IBM SPSS Statistic<sup>®</sup> 19.0.

**RESULTS:** 377 cases of EM, 257 of SJS and 265 of TEN were recorded during the analyzed period. According to the ATC classification, the main pharmacological groups involved were: N (nervous system), J (antiinfectives for systemic use) and M (musculo-skeletal system); highlighting therapeutic subgroups: N03 (antiepileptics) N02 (analgesics), J01 (antibacterials for systemic use) and M01 (anti-inflammatory and antirheumatic products). Specifically, the highest numbers of reports were associated with the following drugs: phenytoin (n=82), amoxicilline (n=68), lamotrigine (n=64), cotrimoxazole (n=60) and allopurinol (n=45).

Studied adverse reactions were mainly developed in adult women. Exitus occurred more frequently following TEN and, in a lesser proportion, SJS. Mean latency period of the adverse reactions was 1-8 weeks and mean recovery period, 2-6 weeks.

**DISCUSSION:** Distribution of frequencies for drugs found to be associated with the development of EM, SJS and TEN in our study match up with those found in previous studies. Among drugs with highest associated risk were: a) phenytoin, where cases occurred mainly in men and b) lamotrigine, because of its high frequency compared to other antiepileptic drugs available for a similar time in the market and with similar rates



UNIVERSIDAD DE OVIEDO  
Vicerrectorado de Internacionalización  
y Postgrado



CENTRO INTERNACIONAL  
DE POSTGRADO  
CAMPUS DE EXCELENCIA  
INTERNACIONAL

of consumption. Outstandingly, TEN, SJS and EM associated with the consumption of analgesics or antiinfective drugs showed a short latency period compared to other pharmacological groups, probably due to a confusion by indication factor. It is surprising that for some drugs with a well-known high risk, such as paracetamol and cotrimoxazole, there is no warning about these adverse reactions in their authorized summaries of product characteristics.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA \_\_\_\_\_ /  
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN \_\_\_\_\_

# —Índice—



Abreviaturas .....	viii
<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Reacciones adversas: definición y clasificación .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Reacciones adversas cutáneas.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 El síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el eritema multiforme .....</b>	<b>5</b>
1.3.1 <u>Descripción</u> .....	5
1.3.2 <u>Evolución histórica</u> .....	9
1.3.3 <u>Signos y síntomas del SSJ/NET</u> .....	10
1.3.4 <u>Signos y síntomas del EM</u> .....	14
1.3.5 <u>Etiología</u> .....	15
1.3.6 <u>Factores de riesgo</u> .....	18
1.3.7 <u>Patogenia</u> .....	20
1.3.8 <u>Diagnóstico diferencial</u> .....	25
1.3.9 <u>Tratamiento</u> .....	26
<b>1.4 Farmacovigilancia .....</b>	<b>32</b>
1.4.1 <u>Los inicios de la farmacovigilancia</u> .....	32
1.4.2 <u>El programa internacional de farmacovigilancia de la OMS</u> .....	33
1.4.3 <u>El desarrollo de notificación espontánea de reacciones adversas en España</u> .....	34
1.4.4 <u>El sistema español de farmacovigilancia</u> .....	35
<b>2. Justificación y objetivos .....</b>	<b>41</b>
<b>3. Material y métodos .....</b>	<b>47</b>
<b>3.1 Descarga de notificaciones .....</b>	<b>49</b>
<b>3.2 Manejo de los datos .....</b>	<b>51</b>
<b>3.3 Análisis de las notificaciones.....</b>	<b>54</b>
<b>3.4 Análisis estadístico.....</b>	<b>56</b>
<b>4. Resultados .....</b>	<b>59</b>

<b>4.1 Reacciones cutáneas notificadas .....</b>	<b>61</b>
<b>4.2 Grupos anatómicos.....</b>	<b>63</b>
<b>4.3 Subgrupos terapéuticos.....</b>	<b>64</b>
<b>4.4 Principios activos.....</b>	<b>66</b>
<b>4.5 Grupo N: sistema nervioso .....</b>	<b>76</b>
4.5.1 <u>Subgrupo N03: antiepilépticos</u> .....	76
4.5.1.1 Medidas de asociación para los distintos fármacos antiepilépticos .....	78
4.5.1.2 Conocimiento previo .....	80
4.5.1.3 Características generales de los casos de reacciones cutáneas asociadas a antiepilépticos.....	81
4.5.1.3.1 <i>Fenitoina</i> .....	83
4.5.1.3.2 <i>Lamotrigina</i> .....	85
4.5.1.3.3 <i>Carbamazepina</i> .....	89
4.5.1.3.4 <i>Valproato</i> .....	92
4.5.1.3.5 <i>Fenobarbital</i> .....	94
4.5.1.3.6 <i>Otros antiepilépticos</i> .....	96
4.5.2 <u>Subgrupo N02: analgésicos</u> .....	99
4.5.2.1 Frecuencia de fármacos analgésicos.....	99
4.5.2.2 Medidas de asociación para los distintos fármacos analgésicos .....	101
4.5.2.3 Conocimiento previo .....	102
4.5.2.4 Características generales de los casos de reacciones cutáneas asociadas a fármacos analgésicos .....	103
4.5.2.4.1 <i>Metamizol</i> .....	106
4.5.2.4.2 <i>Paracetamol</i> .....	108
4.5.2.4.3 <i>Ácido acetilsalicílico</i> .....	111
4.5.2.4.4 <i>Otros fármacos analgésicos</i> .....	114

<b>4.6 Grupo J: antiinfecciosos uso sistémico .....</b>	<b>116</b>
4.6.1 <u>Subgrupo terapéutico J01: antibióticos</u> .....	116
4.6.2 <u>Frecuencia de fármacos antibióticos</u> .....	116
4.6.2.1 Medidas de asociación para los distintos fármacos antibióticos.....	121
4.6.2.2 Conocimiento previo .....	123
4.6.2.3 Características generales de los casos de reacciones cutáneas asociados a antibióticos subgrupo J01 .....	126
4.6.2.3.1 <i>Amoxicilina</i> .....	128
4.6.2.3.2 <i>Sulfametoxazol-trimetoprim</i> .....	132
4.6.2.3.3 <i>Ciprofloxacino</i> .....	134
4.6.2.3.4 <i>Vancomicina</i> .....	137
4.6.2.3.5 <i>Levofloxacino</i> .....	139
4.6.2.3.6 <i>Otros antibióticos</i> .....	141
<b>4.7 Grupo M: aparato locomotor .....</b>	<b>142</b>
4.7.1 <u>Frecuencia de fármacos antiinflamatorios</u> .....	142
4.7.2 <u>Medidas de asociación para los distintos fármacos antiinflamatorios</u> .....	145
4.7.3 <u>Conocimiento previo</u> .....	146
4.7.4 <u>Características generales de los casos de reacciones cutáneas asociados a fármacos antiinflamatorios</u> .....	148
4.7.4.1 <i>Ibuprofeno</i> .....	150
4.7.4.2 <i>Piroxicam</i> .....	152
4.7.4.3 <i>Diclofenaco</i> .....	155
4.7.4.4 <i>Otros antiinflamatorios</i> .....	157
4.7.5 <u>Descripción de los casos asociados a alopurinol</u> .....	162
<b>4.8 Grupo L: antineoplásicos, inmunoestimulantes, inmunosupresores .....</b>	<b>165</b>
4.8.1 <u>Frecuencia de fármacos del grupo L</u> .....	165

4.8.2 <u>Medidas de asociación para los distintos fármacos del grupo L</u> .....	172
4.8.3 <u>Conocimiento previo</u> .....	173
4.8.4 <u>Características generales de los casos de reacciones cutáneas asociados a fármacos del grupo L</u> .....	174
4.8.5 <u>Descripción de los casos asociados a fármacos del grupo L comercializados en los últimos 15 años</u> .....	177
<b>5. Discusión</b> .....	<b>181</b>
<b>5.1 Frecuencia de grupos terapéuticos y fármacos</b> .....	<b>183</b>
<b>5.2 Reacciones cutáneas y antiepilépticos</b> .....	<b>184</b>
<b>5.3 Reacciones cutáneas y analgésicos</b> .....	<b>190</b>
<b>5.4 Reacciones cutáneas y antibióticos</b> .....	<b>194</b>
<b>5.5 Reacciones cutáneas y antiinflamatorios</b> .....	<b>200</b>
<b>5.6 Reacciones cutáneas y fármacos del grupo L (antineoplásicos, inmunoestimulantes e inmunosupresores)</b> .....	<b>204</b>
<b>5.7 Sesgos de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos</b> .....	<b>208</b>
<b>5.8 Factores farmacogenéticos</b> .....	<b>210</b>
<b>6. Conclusiones</b> .....	<b>215</b>
<b>7. Bibliografía</b> .....	<b>219</b>
<b>8. Anexos</b> .....	<b>231</b>
<b>8.1 Anexo I</b> .....	<b>233</b>
<b>8.2 Anexo II</b> .....	<b>234</b>
<b>8.3 Anexo III</b> .....	<b>235</b>
<b>8.4 Anexo IV</b> .....	<b>236</b>
<b>8.5 Anexo V</b> .....	<b>237</b>
<b>8.6 Anexo VI</b> .....	<b>238</b>

<b>8.7 Anexo VII .....</b>	<b>239</b>
<b>8.8 Anexo VIII.....</b>	<b>240</b>
<b>8.9 Anexo IX.....</b>	<b>241</b>
<b>8.10 Anexo X .....</b>	<b>242</b>
<b>8.11 Anexo XI.....</b>	<b>243</b>
<b>8.12 Anexo XII .....</b>	<b>244</b>
<b>8.13 Anexo XIII.....</b>	<b>245</b>
<b>8.14 Anexo XIV .....</b>	<b>246</b>
<b>8.15 Anexo XV .....</b>	<b>247</b>
<b>8.16 Anexo XVI.....</b>	<b>248</b>
<b>8.17 Anexo XVII .....</b>	<b>249</b>

# — Abreviaturas —



AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AMPA: Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

Estudio APEAS: Estudio sobre la Seguridad del Paciente en Atención Primaria

ATC: Anatomical-Therapeutic-Chemical/ Anatómico-Terapéutico-Químico

ATP: Adenosina trifosfato

CCAA: Comunidades Autónomas

COX: Ciclooxigenasa

DDD: Dosis Diaria Definida

EM: Eritema Multiforme

EMA: European Medicines Agency/ Agencia Europea del Medicamento

Estudio ENEAS: Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización

EuroSCAR: European Severe Cutaneous Adverse Reaction

F: Femenino

FEDRA: Farmacovigilancia Española Datos Reacciones Adversas

GABA: Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

GSH: Glutation reducido

GST: Glutation-S-transferasa

HLA: Human Leukocyte Antigen/ Antígeno Leucocitario Humano

HLGT: High Level Group Term/ Términos Agrupados de Alto Nivel

HLT: High Level Term/ Términos de Alto Nivel

ICAM: InterCellular adhesión molecules/ Moléculas de adhesión intercelular

IL: Interleucina

LLT: Low Level Term/ Términos de Bajo Nivel

M: Masculino

MHC: Major Histocompatibility Complex/ Complejo Mayor de Histocompatibilidad

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities

NEOM: No especificado de otra manera

NET: Necrólisis Epidérmica Tóxica

NK: Natural Killer

NMDA: N-metil-D-aspartato

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committes/ Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia

PRR: Proportional Reporting Ratio/ Razón entre proporciones de notificación

PT: Preferred Term/ Términos Preferentes

R.D.: Real Decreto

RegiSCAR : Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions/ Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Severas

ROS: Reactive Oxygen Species/ Especie reactiva de oxígeno

SCAR: Severe Cutaneous Adverse Reaction/ Reacción Adversa Cutánea Severa

SCORTEN: SCORE of Toxic Epidermal Necrosis/ Escala de gravedad para necrólisis epidérmica tóxica

SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamento de Uso Humano

SEM: Standar Error of the Mean/ Error estándar de la media

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SN: sistema nervioso

SOC: System Organ Clases/ Clasificación órgano-sistema

SPSS: Special Package for Social Sciences

SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson

TCR: T-Cell Receptor/ Receptor de células T

Th: T Helper cells/ Células T helper

TNF: Tumor Necrosis Factor/ Factor de Necrosis Tumoral

UE: Unión Europea

v.g.: verbigracia

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

# 1. Introducción





### 1.1 REACCIONES ADVERSAS: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las reacciones adversas asociadas a medicamentos constituyen un serio problema para la práctica clínica habitual, llegando a representar la cuarta parte de las urgencias hospitalarias por motivos no quirúrgicos (Carvajal y Martín, 2003). En nuestro país, el estudio ENEAS (Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización) realizado en 2005, desveló que la primera causa de efectos adversos relacionados con la hospitalización era de origen medicamentoso (el 37,4% del total de los efectos adversos), de los cuales un tercio eran evitables. En Atención Primaria la estimación en el estudio APEAS (Estudio sobre la seguridad del paciente en Atención Primaria) en 2008 fue que el 48,2% de los efectos adversos estaban causados por la medicación, y, más de la mitad eran evitables.

Los términos reacción adversa y efecto adverso se refieren al mismo fenómeno, la diferencia estriba en que se habla de efecto adverso desde el punto de vista del fármaco y de reacción adversa desde el punto de vista del paciente: el fármaco causa el efecto, mientras que el paciente sufre la reacción. Sin embargo, en los estudios ENEAS y APEAS, se entendió como efecto adverso a “todo accidente imprevisto e inesperado, recogido en la historia clínica que ha causado lesión y/o incapacidad y/o prolongación de la estancia y/o *exitus*, que se deriva de la asistencia sanitaria y no de la enfermedad de base del paciente” (Villafaina et al, 2011).

Una reacción adversa (RD 1344/2007) es: “cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación”.

Las reacciones adversas se pueden clasificar en 6 categorías: A, B, C, D, E y F. Las dos primeras categorías proceden de la clasificación clásica de Rawlins y Thompson, mientras que las otras se han propuesto con posterioridad (Carvajal y Martín, 2003).

**Tipo A** o aumentadas. Se producen como consecuencia de un exceso de una o varias de las acciones farmacológicas de la sustancia en cuestión. Son reacciones



previsibles y dependientes de la dosis, aparecen con una mayor frecuencia que otras, pero generalmente no revisten gravedad.

**Tipo B** o raras. Son reacciones raras que aparecen inesperadamente y más graves que las anteriores. No están relacionadas con la dosis. En este grupo se incluyen las reacciones de idiosincrasia debidas a características específicas del paciente, en ocasiones, condicionadas de forma genética.

**Tipo C** o crónicas. Se producen tras una exposición prolongada, durante meses o años, al fármaco.

**Tipo D** o retardadas. Se producen tiempo después de la exposición al fármaco. A diferencia de la categoría anterior, la exposición puede ser ocasional y no continua. A esta categoría pertenecen las malformaciones congénitas por exposición a fármacos (teratogenia) y reacciones de carcinogenia.

**Tipo E** o fin de tratamiento. Se refieren al síndrome de retirada, esto es, la reacción aparece al retirar el fármaco.

**Tipo F** o fracaso. La falta de eficacia de un tratamiento puede considerarse reacción adversa cuando da lugar a un efecto no deseable (v.g. un embarazo no deseado debido a una dosis inadecuadas de anticonceptivo o a la interacción con inductores enzimáticos).

Tabla1. Clasificación de las reacciones adversas (Carvajal y Martín, 2003).

Tipos de reacciones adversas
<b>A (augmented): relacionadas con la dosis</b>
<b>B (bizarre): no relacionadas con la dosis</b>
<b>C (chronic): relacionadas con la dosis y el tiempo</b>
<b>D (delayed): relacionadas con el tiempo</b>
<b>E (end of use): relacionadas con la retirada</b>
<b>F (failure): falta de eficacia</b>

## 1.2 REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS

Entre las reacciones adversas de tipo B, la piel es el órgano que más frecuentemente se ve afectado por los medicamentos (Crosi et al, 2004). Las reacciones adversas cutáneas afectan aproximadamente al 2-3% de los pacientes ingresados (Vallery-Allanore et al, 2007) y son más frecuentes en mujeres, ancianos y pacientes con síndrome de



inmunodeficiencia adquirida (SIDA). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente el 0,1% de los pacientes hospitalizados, desarrolla una reacción cutánea grave: síndrome de hipersensibilidad, vasculitis, enfermedad del suero, necrosis inducida por anticoagulantes, angioedema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (Drug eruptions en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

El diagnóstico de una reacción cutánea medicamentosa es en ocasiones difícil de realizar debido a las múltiples presentaciones clínicas posibles, además, es muy frecuente que una reacción adversa cutánea sea etiquetada como alergia medicamentosa. La detección rápida de una reacción grave y la suspensión de tratamiento con el fármaco responsable, constituyen las principales herramientas para reducir la morbi-mortalidad asociada (Rawlin, 2011).

La mayoría de los mecanismos por la que los fármacos desarrollan una reacción cutánea son aún desconocidos, sin embargo, cada vez hay mayor consenso en que son, en su mayor parte, consecuencia de algún mecanismo de tipo inmunológico. La variedad en las presentaciones clínicas, los daños cutáneos, las lesiones de mucosas y los distintos biomarcadores, señalan que el mecanismo efector difiere según el tipo de reacción cutánea (Vallery-Allanore et al, 2007).

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, representan las reacciones cutáneas más severas y con mayor morbi-mortalidad asociada. El eritema multiforme es otro tipo de reacción cutánea que durante mucho tiempo se ha relacionado con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Petkov et al, 2007).

### **1.3 EL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON, LA NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA Y EL ERITEMA MULTIFORME**

#### **1.3.1 DESCRIPCIÓN**

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones idiosincrásicas severas, principalmente debidas a fármacos, que se caracterizan por fiebre y lesiones mucocutáneas que van seguidas de necrosis y desprendimiento de la epidermis (Mockenahupt, 2012). El SSJ y la NET se distinguen entre sí principalmente por el grado de severidad y por el porcentaje de superficie dañada del cuerpo (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).



Tabla 2. Tabla resumen de reacciones adversas cutáneas (Vallery-Allnore, 2007).

<p><b><u>Reacciones cutáneas agudas:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Erupción eritematosa (exantema o erupción maculopapular)</li> <li>✓ Urticaria y angioedema</li> <li>✓ Fotosensibilidad (fototoxicidad y fotoalergia)</li> <li>✓ Vasculitis</li> <li>✓ Enfermedad del suero</li> <li>✓ Necrosis inducida por anticoagulantes</li> <li>✓ Pustulosis exantemática aguda generalizada</li> <li>✓ Síndrome de hipersensibilidad</li> <li>✓ Eritema Multiforme</li> <li>✓ Síndrome de Stevens-Johnson</li> <li>✓ Necrólisis epidérmica tóxica</li> </ul>	<p><b><u>Reacciones cutáneas crónicas:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cambios de pigmentación</li> <li>✓ Pénfigo</li> <li>✓ Pénfigo bulloso</li> <li>✓ Lupus</li> <li>✓ Pseudolinfoma</li> <li>✓ Erupción acneiforme</li> </ul>
<p><b><u>Reacciones adversas pilosas:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Alopecia</li> <li>✓ Hirsutismo</li> <li>✓ Hipertrichosis</li> <li>✓ Cambios en la coloración del pelo</li> <li>✓ Cambios en la estructura del pelo</li> </ul>	<p><b><u>Reacciones adversas ungueales:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Onicolisis</li> <li>✓ Onicomadesis</li> <li>✓ Paroniquia y granuloma pseudopiogénico</li> <li>✓ Cambios en la coloración de la uña</li> </ul>

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ): el porcentaje de superficie corporal con desprendimiento epidérmico es menor del 10%. Se caracteriza por un cuadro prodrómico de malestar general y fiebre, con una rápida aparición de máculas purpúreas o eritematosas y placas cutáneas. Las lesiones de la piel van progresando hasta la necrosis y el desprendimiento de la epidermis (signo Nikolsky positivo: despegamiento laminar de la epidermis al presionar lateralmente con el dedo sobre la piel) (Conde et al, 2009). Las mucosas se ven afectadas en el 92-100% de los pacientes y normalmente se ven dañadas 2 o más mucosas (ocular, oral y genital).

Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET): es también conocida como síndrome de Lyell. El porcentaje de superficie corporal con desprendimiento epidérmico es superior al 30%. La NET comienza, al igual que el SSJ, con un cuadro prodrómico de malestar



general y fiebre aunque la fiebre en este caso suele ser mayor que en el SSJ (frecuentemente se superan los 39°C). Inicialmente aparecen lesiones eritematosas que se distribuyen de forma simétrica en cara y tronco, aunque luego se pueden extender hacia las partes acras (dedos de las manos y pies, nariz, orejas) (García-Doval et al, 2000), seguidamente, se va desarrollando el signo característico de la enfermedad: la necrosis y desprendimiento de la epidermis que produce ampollas flácidas y signo de Nikolsky, con despegamiento de amplias zonas epidérmicas que dejan erosiones exudativas, siendo la apariencia última de la piel comparable con la piel de los grandes quemados (French, 2006). Las mucosas se ven dañadas prácticamente en todos los pacientes.

Síndrome de superposición de SSJ/NET: es referida para los casos en los que el porcentaje de superficie corporal dañada se sitúa entre el 10% y el 30%.

Eritema Multiforme (EM): es una erupción aguda que se caracteriza por la presencia de unas lesiones concéntricas típicas en la piel, siendo la superficie corporal dañada menor del 10% (Pathogenesis, clinical features and diagnosis of erythema multiforme en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

Tabla 3. Características de las reacciones cutáneas graves analizadas (Sehgal y Srivastava, 2005)

Clasificación	Características
<b>Eritema multiforme</b>	<b>Desprendimiento de la epidermis &lt;10% superficie corporal. Lesiones diana típicas “en blanco de tiro” o “iris”. Puede haber daño de mucosas</b>
<b>Síndrome Stevens-Johnson (SSJ)</b>	<b>Desprendimiento de la epidermis &lt;10% superficie corporal. Lesiones más difusas, con centros necróticos y ampollas. Hay daño de mucosas</b>
<b>Síndrome de superposición SSJ/NET</b>	<b>Desprendimiento de la epidermis entre el 10% y el 30 % superficie corporal. Lesiones más difusas, con centros necróticos y ampollas. Hay daño de mucosas</b>
<b>Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)</b>	<b>Desprendimiento de la epidermis &gt;30% superficie corporal. Lesiones más ampollosas. Hay daño de mucosas</b>



Existe una falta de consenso en cuanto a si el SSJ y la NET son variantes de la misma enfermedad con diferente grado de severidad o se trata de diferentes procesos puesto que no se conoce muy bien cuál es la patogénesis. Lo que sí parece claro es que se pueden establecer diferencias entre el SSJ/NET y el EM.

El EM aparece más frecuentemente en hombres jóvenes y suele acontecer sin fiebre. Normalmente tiene un origen infeccioso: virus del *Herpes simplex* y *Mycoplasma pneumoniae* principalmente, mientras que el SSJ y NET fundamentalmente se relacionan con el empleo de fármacos (Paquet y Piérard, 2010). El EM es una erupción aguda autolimitada de la piel y mucosas caracterizadas por la típica lesión con anillos concéntricos: un anillo central rosáceo, un anillo exterior rosáceo más brillante y un anillo periférico rosáceo más oscuro; estas lesiones son conocidas como “blanco de tiro” o “iris”.



Foto1. Lesión en diana típica del EM: se muestra una erosión central sobre una base eritematosa rodeada de un anillo claro edematoso y un halo periférico eritematoso



Foto 2. Lesión en diana típica del EM con un centro bulloso en las manos de una paciente



Foto 3. Múltiples lesiones típicas del EM presentes en el antebrazo de un sujeto.



### 1.3.2 EVOLUCIÓN HISTÓRICA

La clasificación en SSJ, NET o EM, es un tema de gran controversia que se resolverá una vez que se establezcan los mecanismos fisiopatológicos que rodean a estos desórdenes. El eritema multiforme es la menos severa de estas tres patologías y fue descrita en 1866 por von Hebra como placas o pápulas edematosas, concéntricas, situadas principalmente en zonas acras que no se acompañan de daño de mucosas (Laguna et al, 2006).

El síndrome de Stevens-Johnson fue descrito en 1922 por Stevens y Johnson como una afección pediátrica. Estos autores describieron 2 casos, ambos ocurridos en niños, caracterizados por “una erupción generalizada de máculas parduzcas y purpúreas con fiebre, inflamación de la mucosa bucal y conjuntivitis purulenta severa”, estos casos fueron diferenciados del eritema multiforme por el carácter de las lesiones, la fiebre persistente y alta, así como la necrosis de las lesiones.

Posteriormente Thomas clasificó en 1950 al eritema multiforme en 2 categorías: eritema multiforme menor y el eritema multiforme mayor, definido como aquel que afecta a la piel y 2 o más mucosas, lo que incluía al SSJ, por lo que el SSJ comenzó a llamarse sinónimamente, eritema multiforme mayor, iniciando la confusión de unos cuadros y otros (Letko et al, 2005).

En 1948 Ruskin describió por primera vez un proceso similar a una necrólisis epidérmica tóxica y en 1956 Alan Lyell describió 4 casos caracterizados por “rash cutáneo agudo seguido de desprendimiento de la epidermis y de daño en las mucosas” que denominó necrólisis epidérmica tóxica. Asimismo, Lyell postuló que la presencia de ciertas toxinas en sangre eran las causantes del daño de la epidermis (Letko et al, 2005).

Posteriormente, se observó que algunos de los casos diagnosticados como SSJ evolucionaban hacia NET y que en algunos pacientes el mismo fármaco había producido SSJ y NET, con lo que se estableció un nexo de unión entre ambos procesos (García-Doval et al, 2000).

En 1993, para la realización de un estudio de casos y controles, Bastuji-Garin et al plantearon la necesidad de definir inequívocamente estos cuadros, por lo que diseñaron una clasificación basada en el tipo de lesiones, la extensión de las ampollas y el porcentaje de superficie corporal erosionada o erosionable (con o sin signo de Nikolsky). La conclusión fundamental del trabajo era que, de forma reproducible, se pueden distinguir el EM y el



## INTRODUCCIÓN

SSJ (Bastuji-Garin et al, 1993). Esta clasificación supuso una importante novedad, facilitando la realización de estudios clínicos sobre grupos homogéneos de pacientes. Así, se logró establecer que los pacientes con eritema multiforme presentan, además de las erosiones mucosas, unas placas cutáneas en diana típicas (menores de 3 cm, con más de 3 anillos concéntricos bien definidos, alguno de los cuales es edematoso, pudiendo tener un centro ampolloso) con distribución predominantemente acra, sin encontrarse casos con más del 10% de superficie corporal afectada. El SSJ ocasiona también erosiones mucosas, pero las lesiones corporales son máculas de tono purpúrico, con tamaño y formas irregulares, tendencia a la confluencia, signo de Nikolsky positivo y localización predominantemente en el tronco, no observándose lesiones en dianas típicas. Lo que distingue clínicamente al EM y SSJ es la morfología de las lesiones (García-Doval et al, 2000).

Tiempo después, surgieron pruebas de que ambos procesos responden a etiologías distintas, e incluso de que su histología es diferente. El EM suele ser recurrente, postinfeccioso, con baja morbi-mortalidad. Histológicamente presenta un patrón inflamatorio, con infiltrado liquenoide y necrosis de queratinocitos basales. El SSJ es una enfermedad inducida casi exclusivamente por fármacos, con una mayor morbilidad y mortalidad (Oliveira et al, 2011). El patrón histológico que predomina es la necrosis epidérmica con escasa inflamación. Por tanto, distinguimos 2 enfermedades distintas y reconocibles clínicamente: 1) el EM y 2) el grupo formado por SSJ y NET.

### 1.3.3 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE SSJ/NET

Los síntomas prodrómicos del SSJ y NET son variables e inespecíficos y, aparecen entre los 1-14 días tras la exposición al fármaco (Hazin et al, 2008). En un principio los síntomas pueden sugerir infección de vías respiratorias superiores: fiebre (suele ser más alta en la NET en donde es frecuente que se superen los 39° C), dolor de garganta, escalofríos, dolor de cabeza, malestar general, mialgia. Posteriormente se van manifestando lesiones mucocutáneas dolorosas en: labios, cavidad oral, conjuntiva, cavidad nasal, uretra, vagina, tracto gastrointestinal y tracto respiratorio. A corto plazo, estas lesiones provocan una disfunción de las mucosas y a largo plazo éstas son sustituidas por tejido fibroso y por cicatrices que provocan un deterioro significativo de la función de las mucosas en los órganos y sistemas de donde forman parte (Harr y French, 2012).



### a) Piel

Las lesiones cutáneas se presentan como maculopápulas aplanadas aunque en el 50% de los casos de NET comienza con un eritema difuso. En el SSJ, las lesiones pueden aparecer inicialmente en la forma de “blanco de tiro” o “iris”, de manera abrupta para dar lugar a máculas purpúreas y/o eritematosas difusas, con ampollas y centros necróticos; mientras que en la NET las lesiones son aún menos concéntricas (Letko et al, 2005) y más ampollosas.

Puede presentarse sensación de quemazón y parestesias; además, en los estadios iniciales, el dolor cutáneo puede ser muy intenso, especialmente en la NET. Las lesiones presentan una distribución inicial en partes acras y simétricas. Clásicamente afectan el dorso de las manos, las palmas, las muñecas, los antebrazos, los pies, los codos y las rodillas, con menor frecuencia, la cara, el cuello y el tronco, que suelen ser las áreas más gravemente afectadas (Paquet y Piérard, 2010).

Posteriormente aparecen vesículas y ampollas, comenzando a desprenderse la epidermis en cuestión de pocos días o un par de semanas tras el cuadro prodrómico, este desprendimiento de la epidermis se produce de manera rápida en 2-3 días para luego estabilizarse. Se han descrito casos fulminantes de NET en el que cerca del 100% de la epidermis se desprende en cuestión de pocas horas (Shegal y Srivastava, 2005).



Foto 4. Caso de SSJ. Vesículas y lesiones bullosas características del SSJ.



Foto 5. Caso de SSJ. Lesiones eritemo-pápulo-bulosas en la parte posterior y superior del tórax de un paciente.



Foto 6. Caso de NET. Múltiples lesiones bullosas sobre un eritema difuso.



Foto 7. Caso de NET. Se observa un eritema difuso y amplias áreas con desprendimiento epidérmico.



Foto 8. Caso de NET. Múltiples lesiones bullosas y amplias superficies con desprendimiento epidérmico.



### **b) Mucosas**

Las mucosas se ven dañadas en más del 90% de los casos de SSJ/NET. Normalmente se ven afectadas al menos dos tipos de mucosas, sin tener en cuenta la mucosa oral.

- Los daños de la cavidad oral y en labios consisten principalmente en ulceraciones graves y dolorosas que afectan a la encía, lengua, mucosa bucal, faringe, laringe y cavidad nasal.
- Los ojos constituyen uno de los órganos que más comúnmente se ven afectados, de hecho, los daños que se producen en la conjuntiva pueden provocar conjuntivitis, fotofobia, formación de pseudomembranas, ulceración corneal, iritis, queratitis, y uveítis; además, la mayor parte de los pacientes que han sufrido SSJ/NET presentan a largo plazo complicaciones oculares siendo necesario un seguimiento por especialistas en oftalmología (De Rojas et al, 2007).
- Los daños en las mucosas genitourinarias también son muy comunes, especialmente en la uretra, ocasionando uretritis, disuria e incluso retención urinaria que obliga en ocasiones a la colocación de sonda vesical; también se puede producir necrosis tubular aguda, glomerulonefritis y hasta se han descrito casos de fallo renal (Letko et al, 2005).
- En cuanto al tracto gastrointestinal se han descrito daños en el esófago que se traducen en estenosis del mismo. También están descritos casos de lesiones en la mucosa del colon.
- Los daños en la mucosa del tracto respiratorio están asociados a peor pronóstico, siendo la insuficiencia respiratoria secundaria a las lesiones de la mucosa (disnea, hipoxia, hipersecreción bronquial, bronquitis, edema pulmonar y neumonitis bacteriana) muy común en los pacientes de SSJ/NET (Hazin et al, 2008).

### **c) Otras localizaciones**

- Los daños secundarios multisistémicos también son frecuentes: elevación de enzimas (con desarrollo de hepatitis en el 10% de los casos), pancreatitis aguda, alteraciones intestinales, alteraciones hematológicas (leucopenia, anemia, neutropenia y en menor medida eosinofilia, así como coagulación intravascular diseminada) (Vallery-Allanore et al, 2007).



Foto 9. Lesión de mucosas en SSJ.

Estas reacciones aunque tienen una incidencia muy baja (1-2 casos/millón población/año), presentan una elevada mortalidad, que en el caso de pacientes con SSJ es del 10% y en pacientes con NET de más del 40%, lo que es principalmente debido a sepsis o daño del tracto respiratorio.

Las manifestaciones de la piel y síntomas sistémicos que deberían, por tanto, alertar al médico sobre un posible SSJ o NET se podrían resumir en: necrosis de piel, máculas eritematosas violáceas, erosiones, edema facial, tumefacción de la lengua, dolor, fiebre alta, adenomegalias, artralgias o artritis, respiración superficial, sibilancias, hipotensión, además de tener en cuenta datos de laboratorio como eosinofilia mayor a  $1000/\text{mm}^3$ , linfocitosis con linfocitos atípicos y alteraciones de la función hepática (Crosi et al, 2004).

#### 1.3.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL EM

Los daños cutáneos del EM se ven caracterizados por la presencia de lesiones concéntricas típicas, no siempre presentes, en las que se pueden distinguir 3 zonas: un anillo central rosáceo o ampolla, un anillo exterior rosáceo más brillante y un anillo eritematoso periférico rosáceo más oscuro (Sokumbi y Wetter, 2012). Estas lesiones se distribuyen simétricamente en zonas acras, aunque también se pueden observar en la cara, cuello, palmas de las manos, plantas de los pies, la superficie flexora de las extremidades y el tronco. Otras características cutáneas incluyen eritema y tumefacción en uñas y, lesiones agrupadas en torno a codos y rodillas (Al-Johani et al, 2007).



Tabla 4. Tabla resumen de los daños sistémicos producidos en el SSJ/NET.

Órgano/Sistema	Características
Cuadro prodrómico difuso	Fiebre, dolor de garganta, escalofríos, dolor de cabeza, malestar general, mialgia.
Mucosa oral	Ulceraciones graves y dolorosas que afectan encía, lengua, mucosa bucal, faringe, laringe y cavidad nasal.
Tracto gastrointestinal	Dolor abdominal, diarrea, sangrado gastrointestinal, perforación de colon, melenas.
Conjuntiva	Conjuntivitis, fotofobia, formación de pseudomembranas, ulceración corneal, iritis, queratitis, y uveítis
Tracto respiratorio	Disnea, tos persistente, obstrucción bronquial, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, neumonía, neumotórax, edema pulmonar.
Tracto genitourinario	Uretritis, disuria, retención urinaria, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis y fallo renal.
Corazón	Miocarditis, infarto de miocardio.
Alteraciones hematológicas	Leucopenia, anemia, neutropenia y eosinofilia.

En cuanto a lesiones de mucosas, las más frecuentemente afectadas son la mucosa oral, ocular y genital. La mucosa oral es la que más comúnmente se ve dañada, llegando a afectar al 70% de los pacientes con EM, las lesiones se centran principalmente en labios, encía, lengua y mucosa bucal, siendo rara vez dañadas la faringe y el tracto respiratorio superior. Las lesiones en la mucosa oral pueden llegar a desarrollarse sin que se produzcan las lesiones cutáneas típicas, esta variedad de EM se conoce como eritema multiforme oral.

### 1.3.5 ETIOLOGÍA

Existe una gran variedad de posibles causas etiológicas para el desarrollo de SSJ y NET, como son enfermedades infecciosas o desórdenes inmunológicos, sin embargo, es la exposición a fármacos el agente etiológico descrito con mayor frecuencia en adultos y niños, aunque en estos últimos, el origen infeccioso adquiere más importancia que en adultos (Fritsch y Sidoroff, 2000).

En adultos, los fármacos son los responsables del 30-50% de los casos de SSJ y del más del 80% de los casos de NET, las infecciones son la segunda causa de SSJ (más del 15% de los casos) y apenas aparecen como posible causa etiológica en la NET (Auquier-



## INTRODUCCIÓN

Dunant et al, 2002). Otros agentes causales mucho menos frecuentes son vacunas, enfermedades sistémicas (carcinoma de células escamosas de pulmón, linfoma de Hodgkin y ciertas leucemias), exposición química, plantas medicinales, alimentos e incluso el uso de drogas ilegales como la cocaína (Roujeau y Stern, 1994).

En niños, al igual que en los adultos, los fármacos son la principal causa de SSJ y NET. Sin embargo, las infecciones, particularmente por *Mycoplasma pneumoniae* y virus del herpes, están relacionados con una gran proporción de casos de SSJ (Raymond et al, 1995). Los fármacos que más frecuentemente están implicados en casos de SSJ y NET en niños son: sulfamidas, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico y paracetamol; la combinación de azitromicina e ibuprofeno también se ha valorado como posible causa desencadenante. En el trabajo publicado por Levi et al (2009) en el que utilizaron los datos de niños menores de 15 años ingresados por SSJ o NET procedentes de 2 estudios de casos-control, multicéntricos e internacionales: SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reaction realizado en Francia, Alemania, Italia y Portugal) y EuroSCAR (Multinational Severe Cutaneous Adverse Reaction realizado en Alemania, Austria, Francia, Italia, Portugal, Israel y Países Bajos), se analizaron 80 casos y 216 controles (34 casos y 99 controles del estudio SCAR y 46 casos y 117 controles en el estudio EuroSCAR), los casos se clasificaron en SSJ 26% (n=21), NET 34% (n=27) y síndrome de superposición SSJ/NET 40% (n=32); el tiempo ventana transcurrido desde la última administración del fármaco sospechoso hasta la aparición de los primeros síntomas de reacción se restringió a 7 días desde la última toma, de acuerdo con la hipótesis farmacocinética que dictamina que los fármacos no inducen ninguna reacción si son totalmente eliminados del cuerpo (se considera que un fármaco ha sido eliminado del organismo cuando han transcurrido 7 semividas, muchos fármacos tienen una semivida  $\leq$  a 24 horas); para el caso de fenobarbital, el tiempo ventana de exposición se prolongó hasta 3 semanas dada su alta vida media. Los autores encontraron infección reciente por *Mycoplasma pneumoniae* en el 9% de los casos (n=7), ningún paciente VIH positivo y ningún paciente afectado por artritis reumatoide, lupus eritematoso o cáncer; por otro lado, ningún otro factor de riesgo no medicamentoso fue significativo en el análisis univariable realizado. Los casos fueron expuestos a una media de 2,4 fármacos y los controles a 0,75 fármacos. Entre los fármacos con alta asociación al desarrollo de SSJ y NET encontraron:



sulfamidas, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico, AINEs y paracetamol (Levi et al, 2009).

Confirmar con precisión qué fármaco es el agente responsable no siempre es posible puesto que cada vez con mayor frecuencia los pacientes se exponen simultáneamente a varios fármacos (Shegal y Srivastava, 2005). No obstante, se han relacionado más de 100 fármacos con el desarrollo de SSJ y NET aunque son unos pocos los que se ven implicados con mayor frecuencia (Fadeyibi et al, 2011 y Kelly et al, 1995):

- derivados sulfamidas (cotrimoxazol)
- antiepilépticos (fenobarbital, fenitoina y carbamazepina)
- antiinflamatorios no esteroideos (fenilbutazona, oxifenbutazona, isoxicam, piroxicam, inhibidores selectivos de la COX-2)
- antimaláricos
- derivados de penicilinas y cefalosporinas (Torres y Blanca, 2010) (Updaya y Ruxana, 2009)
- alopurinol
- terbinafina

Entre los fármacos introducidos en el mercado recientemente destacan por su fuerte relación con el desarrollo de NET y SSJ: nevirapina (antirretroviral no nucleósido), inhibidores de la proteasa, lamotrigina (antiepiléptico), sertralina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina), pantoprazol (inhibidor de la bomba de protones) y tramadol (analgésico). El mayor riesgo se sitúa dentro de las 8 semanas de exposición al fármaco, especialmente durante las 3 primeras (Paquet y Piérard, 2010). Esta lista de fármacos implicados puede variar en función de la zona geográfica en la que nos situemos: antituberculostáticos como la isoniazida y etambutol, así como ciertos antimaláricos se observan con más frecuencia en países en vías de desarrollo donde la incidencia de tuberculosis y malaria es mayor, mientras que los antiepilépticos fenitoina, fenobarbital, carbamazepina y lamotrigina tienen una incidencia similar en todo el mundo y los antigotosos como alopurinol tienen una mayor incidencia en países desarrollados (Fadeyibi et al, 2011).



Tabla 5. Tabla resumen de agentes etiológicos del SSJ y NET

Origen etiológico	Agente causal más frecuente
Vírico	VIH, <i>Virus herpes simple</i> , <i>Epstein-Barr</i> , <i>Influenza</i> , <i>Coxsackie</i> , <i>Lymphogranuloma venereum</i> .
Bacteriano	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , tularemia, difteria, fiebre tifoidea, estreptococos grupo A.
Fúngico	Dermatofitosis, histoplasmosis y coccidiomicosis.
Protozoario	Trichomoniasis, plasmodium.
Farmacológico	Sulfamidas, AINEs, antiepilépticos, barbitúricos, alopurinol, tetraciclinas, antiparasitarios.

El EM se desarrolla principalmente en adultos entre 20 y 40 años, siendo su principal origen etiológico el infeccioso (Lamoreux et al, 2006). De hecho, existen estudios que estiman que hasta el 61% de los casos de EM están asociados a infección por virus del herpes simple otras infecciones que se han relacionado con el EM son: *Mycoplasma pneumoniae* (especialmente en niños), virus hepatitis C y candidiasis vulvovaginal, aunque también se han encontrado relación con la administración de vacunas y fármacos como AINEs, fenitoina, barbitúricos, penicilinas y sulfamidas (Rebora, 2005).

Tabla 6. Tabla resumen de los fármacos más frecuentes asociados a SSJ y NET

Grupos farmacológicos	
Antituberculostáticos	Isoniazida, etambutol.
Antibacterianos	Sulfamidas.
Anticonvulsiantes	Fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina.
Antirretrovirales	Nevirapina, inhibidores de la proteasa.
Antiinflamatorios	Derivados butazona, derivados oxicam, pirazonas y salicilatos.
Antimaláricos	Cloroquina.
Antibióticos	Cefalosporinas, tetraciclinas, 6-aminopenicilina, quinolonas, imidazol, antifúngicos.
Antigotosos	Alopurinol
Otros	Alérgenos de contacto, toxinas

### 1.3.6 FACTORES DE RIESGO

Aunque el origen del SSJ y NET mejor conocido es una reacción adversa a medicamentos, se han identificado recientemente factores de riesgo clínicos para el desarrollo de estas patologías (Paquet y Piérard, 2010):



1.3.6.1. Infección por el VIH: los pacientes con infección por VIH tienen 3 veces más riesgo de desarrollar SSJ y NET. Las causas para esta susceptibilidad no se conocen bien pero es muy posible que la exposición a múltiples fármacos (incluido derivados sulfamidas), el estado de “acetilación lenta” que afecta al metabolismo de los fármacos, sumado al desorden inmunológico y la presencia de infecciones concomitantes contribuyan de manera muy considerable a su desarrollo.

#### 1.3.6.2. Factores genéticos:

- Variante HLA (Guéant et al, 2008); la mutación HLA-B\* 1502, principalmente presente en individuos de raza asiática, se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo a SJS y NET tras la exposición a carbamazepina y otros antiepilépticos aromáticos (fenitoína, fenobarbital). Otra mutación con mayor riesgo de SJS y NET tras la exposición a alopurinol es la HLA-B\* 5801, también muy presente en individuos de raza asiática (Harr y French, 2010).
- Baja capacidad de N-acetilación; este déficit de acetilación que puede ser de origen congénito o adquirido (por ejemplo en la infección por VIH), prolonga el tiempo de exposición a metabolitos tóxicos e inmunogénicos.
- Polimorfismos (Guéant et al, 2008) en el gen que codifica el receptor IL4, relacionado con las células Th2, mediadoras de procesos inflamatorios que secretan IL-4 e IL-5.

#### 1.3.6.3. Otros factores:

- Altas dosis de fármacos y elevada velocidad de administración puede incrementar el riesgo de SSJ y NET; por ejemplo, alopurinol a dosis inferiores a 200 mg/dL fueron asociadas a menor riesgo de SSJ y NET que dosis más altas; de manera similar, lamotrigina fue asociada a una menor tasa de reacciones cutáneas cuando el tratamiento se introduce de manera gradual que cuando se introduce la dosis total desde el inicio.
- Pacientes con lupus eritematoso, trasplante alogénico de médula ósea y trasplante de células stem tienen mayor riesgo de SSJ y NET.
- Administración de vacunas: triple vírica (sarampión-rubeola-parotiditis), influenza, varicela, hepatitis B y vacuna frente a *Haemophilus influenza* tipo b.



## INTRODUCCIÓN

- Infecciones bacterianas: *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*.
- Otros: luz ultravioleta o radioterapia.

### 1.3.7 PATOGENIA

Los mecanismos por los que se producen los daños cutáneos en el SSJ/NET no se conocen muy bien, el breve intervalo que existe entre la exposición al agente causal y la aparición de los síntomas es similar a una reacción inmunológica (Tohyama et al, 2012). El posible mecanismo patofisiológico se podría explicar en varias etapas:

#### 1.3.7.1 Estadio inicial: los queratinocitos.

El SSJ/NET se puede entender como una reacción inmune celular, en la que la respuesta humoral queda excluida por la falta de formación de inmunoglobulinas específicas, depósitos del complemento en la piel, ausencia de centros germinales y linfocitos B CD20+. Las células del sistema inmune que intervienen en la destrucción epidérmica son linfocitos T y macrófagos activados, sin embargo, las células que verdaderamente son claves en las etapas iniciales son los queratinocitos.

Se sabe que la mayor parte de las lesiones cutáneas presentan una mínima infiltración de células inflamatorias, por otro lado, el hígado se mantiene intacto o moderadamente dañado en las primeras fases de la destrucción epidérmica, por lo que es improbable que los metabolitos reactivos originados procedan del hígado, sino que más bien son derivados de los queratinocitos.

Los queratinocitos mediante determinadas enzimas transportadoras y detoxificantes, son capaces de metabolizar cierto nivel de fármacos, de hecho, está documentada la presencia constitutiva de isoenzima CYP3A del citocromo P450 e inducida del isoenzima CYP1A en la epidermis humana. Ciertas investigaciones bioquímicas sugieren un importante papel de la monooxigenasa 3 que contiene flavina, así como de otras peroxidasas aún no identificadas en la bioactivación de sulfamidas. También se sabe que estas células presentan actividad N-acetiltransferasa y que dicha actividad está reducida en el SSJ/NET (Abe, 2008).

Por otro lado, durante las fases iniciales de SSJ/NET, se produce una sobreexpresión de sistemas proapoptóticos en los queratinocitos, lo que tiene lugar en



ausencia de infiltración de células inflamatorias (Paquet y Piérard, 2010). Concretamente, destacan los sistemas proapoptóticos mediados por el TNF- $\alpha$  y el Fas receptor (CD95R)/Fas ligando (CD95L) (Abe, 2008).

En estudios realizados in vitro, se ha visto que los queratinocitos en la NET expresan varias citoquinas pro/anti-inflamatorias y receptores de citoquinas (IL-10, CD40R, TNF- $\alpha$ , CD95L, CD95R), quimioquinas y receptores de quimioquinas (CCL27, CXCR2, CXCR3), moléculas de adhesión (ICAM-1) y antígeno leucocito humano HLA-DR. Sin embargo, estas moléculas no son específicas de SSJ/NET puesto que también se observan en otros procesos cutáneos. No obstante, en los estudios realizados por Murata et al (2007) encontraron niveles séricos de Fas ligando elevados en pacientes con SSJ/NET, mientras que en muestras séricas procedentes de pacientes con EM y pacientes sanos el aumento no fue tan significativo, por lo que estos investigadores han sugerido que la detección de incrementos de Fas ligando en los estadios iniciales de SSJ y NET pueden ser utilizados para el diagnóstico de estas patologías (Roujeau et al, 2011).

Otro aspecto destacado que acontece en los queratinocitos, es la elevación de los niveles del complejo citosólico calprotectina (L1-proteína) que participa en procesos mediados por Ca<sup>++</sup>, de hecho, el incremento de Ca<sup>++</sup> en los queratinocitos tiene lugar tras la transformación metabólica del fármaco en su interior (Paquet y Piérard, 2010).

#### 1.3.7.2 Estrés oxidativo en los queratinocitos

La glutatión-S-transferasa (GST) citosólica pertenece a una familia de enzimas detoxificantes de fase II. La isoenzima GST- $\pi$  es la isoforma de GST más abundante en los queratinocitos, existiendo una sobreexpresión de los mismos en los pacientes con SSJ/NET.

La GST cataliza el proceso de conjugación de glutatión reducido (GSH) con moléculas electrofílicas, de este modo el glutatión reducido (GSH) se convierte en uno de los principales antioxidantes de metabolitos reactivos derivados de fármacos.

En los procesos de estrés oxidativo se favorece la destrucción epidérmica debido a un incremento de especies oxígeno reactivas (ROS), originados por xenobióticos electrofílicos que no pueden ser neutralizadas por glutatión. Estas ROS actúan como segundos mensajeros intracelulares, que conducen al incremento de la transcripción de



## INTRODUCCIÓN

genes para citoquinas inflamatorias: IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ . Al mismo tiempo, las ROS destruyen los enlaces ésteres de los ácidos grasos de los fosfolípidos, lo que altera la permeabilidad de las membranas celulares e inicia una cascada de señales que desembocan en un incremento del  $\text{Ca}^{++}$  esencial para el proceso apoptótico de la célula (Paquet y Piérard, 2010).

Otras situaciones en las que se ha visto bajos niveles de GSH, ocurre por ejemplo en los infectados de VIH, en los que la célula no puede contrarrestar los efectos de las ROS y se vuelve muy susceptible a sus efectos citotóxicos.

### 1.3.7.3 El complejo de histocompatibilidad mayor

El complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) tiene un papel destacado en el desarrollo de los procesos de SSJ y NET.

Existe una hipótesis conocida como la hipótesis del hapteno, según la cual antígenos específicos derivados del metabolismo de fármacos se unen covalentemente a péptidos epítomos intracelulares, dando lugar a compuestos tóxicos o neoantígenos que son reconocidos por el sistema inmune. Los niveles de estos compuestos se incrementan cuando hay una depleción de los niveles de GSH. La acumulación de estos neoantígenos alcanza los niveles más altos a los 7-14 días tras la administración del fármaco. Los compuestos formados por la unión de antígenos específicos de fármacos y epítomos intracelulares son presentados en la superficie de los queratinocitos mediante moléculas MHC de clase I, siendo reconocidos por células  $\text{CD8}^+$  que se activan seguidamente.

Otros autores hablan de la posibilidad de la unión directa no covalente de metabolitos de fármacos con moléculas MHC (Abe, 2008). Ambas hipótesis se basan en interacciones específicas que afectan a moléculas MHC de clase I, TCRs (receptor de células T) y antígenos derivados de fármacos.

### 1.3.7.4 Mecanismo de destrucción epidérmica

En el proceso de destrucción epidérmica se pueden, por tanto, distinguir 4 fases:

- ✓ Fase I de impacto inmunogénico de xenobióticos. En esta fase hay una pérdida de equilibrio entre los procesos de activación y detoxificación en los queratinocitos. Factores genéticos (acetilación lenta, hiperactividad de los sistemas peroxidasas,



- etc.) y/o adquiridos, v.g. la infección por VIH, podrían influir en esta fase inicial (Krauss, 2006).
- ✓ Fase II de apoptosis temprana. Se generan metabolitos electrofílicos que interfieren en la transferencia de electrones en las mitocondrias, con reducción en la producción de adenosina trifosfato (ATP) que limita a su vez la producción de glutatión reducido (GSH). El gradiente eléctrico a través de la membrana interna de las mitocondrias se pierde, hay una reducción parcial de  $O_2$ , se producen especies oxígeno reactivas (ROS) y se altera el metabolismo de óxido nítrico (NO). En una célula normal, en torno el 1-5% de los electrones de la cadena respiratoria mitocondrial se transfiere a moléculas de  $O_2$  dando origen al anión superóxido  $O_2^-$ . En el queratinocito del SSJ/NET, la alteración en la transferencia de electrones incrementa la producción de aniones superóxidos y ROS. Además, las especies de oxígeno reactivas (ROS) actúan como segundos mensajeros de la transcripción de los genes para TNF- $\alpha$  y Fas ligando CD95 de sistemas proapoptóticos e inducen la peroxidación de lípidos de membrana que favorece el inicio de la señal de cascadas para movilizar el  $Ca^{++}$  del retículo endoplásmico y la activación de la proteína quinasa C. La activación de las caspasas, la hipercalcemia citosólica y la producción de citoquinas proapoptóticas como TNF- $\alpha$  y Fas ligando de CD95, tiene lugar sin la presencia de células inflamatorias y es esencial para el inicio de procesos apoptóticos.
  - ✓ Fase III de apoptosis tardía en la que la citoquina proinflamatoria TNF- $\alpha$  actúa como factor autocrino/paracrino de los queratinocitos e induce en éstos la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) que favorecen la activación de linfocitos T. En esta fase se produce la infiltración de células inflamatorias en la epidermis, que en un primer momento son fundamentalmente linfocitos T CD8+ activadas, posteriormente aparecen células NK (natural killer) y macrófagos. Paralelamente, se induce la sobreexpresión de moléculas de histocompatibilidad clase I (MHC-I) en los queratinocitos, cuyos antígenos, metabolitos de fármacos, son reconocidos por los linfocitos CD8+ y NK, iniciándose el proceso de destrucción apoptótica.
  - ✓ Fase IV de necrosis. Se produce la pérdida del gradiente eléctrico de la membrana de las mitocondrias de los queratinocitos, debido a una hiperosmolaridad de la



matriz mitocondrial, esto conduce a la destrucción de la organela. La ruptura mitocondrial es un factor de alto riesgo de muerte celular, no por mecanismos apoptóticos, sino por necrosis.

En resumen, la destrucción epidérmica combina procesos apoptóticos, que predominan más en las fases iniciales, con fenómenos de necrosis que se desarrollan más tardíamente. La proporción de queratinocitos que se encuentran en fase de apoptosis temprana, apoptosis tardía y necrosis, determinan las manifestaciones clínicas e histológicas del área afectada.

La mortalidad de los pacientes con NET es mayor que la de pacientes con quemaduras de segundo grado con extensión similar, lo cual se explica porque en la NET, además de una insuficiencia cutánea aguda se producen lesiones viscerales.

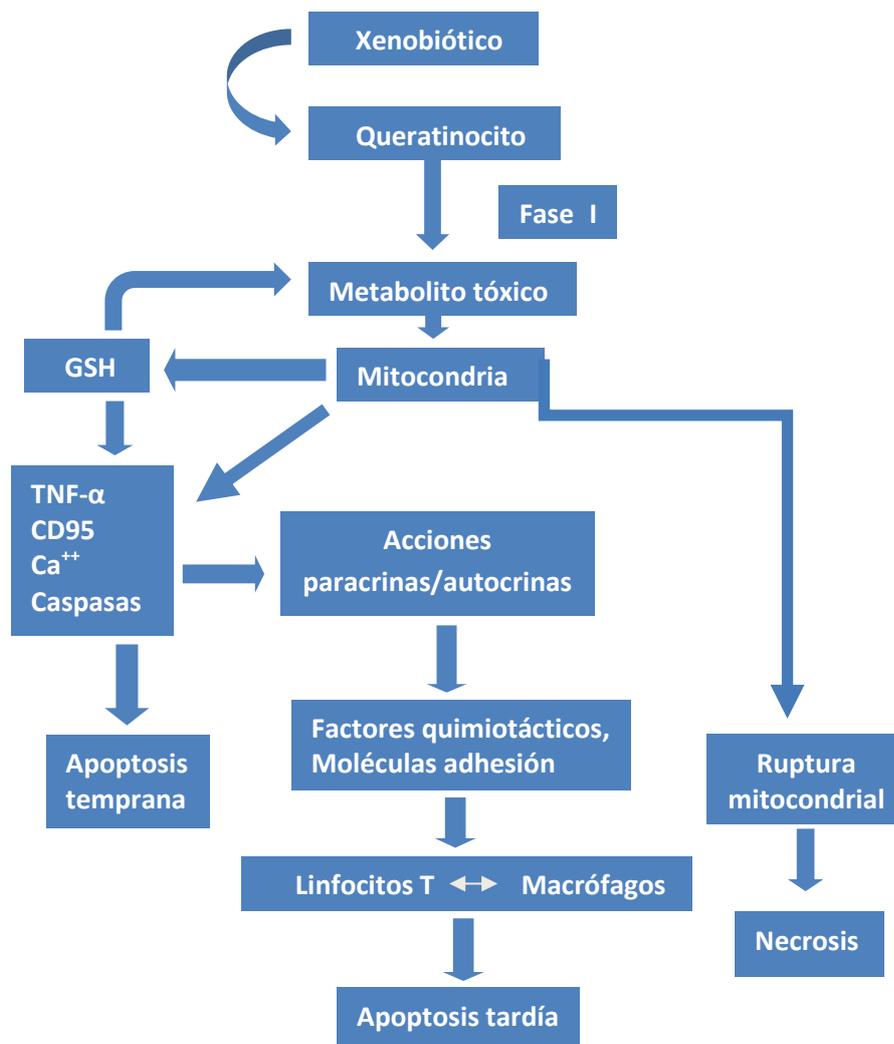


Figura 1. Esquema del posible mecanismo patofisiológico del daño epidérmico (Paquet y Piérard, 2010)



Como consecuencia de la insuficiencia cutánea, se produce la liberación de grandes cantidades de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) que producen fiebre, síntesis de reactantes de fase aguda, hipoalbuminemia, anemia y leucopenia; pero además, debido a la pérdida de la funcionalidad epidérmica, se produce la pérdida de agua (un adulto con afectación del 50% de la superficie corporal puede perder a través de la piel 2-3 litros de agua diarios), la pérdida de electrolitos y de calor, lo que favorece la colonización cutánea y posterior infección sistémica. Por otro lado, se produce un incremento en la liberación de hormonas de estrés que pueden generar resistencia a la insulina, hiperglucemia y glucosuria (García-Doval et al, 2000).

En la tráquea, bronquios y tracto gastrointestinal se ha observado un desprendimiento epitelial similar al que se produce en la piel, por un mecanismo que probablemente sea el mismo que el que produce las lesiones cutáneas.

Los mecanismos fisiopatológicos responsables del daño que se produce en el EM aún no se conocen muy bien y los estudios realizados están en relación con la infección previa por virus del herpes simple (Sanchis et al, 2010). Todo apunta a una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediado por células T que reaccionan frente a antígenos (virales, bacterianos, farmacológicos o químicos). Se desarrollaría un complejo inmune citotóxico frente a queratinocitos, provocando daños intra y subepiteliales. Hay estudios que relacionan la formación del complejo inmune citotóxico con el desarrollo de anticuerpos frente a desmoplastina I y II (Lamoreux et al, 2006).

### 1.3.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de estas patologías se basa en las manifestaciones clínicas y en el estudio histológico (Watanabe et al, 2011).

Respecto a los signos clínicos, en el SSJ/NET, las lesiones cutáneas, como ya se ha dicho, comienzan como máculas eritematosas en las que pronto aparecen necrosis y desprendimiento de la epidermis que produce ampollas flácidas y signo de Nikolsky, apareciendo daños en mucosa antes o simultáneamente a las lesiones cutáneas (Travassos et al, 2011). La principal diferencia entre SSJ y NET estriba en el grado de superficie epidérmica dañada. Las manifestaciones clínicas que pueden alertar de un EM son las



## INTRODUCCIÓN

lesiones concéntricas típicas, aunque éstas no están siempre presentes, especialmente en niños y, la coexistencia de infección de virus del herpes simple en más del 50% de los casos (Harr y French, 2010).

El estudio histopatológico e inmunohistoquímico, son necesarios para confirmar el diagnóstico y por motivos médico-legales, siendo elementos claves para establecer diferencias con otras enfermedades que producen descamación extensa, ampollas o pústulas confluentes, como el síndrome de la piel escaldada estafilocócica, la psoriasis pustulosa, la pustulosis aguda exantemática, la erupción fija medicamentosa generalizada, las toxicodermias maculopapulosas, las quemaduras de segundo grado y las lesiones ampollosas del coma (Hosaka et al, 2010).

### 1.3.9 TRATAMIENTO

#### 1.3.9.1 Tratamiento de soporte vital

El tratamiento de los enfermos con lesiones extensas debe realizarse en unidades de quemados, el traslado a estas áreas debe realizarse con cuidado para evitar más daños cutáneos, procurando no utilizar vendajes adhesivos por el daño y dolor que producen al retirarlos, manejando al paciente en las mayores condiciones de asepsia posibles, reponiendo fluidos y electrolitos, teniendo siempre especial consideración a los ojos, incluso en los individuos con compromiso cutáneo poco importante (Crosi et al, 2004). Por otro lado, la elevación de la temperatura ambiental a 30-32°C puede ayudar a reducir la pérdida de calor a través de la piel, reduce los escalofríos y da mayor confort al paciente, este efecto se puede conseguir mediante mantas térmicas, lámparas infrarrojas y otros medios (Khalili et al, 2006).

En primer lugar, ante la sospecha de SSJ/NET o EM, se debe retirar todos los medicamentos que el paciente reciba, con esta medida el pronóstico ya mejora (Kim et al, 2012). Hoy en día no existen tests de laboratorios ni otras pruebas rápidas que permitan identificar el fármaco responsable de la reacción en un periodo de tiempo breve, por lo que la determinación del agente causal se basa primeramente en criterios cronológicos (en las primeras 4 semanas desde el inicio de tratamiento hay mayor riesgo de desarrollo de SSJ/NET) y posteriormente, mediante algoritmos de causalidad se puede llegar a conocer el fármaco responsable, no obstante, a priori, se recomienda suspender todos los medicamentos del paciente. Por otro lado, una vez que el paciente se encuentre



estabilizado y recuperado se deben evitar los fármacos con una estructura química similar al fármaco causal por el riesgo de una nueva reacción, que sería en esta ocasión aún más severa que la primera (Harr y French, 2010).

La determinación de la gravedad de la enfermedad y el pronóstico es fundamental para establecer el tratamiento adecuado al paciente, para ello, se elaboró en el año 2000 una escala para cuantificar la gravedad de la patología a partir de parámetros clínicos específicos, es la denominada escala SCORTEN (Vondrateln et al, 2009) que debe ser valorada al ingreso y cada 3 días. Esta escala se resume en la tabla siguiente:

Tabla 7. Escala SCORTEN

Criterios clínicos	Puntuación
Edad > 40 años	Sí = 1, No = 0
Malignidad	Sí = 1, No = 0
Taquicardia >120/min	Sí = 1, No = 0
Desprendimiento epidérmico > 10%	Sí = 1, No = 0
Uremia > 28 mg/dL	Sí = 1, No = 0
Glucemia > 252 mg/dL	Sí = 1, No = 0
Bicarbonato < 20 mEq/L	Sí = 1, No = 0

De modo que según la puntuación obtenida en la escala SCORTEN, se obtendrá un determinado pronóstico:

- 0-1 puntos: 3,2% de probabilidad de muerte
- 2 puntos: 12,1% de probabilidad de muerte
- 3 puntos: 35,8% de probabilidad de muerte
- 4 puntos: 58,3% de probabilidad de muerte
- > 5 puntos: 90% de probabilidad de muerte

#### 1.3.9.2 Tratamiento sintomático (Harr y French, 2010)

- Reposición de líquidos. Se debe reponer el agua y electrolitos perdidos por el desprendimiento epidérmico (pérdida diaria de 2-3 litros en pacientes con una afectación del 50% de su piel); la cantidad a reponer se calcula midiendo el área despegada y despegable. La idea es mantener una diuresis de 0,5-1 mL/kg/h.



- Tratamiento antibiótico. En el paciente de SSJ/NET existe un elevado riesgo de infección que tiene como principales puntos de origen la piel y el tubo digestivo. Para evitar infecciones nosocomiales se debe manejar al paciente con técnicas de aislamiento profiláctico de contacto; siendo los antisépticos más empleados el nitrato de plata 0,5% y clorhexidina 0,05%, evitando la sulfadiazina argéntica que se emplea en las unidades de quemados ya que los derivados de sulfamidas están muy relacionados con el desarrollo de SSJ/NET. No se recomienda la profilaxis empírica con antibióticos por el riesgo de resistencias pero cuando estén indicados por la presencia de signos de infección, éstos deben cubrir los agentes etiológicos más frecuentes: *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.
- Nutrición. Se debe compensar el estado hipercatabólico del paciente, estimándose la pérdida calórica en  $1,2 \times$  superficie en  $m^2 \times$  superficie afectada. Dada la habitual disfagia de los enfermos, la nutrición será enteral además de hipercalórica e hiperproteica.
- Profilaxis antitrombótica. Se trata de pacientes que van a estar durante un tiempo inmovilizados con el consiguiente riesgo de padecer eventos trombóticos, por lo que se recomienda la administración profiláctica de heparinas de bajo peso molecular.
- Antiácidos. El empleo de antiácidos tiene por objetivo reducir el riesgo de hemorragia digestiva gástrica en pacientes con estrés catabólico.
- Cuidado ocular. Es preciso que se lleve a cabo una revisión oftalmológica al ingreso y periódicamente para evitar daños, realizándose baños oculares cada 24 horas y empleando antibióticos o antiinflamatorios tópicos cuando sea necesario.

#### 1.3.9.3 Tratamiento farmacológico

No existe un tratamiento específico para el SSJ/NET, pero dado que se postula que se trata de una reacción tipo inmunitaria, con sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y sus receptores, así como alteración de la cadena respiratoria mitocondrial, se han utilizado inmunoglobulinas, corticoides, plasmaféresis, inmunosupresores, fármacos anti TNF- $\alpha$  y N-acetilcisteína (Pereira et al, 2007 y Schneck et al, 2008 ):



➤ Inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis (> 2 g/kg)

Su empleo se basa en los resultados positivos, obtenidos *in vitro*, en la neutralización del Fas-ligando cuyos niveles se encuentran elevados en el SSJ/NET y que tiene un papel destacado en la necrosis de los queratinocitos. Sin embargo, los resultados de su aplicación en casos reales son controvertidos. En algunos estudios se muestra una reducción en las tasas de mortalidad, mientras que en otros no se observan mayores beneficios que si se aplicara únicamente los tratamientos de soporte vital. La posible variedad en los resultados podría radicar en las inmunoglobulinas utilizadas, la dosis y el periodo tiempo desde que se diagnostica el SSJ/NET hasta que se administra el fármaco (Tan y Tay, 2012).

➤ Corticoides

Los corticoides sistémicos han sido el tratamiento estándar del SSJ/NET desde principios de la década de los 90 del siglo XX, sus beneficios no han sido probados en ensayos clínicos controlados y su utilización se cuestiona cada vez más. Existen varias series de casos que muestran que la utilización sistémica de corticoides reduce la tasa de mortalidad. Sin embargo, en otras series de casos, se ha observado un incremento de la tasa mortalidad debido a infecciones, septicemia, así como un retraso en el proceso de reepitelización y un mayor tiempo de estancia hospitalaria. Además, en otros trabajos se ha asociado el uso reciente de corticoides con un riesgo de SSJ/NET de 54 veces, lo que plantea su posible papel etiológico. Contrastando los diversos resultados, se podría decir que el empleo de corticoides sistémicos debería acotarse al periodo inicial del SSJ/NET, en la fase de eritroderma, recomendándose altas dosis orales o parenterales de dexametasona, prednisona o prednisolona durante un periodo no superior a 48 horas para no incrementar las tasas de morbi-mortalidad (Zajicek et al, 2012). El inconveniente de esta recomendación es que es difícil establecer el diagnóstico de SSJ/NET en fases tempranas, justo antes de alcanzar el estado bulloso (Paquet y Piérard, 2010).

➤ Plasmaféresis

En la literatura se puede encontrar casos de SSJ/NET tratados con plasmaféresis sola o asociada a inmunoglobulinas intravenosas. La realización de plasmaféresis se fundamenta en que en teoría, mediante esta técnica, se favorece la eliminación del



fármaco dañino, sus metabolitos y los mediadores citotóxicos, sin embargo, no se han obtenido los resultados deseados. Con la plasmaféresis la reducción de los niveles de citoquinas en plasma y tejido no es tan significativa como se pudiera pensar ya que los procesos de producción y degradación de citoquinas son demasiados rápidos para que con este método se consigan unos resultados realmente efectivos. Además, no solo se lograría la eliminación de mediadores proinflamatorios sino también mediadores antiinflamatorios, lo que podría afectar negativamente al estado inmunológico del paciente. Otros inconvenientes son la necesidad de contar con una cantidad suficiente de plasma durante periodos largos de tiempo y un acceso venoso, el cual puede constituir una fuente de infección. La falta de estudios controlados suficientes acerca de la eficacia y seguridad de este proceso, así como las discrepancias sobre el mecanismo de acción han hecho abandonar este tratamiento por suponer un riesgo en pacientes gravemente enfermos (García-Doval et al, 2000).

➤ Inmunosupresores

El empleo de ciclosporina se basa en su actividad sobre los linfocitos T, en sus efectos sobre el TNF- $\alpha$  y su efecto antiapoptótico en el sistema Fas-ligando. Existen pocos casos de NET tratados con ciclosporina, estos estudios no han sido controlados y aunque los autores refieren un resultado positivo en la epidermis de los pacientes, la comparación de resultados obtenidos con ciclosporina frente a los resultados obtenidos del tratamiento único de soporte vital, muestran que la ciclosporina tiene pocos efectos sobre el infiltrado de células inflamatorias de la piel, como se ha visto en otras patologías, por lo que no se ha podido encontrar una mejora en los procesos de reepitelización, así como en las tasas de morbilidad y mortalidad con ciclosporina. También se ha utilizado ciclofosfamida por su supuesta actividad sobre los linfocitos T citotóxicos, pero tampoco se ha llegado a demostrar su eficacia clínica (Harr y French, 2010).

➤ Fármacos anti TNF- $\alpha$

El empleo de fármacos anti TNF- $\alpha$  abre una nueva vía de tratamiento del SSJ/NET, concretamente infliximab a dosis de 3-5 mg/kg. En los pocos casos en los que se ha administrado infliximab, se ha observado que la progresión del daño epidérmico se frena a las 24 horas tras la administración del fármaco, seguida de un proceso de



reepitelización a los 5 días. Resultados similares se han encontrado tras la administración en un paciente de etanercept 25 mg en los días 4 y 8 del diagnóstico. Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos debe ser aún contrastada en estudios que incluyan a más pacientes. Otro fármaco con actividad anti TNF- $\alpha$  que se ha utilizado en SSJ/NET ha sido talidomida, sin embargo, los resultados obtenidos de ensayos clínicos aleatorizados y doble ciegos, han mostrado una mayor tasa de mortalidad en el grupo tratado con talidomida, por lo que hoy día no se recurre al mismo (Abe, 2008).

➤ N-acetilcisteína.

La N-acetilcisteína es un precursor derivado de cisteína del glutatión reducido, que puede favorecer a la neutralización de especies reactivas de oxígeno, inhibir la producción de TNF- $\alpha$  e IL-1, así como bloquear la expresión de receptores de CLA. En un estudio abierto en el que se ha incluido una serie corta de pacientes, se han observado resultados beneficiosos tras la administración de altas dosis de N-acetilcisteína intravenosa; sin embargo, deben realizarse más estudios puesto que la N-acetilcisteína no solo bloquearía al fármaco dañino para el paciente sino también otros fármacos que pueden resultar beneficiosos (Fernando, 2012).

En relación al EM, la mayor parte de los casos no requieren ningún tratamiento específico, aunque se pueden utilizar antihistamínicos orales y corticoides tópicos para aliviar los síntomas cutáneos. En aquellos pacientes que presenten además infección de virus del herpes simple, el tratamiento con aciclovir ayuda a reducir el número y la duración de las lesiones cutáneas. También se ha empleado corticoides orales, prednisona a dosis de 40 a 80 mg/día durante 1-2 semanas, para los casos cutáneos más serios, sin embargo, su utilización, como ocurre con el SSJ y NET, es objeto de debate puesto que se ha visto que puede favorecer las resistencias en el virus del herpes simple, generando infecciones recurrentes que darían lugar a EM recurrente. Para los casos de EM recurrentes se ha estudiado la administración de antimaláricos (mepacrina e hidroxiclороquina), inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina) y talidomida; sin embargo, son necesarios más estudios que muestren la eficacia de estos tratamientos en el EM (Lamoreux et al, 2006).

## 1.4 FARMACOVIGILANCIA

### 1.4.1 LOS INICIOS DE LA FARMACOVIGILANCIA

La farmacología moderna se inicia en los años 30 y 40 del siglo XX con la introducción en la terapéutica de las sulfamidas y de la penicilina (Laporte y Tognoni, 1993). Entonces ya se conocían algunas reacciones adversas como la anemia aplásica o agranulocitosis asociadas a medicamentos, pero no es hasta que se producen dos desastres asociados a la administración de fármacos, cuando se producen modificaciones legislativas, primero en Estados Unidos y posteriormente en Europa, Australia y Japón.

El primer accidente grave aconteció en Estados Unidos con la comercialización de jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol como disolvente, ocasionando más de 100 muertes. El segundo hecho fue el conocido “desastre de la talidomida” de los años 60, en el que se produjo una epidemia de focomelia (unos 4.000 afectados) en hijos de madres que habían tomado talidomida durante el embarazo. Fue un pediatra alemán, el Dr. Lenz, quien en 1961 informó de que un brote de malformaciones congénitas, focomelia, podría estar relacionado con la administración de talidomida en mujeres embarazadas, como hipnótico más seguro que los barbitúricos (según los escasos estudios que se habían realizado en animales y humanos). Posteriormente, en 1962, la talidomida fue retirada del mercado. En los tiempos en los que se produjo el desastre de la talidomida, en Estados Unidos la normativa de registro de medicamentos era mucho más restrictiva que la de otros países como consecuencias de los efectos del jarabes de sulfanilamida, por eso no se llegó a comercializar en el país y éste se libró de las malformaciones registradas en otros.

Posteriormente, entre 1960 y 1969 se registraron 8 casos raros de cáncer de vagina en un hospital de Boston, el estudio de estos casos llegó a relacionar el desarrollo del cáncer con la administración de dietilestilbestrol. Posteriormente, se llegaron a registrar miles de casos de este cáncer y el uso del fármaco, así como alteraciones estructurales del cuello, vagina, útero y trompas, esterilidad, embarazo ectópico, aborto espontáneo y parto prematuro por el uso de dietilestilbestrol durante el embarazo.

Todos estos acontecimientos hicieron que se intensificaran los estudios exigibles sobre seguridad previos a la autorización de comercialización de medicamentos y que surgiera en los años 60 los primeros sistemas de farmacovigilancia. Los principales objetivos de la farmacovigilancia serían (Laporte y Tognoni, 1993):



- La detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas.
- La detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
- La identificación de factores de riesgo y posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- La estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

#### 1.4.2 EL PROGRAMA INTERNACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA OMS

La notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por los profesionales sanitarios es el sistema de detección y cuantificación de reacciones adversas más extendido internacionalmente. Este sistema está coordinado por la OMS y funciona desde 1970 tras valorar la experiencia de un programa piloto iniciado en 1968 en 10 países sobre la recogida de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos. En la actualidad, participan en el sistema más de 120 países. En cada país participante, el Ministerio de Salud o equivalente, designa un Centro Nacional de Farmacovigilancia responsable de mantener los contactos con la OMS en las cuestiones relacionadas con la seguridad de los medicamentos. La red de centros nacionales se coordina por un Centro Colaborador de la OMS para la Farmacovigilancia Internacional situado en Uppsala, Suecia (Capellà y Laporte, 1993).

La información se obtiene a través de las notificaciones recibidas en los centros nacionales. Las tarjetas de notificación son prácticamente iguales en todos los países. Los datos básicos que cada centro nacional transmite al Centro Coordinador de Uppsala son:

- Identificación del paciente (sexo, edad)
- Descripción de la reacción adversa, según una terminología consensuada por los países participantes y compilada en el Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS.
- Información sobre los medicamentos administrados: dosis, pauta de administración, fechas de inicio y final de la toma e indicación.
- Datos básicos: información sobre reexposición, desenlace de la reacción, complicaciones y comentarios.



### 1.4.3 EL DESARROLLO DE LA NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE REACCIONES ADVERSAS EN ESPAÑA

El primer paso dado en materia de farmacovigilancia en España es del año 1973, cuando se publica, sin éxito, una Orden del Ministerio de la Gobernación en la que se establecía la obligación de los laboratorios farmacéuticos y de los médicos prescriptores de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacobiología (el centro nacional de control técnico de los medicamentos) (Madurga et al, 2010).

Hasta principios de 1982, las actividades de farmacovigilancia en España se habían limitado a dos programas que habían sido organizados por la División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona: el programa de vigilancia intensiva de pacientes ingresados en un hospital pediátrico, en el que se aplicó la metodología del Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) y el programa de seguimiento longitudinal de más de 600 pacientes ambulatorios tratados con anticoagulantes orales. En mayo de 1982 el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social financió un proyecto de investigación para la marcha de un sistema de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos en Cataluña. En 1983, la División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona fue nombrada centro representante español en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (Madurga et al, 1998).

Desde 1984, se incorporan sucesivamente los centros de farmacovigilancia de las comunidades autónomas (CAFV). En 1985 la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo se hizo cargo del desarrollo del programa de farmacovigilancia. En 1990 se incorpora el centro coordinador (CC), entonces en el Instituto de Salud Carlos III, que puso en marcha en 1991 una nueva base de datos, FEDRA® (Farmacovigilancia Española Datos Reacciones Adversas), en la que se reunió toda la información acumulada desde 1982 (12.187 notificaciones de sospechas de reacciones adversas) (Palop y Adín, 1992).

En la actualidad, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios actúa como centro coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano y está regulado por el RD 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.



#### 1.4.4 EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

##### a) Situación actual

Uno de los mayores logros del Servicio Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) ha sido ubicar un centro de farmacovigilancia en cada una de las Comunidades Autónomas (CC.AA.), lo que aumenta la proximidad de los profesionales sanitarios, facilitando las relaciones laborales, en el marco de las cuales se produce en muchas ocasiones la notificación de reacciones adversas, y el intercambio de información sobre la seguridad de los medicamentos y otros aspectos de la terapéutica farmacológica (Manso, 2010).

En España el SEFV-H se inició en un hospital universitario, y los primeros Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (Cataluña, Cantabria, Navarra y Castilla y León) surgieron vinculados a hospitales y universidades. Con la creación de nuevos centros y el paso del tiempo, la ubicación de los centros de farmacovigilancia se ha hecho muy heterogénea, localizándose unos centros en consejerías de salud, otros en gerencias de atención primaria, hospitales y facultades de medicina. Las causas de esta heterogénea ubicación de los centros de farmacovigilancia son muy diversas, pero sin duda presenta algunas ventajas. Dado que el trabajo del SEFV-H debe ser, por definición, coordinado, la integración de los puntos de vista y los modos de hacer de centros de farmacovigilancia con profesionales sanitarios que trabajan en entornos administrativos, asistenciales, docentes e investigadores, permite obtener una visión de farmacovigilancia muy enriquecedora. Sin embargo, la parte negativa de esta pluralidad en las características de los centros de farmacovigilancia radica en la dificultad para poner en marcha mejoras coordinadas en sus actividades (Manso, 2010).

En los debates acerca de los problemas y debilidades del SEFV-H que se realizan en su Comité Técnico, destaca el tema de la inestabilidad laboral de los técnicos que trabajan en los centros de farmacovigilancia, y la falta de un programa de formación específico y obligado. Actualmente los técnicos del SEFV-H son médicos y farmacéuticos, contratados por Consejerías de Salud o centros de farmacovigilancia, sin requerir necesariamente una formación previa en materia de farmacovigilancia (Manso, 2010).

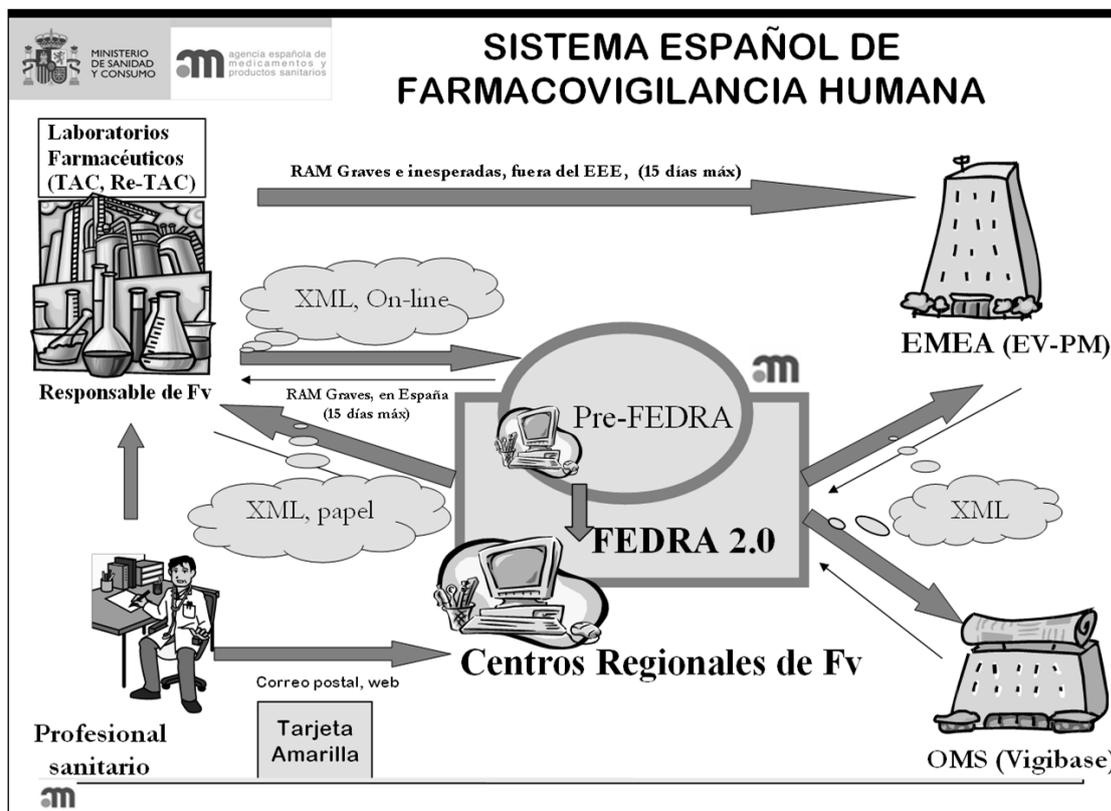


Figura 2. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano SEFV-H (Madurga et al, 2010)

La inestabilidad del SEFV-H no afecta solo a los técnicos, afecta y de manera importante a la ubicación de los centros de farmacovigilancia. Evolucionamos hacia una progresiva disminución de los centros de farmacovigilancia ubicados en hospitales y universidades, lo cual aporta una serie de ventajas como una mayor facilidad en el diseño de un “modelo de centro de farmacovigilancia”, a través de las CC.AA., localizado en las Consejerías de Salud, por otro lado, hay que tener en cuenta que el mayor número de trabajos de investigación en materia de farmacovigilancia se realiza en los centros ubicados en hospitales y universidades, por lo que su desaparición conlleva el riesgo de disminución de estudios sobre seguridad de medicamentos siendo, por tanto, necesario analizar bien la conveniencia de que estas localizaciones desaparezcan.

#### b) Señales detectadas en el SEFV-H

El objetivo principal del SEFV-H es identificar de forma precoz posibles riesgos asociados con el uso de medicamentos, de acuerdo a ello, el fin primordial del trabajo realizado por los centros es conseguir proporcionar de forma continuada la mejor



información posible sobre la seguridad de los medicamentos, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas. Como fruto de estas actividades desarrolladas por el SEFV-H, se han desarrollado un gran número de medidas reguladoras que han sido adoptadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Adoptar medidas adecuadas en materia de seguridad de medicamentos, por parte de las autoridades sanitarias, exige la aplicación de métodos de toma de decisiones que permitan minimizar aspectos subjetivos y llegar a conclusiones basándose en apreciaciones científicas objetivas, olvidándose de consideraciones sociales, económicas y políticas. En este sentido, una de las soluciones que han encontrado los países con mejores políticas científicas y administrativas ha sido la creación de comisiones de expertos que asesoran y permiten a los políticos la adopción de patrones y la toma de decisiones fundamentadas, así nació el Comité Técnico del SEFV-H como un grupo de trabajo, de debate y de discusión científica de las señales generadas en el SEFV-H, donde se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospecha de reacciones adversas (Aguirre et al, 2010).

c) Profesionales sanitarios y pacientes.

Desde el origen de los programas de notificación espontánea de sospecha de reacciones adversas a medicamentos, quedó claro que la farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes implicados en su utilización, siendo el profesional sanitario el eslabón fundamental de la cadena de farmacovigilancia. En la actividad notificadora de los profesionales sanitarios se cimentan las actividades realizadas por todos los agentes implicados en el SEFV-H (Salgueiro et al, 2010).

Cuando un profesional sanitario comunica un problema de salud que sospecha puede haber sido causado por un medicamento, inicia el proceso que permitirá, en muchos casos, la identificación, la cuantificación, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados al uso de medicamentos una vez que éstos han sido comercializados.



Tabla 8. Reacciones adversas detectadas por el SEFV-H que han generado medidas reguladoras en el período 2000-2008 (Aguirre et al, 2010)

<b>Medicamento</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Medida reguladora</b>
Prepidil gel® (prostaglandina E 2)	Coagulación intravascular diseminada	Modificación ficha técnica
Remicade® (infiximab)	Infección tuberculosa	Modificación ficha técnica (Advertencias)
Lipobay®, Liposterol®, Vaslip®, Zenas Micro® (cerivastatina)	Rabdomiolisis	Retirada
Sevrium® (tetrabamato)	Hepatotoxicidad y toxicidad cutánea	Retirada
Dutonin® Rulivan® (nefazodona)	Hepatotoxicidad	Retirada
Ethyol® (amifostina)	Reacciones dermatológicas	Modificación ficha técnica
Exolise®, extracto etanólico de camelia sinensis (té verde)	Hepatoxicidad	Retirada
Enema Casen®, Fosfoevac®, Fosfosoda®, Foslainco® (laxantes con alto contenido en fosfatos)	Hiperfosfatemia	Modificación ficha técnica
Inzitan®, Neurodavor plus® (corticosteroides con vitaminas del grupo B para administración parenteral)	Necrosis avascular de cabeza de fémur	Modificación de las condiciones de autorización
Agreal® (veraliprida)	Reacciones psiquiátricas y neurológicas	Retirada
Mio-relax®, Relaxibys® (carisoprodol)	Abuso y dependencia	Modificación ficha técnica
Protelos®, Osseor® (ranelato de estroncio)	Hipersensibilidad (síndrome DRESS)	Modificación ficha técnica
Productos Herbalife®	Hepatotoxicidad	Información a los profesionales
Acomplia® (rimonabant)	Reacciones psiquiátricas	Retirada

Todo profesional sanitario puede y debe, de acuerdo a lo establecido en el RD 1344/2007, notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Tradicionalmente se ha considerado la publicación en alguna revista médica como una forma de notificación. Sin embargo, hay que recordar la obligación y la importancia de informar de forma prioritaria al centro de farmacovigilancia correspondiente. La publicación en revistas biomédicas no es incompatible con la comunicación mediante la tarjeta amarilla, y de hecho la notificación previa a los sistemas de farmacovigilancia debería ser un requisito para la publicación (Salgueiro et al, 2010).

La interacción entre el centro de farmacovigilancia y el profesional sanitario es un proceso bidireccional que inicialmente comenzó con la divulgación del programa de notificación espontánea. Este contacto es fundamental y es de esperar que contribuya a aumentar la motivación y la participación de los profesionales sanitarios en las tareas de farmacovigilancia, sobre todo con el envío de casos individuales de sospechas de



reacciones adversas mediante la tarjeta amarilla, las cuales son recogidas y evaluadas por los centros de farmacovigilancia y esta evaluación conlleva, a veces, la necesidad de un nuevo contacto con el profesional sanitario.

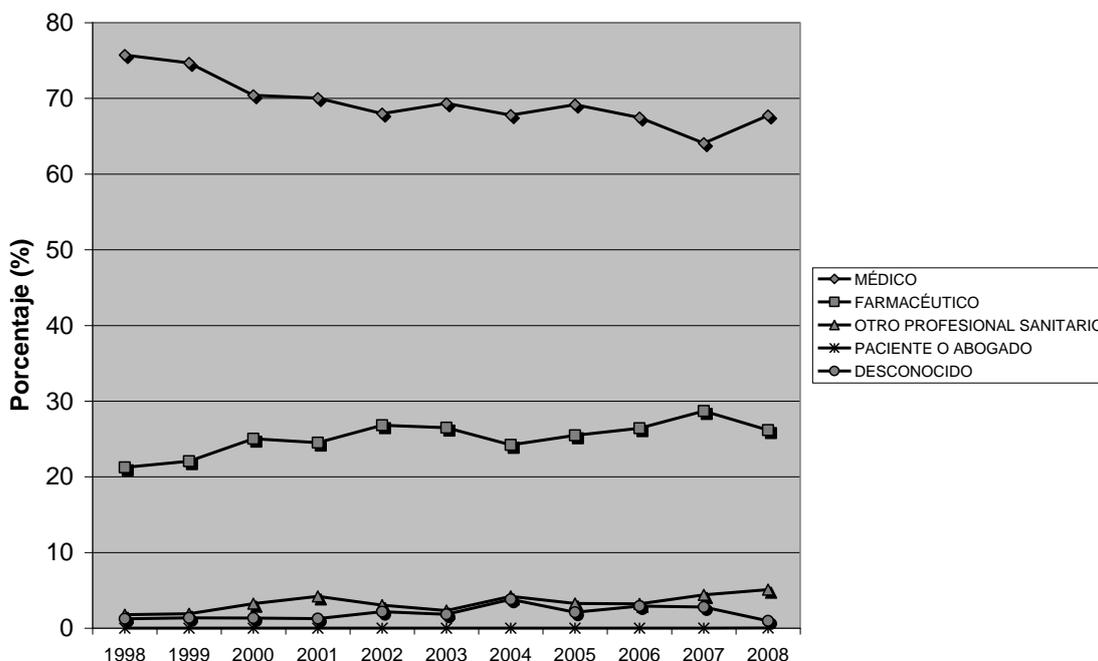


Figura 3. Evolución de las notificaciones de reacciones adversas cargadas en FEDRA en relación al “notificador” (Madurga et al, 2010)

Resulta de gran importancia la información de retorno desde los centros de farmacovigilancia, que actúan de este modo, como informadores en materia de seguridad de medicamento bien a partir de consultas sobre materia de seguridad o mediante estudios o revisiones sobre seguridad, que hacen llegar al profesional sanitario a través de boletines, sesiones informativas u otros medios de divulgación.

En algunos países de nuestro entorno, se han puesto en marcha programas de notificación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos por parte de los pacientes, complementando los sistemas de notificación por los profesionales sanitarios, aunque existen diversas opiniones a favor y en contra de este sistema, en España, recientemente se ha creado un programa por el que los pacientes pueden notificar sospechas de reacciones adversas.

En los años transcurridos desde los inicios de la notificación en España, principalmente mediante la notificación con tarjeta amarilla, se han generado numerosas



señales de problemas de seguridad. En estos últimos años, se ha visto que a menudo los efectos indeseados han sido más causados por prescripciones poco meditadas y nada individualizadas, más que por las características de determinados fármacos, siendo, por tanto, necesario evaluar los patrones de consumo. Si la farmacovigilancia no examina la manera cómo se utilizan los medicamentos en la práctica clínica, difícilmente podrá proteger a los usuarios de medicamentos (Laporte, 2010).

Las autoridades reguladoras, dependientes de los ministerios de salud, se han ido convirtiendo en agencias, cuyo objetivo primordial es más regular el mercado que regular el uso de medicamentos y promover su uso razonado y razonable. Desde las agencias difunden información sobre los medicamentos que aprueban y regulan, confundiendo la autorización de comercialización con la financiación por el correspondiente sistema nacional de salud y la promoción del uso razonado. En ocasiones, pretenden incluso recomendar que no se usen medicamentos que ellas mismas aprueban. Esto es difícilmente comprensible para los prescriptores y otros profesionales (Laporte, 2010).

Una gran parte de la patología iatrogénica es evitable. La prevención, identificación y cuantificación del riesgo de reacciones adversas es sobre todo responsabilidad del sistema de salud, porque es en el sistema de salud donde se prescriben y usan los medicamentos, donde ejercen sus efectos beneficiosos y adversos, y donde se informan y se forman los prescriptores y otros profesionales responsables de su utilización. Cuando las decisiones de farmacovigilancia se limitan a una interacción entre regulador y prescriptor, desligada del sistema de salud y de sus profesionales y pacientes, se tiende más a examinar la salud de los medicamentos que la de los que los toman (Laporte, 2010).

En el futuro la farmacovigilancia debe orientarse no sólo a recoger información, sino que debe prevenir, formar, invitar a la investigación, tomar una orientación más individualizada para cada paciente y para cada prescriptor (Laporte, 2010).

## 2. Justificación y objetivos





Las reacciones cutáneas están entre las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes. La OMS estima que el 3% de los pacientes ingresados desarrollan una reacción adversa cutánea, siendo el 0,1-0,3% de ellas, graves (Valleyrie-Allanore et al, 2007). Aunque la incidencia de las reacciones cutáneas graves es baja, presentan una elevada tasa de mortalidad y morbilidad y, además, están relacionadas con la administración de una gran variedad de fármacos.

NET, SSJ y EM se encuentran entre las reacciones cutáneas más graves que pueden ser inducidos por la administración de medicamentos. La mayoría de estas reacciones constituyen emergencias médicas, siendo fundamental un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado para salvaguardar la vida del paciente y reducir, en la medida de lo posible, las secuelas de estos procesos (Valleyrie-Allanore et al, 2007).

La NET es una de las emergencias médicas dermatológicas más drásticas que existen. Se caracteriza por la destrucción de una amplia superficie cutánea y mucosa. Afecta a sujetos de cualquier edad, raza y sexo, estimándose una incidencia en la población occidental de 2-3 casos por 1.000.000 de habitantes, con una tasa de mortalidad del 25-30% debido principalmente a alteraciones metabólicas secundarias, septicemia y pérdida de la integridad epidérmica (García-Doval et al, 2000).

En 1993 Bastuji-Garin et al ante la necesidad de diferenciar las reacciones cutáneas severas con diferente pronóstico, clasificaron las reacciones adversas cutáneas severas diferenciando: EM, SSJ y NET. De acuerdo a esta clasificación clínica, actualmente aceptada, el SSJ y la NET son considerados como variantes de una misma reacción que se diferencian entre sí por la severidad y extensión del daño epidérmico. El EM, se presenta, por tanto, como una entidad patológica distinta, con manifestaciones clínicas, etiología y patogenia diferentes.

El EM es una erupción aguda autolimitada de la piel y mucosas caracterizadas por la típica lesión con anillos concéntricos, cuyo origen etiológico es principalmente la infección por el virus del herpes simple (más de la mitad de los casos de EM), aunque también se ha observado su relación con la administración de fármacos como AINEs, fenitoina, barbitúricos, penicilinas y sulfamidas (Lamoreux et al, 2007).

El SSJ y la NET se inician con la aparición brusca de lesiones eritematosas, dolorosas que se van extendiendo desde la cara y tronco hacia zonas acras, con posterior necrosis y desprendimiento cutáneo y mucoso (García-Doval, et al 2000). En el SSJ, con una tasa de mortalidad del 1-5%, el desprendimiento epidérmico es inferior al 10% de la superficie corporal, mientras que en la NET es superior al 30%, los casos intermedios con desprendimiento del 10-30% se denominan síndrome de superposición de SSJ/NET.

El principal origen etiológico del SSJ y NET es la exposición a fármacos combinado con otros factores de riesgo, principalmente, de índole genético. Existen más de 100 principios activos relacionados con estas reacciones, si bien los más frecuentemente descritos son: derivados sulfamidas, antiepilépticos, AINEs, antimaláricos, derivados de penicilinas y cefalosporinas, alopurinol y terbinafina (Shegal y Srivastava, 2005). Se han publicado diversos estudios internacionales como el estudio SCAR (Roujeau et al, 1995) y el EuroSCAR (Mockenhaupt et al, 2008) que evalúan la relación entre éstos medicamentos y el desarrollo de SSJ y NET.

Además de los medicamentos más comúnmente implicados, podrían estar relacionados con el desarrollo de éstas reacciones cutáneas graves, medicamentos de reciente comercialización. El conocimiento de la potencial asociación de estos nuevos medicamentos con el desarrollo de reacciones adversas cutáneas graves es indispensable para alertar a los prescriptores del riesgo, favorecer a un diagnóstico rápido y mejorar el pronóstico. Hay que recordar que el tratamiento de estas patologías se basa en el tratamiento sintomático de los pacientes en unidades de quemados y, en la retirada de todos los fármacos que el paciente recibe. Actualmente no existen pruebas de laboratorio que permitan identificar el fármaco responsable de la reacción en un periodo de tiempo breve, por lo que en un primer momento, se recomienda suspender todos los medicamentos del paciente y posteriormente, mediante algoritmos de causalidad se puede llegar a deducir el fármaco responsable. Además, una vez que el paciente se encuentre estabilizado y recuperado se deben evitar los fármacos con una estructura química similar al fármaco causal por el riesgo de una nueva reacción potencialmente más severa que la primera (Harr y French, 2010).

En España el principal sistema de recogida de información sobre reacciones adversas asociadas a medicamentos es el Programa de Notificación Espontánea. La



información recogida por este programa, está basada en sospechas sólidas, emitidas por profesionales sanitarios y la industria farmacéutica, de la relación causa- efecto entre uno o varios fármacos y uno o varios síntomas que constituyen la supuesta reacción adversa. Los centros de farmacovigilancia codifican, evalúan y registran estas sospechas de reacciones adversas en FEDRA<sup>®</sup> (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), la base de datos del SEFV-H (Sistema Español de Farmacovigilancia Medicamentos de Uso Humano).

Por todo ello, nos planteamos la conveniencia de analizar los medicamentos más frecuentemente implicados en el desarrollo de EM, SSJ y NET en España, así como las características comunes presentes en los diferentes casos basándonos en los datos de notificación espontáneas recogidos en FEDRA<sup>®</sup>. También nos planteamos la necesidad de llevar a cabo comparaciones de los resultados obtenidos a partir del SEFV-H con los datos obtenidos de otros estudios internacionales, así como evaluar la asociación entre la administración de nuevos medicamentos y el desarrollo de estas reacciones, en especial, para aquellos fármacos en los que se desconocía esta posibilidad y quizás, generar nuevas señales de alerta. Todo ello permitirá no sólo un mejor cuidado de los pacientes, sino también adoptar las medidas de prevención oportunas, lo cual tiene importancia por tratarse de reacciones adversas que en algunos casos son potencialmente mortales.

Por tanto, el objetivo principal de este estudio fue estudiar la asociación entre algunas reacciones cutáneas (EM, SSJ y NET) y la utilización de medicamentos concretos, a partir de los datos de Notificación Espontánea registrados en la base de datos FEDRA del SEFV-H bajo la hipótesis de que el aumento del conocimiento de estas reacciones adversas y de los medicamentos implicados, mejorará su prevención y control médico. Para ello se especificaron los siguientes objetivos:

- 1- Analizar los grupos farmacológicos y principios activos implicados con más frecuencia en el desarrollo de NET, SSJ y EM.
- 2- Analizar la desproporcionalidad de las notificaciones para cada uno de los principios activos implicados, con el fin de valorar el riesgo asociado a los principios activos e identificar posibles nuevas señales en farmacovigilancia.

- 3- Estudiar las características generales (edad, sexo, desenlace, conocimiento previo y gravedad) de las sospechas de EM, SSJ y NET, notificadas de forma espontánea al SEFV-H.
- 4- Comparar para cada grupo farmacológico y principio activo más destacados, las características generales de los casos notificados así como los periodos de latencia y recuperación y la duración de los tratamientos sospechosos de inducir las reacciones adversas analizadas

### 3. Material y métodos





### 3.1 DESCARGA DE NOTIFICACIONES

Se analizaron los casos de sospechas de EM, SSJ y NET asociados a fármacos en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia para medicamentos de uso humano, FEDRA<sup>®</sup> versión 2.0 (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas). Los criterios de búsqueda fueron los siguientes:

- 3.1.1 Intervalo de tiempo: desde el 01/01/1980 hasta el 30/09/2009. Este periodo abarca todas las reacciones recogidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano (SEFV-H) desde sus orígenes hasta el fin del periodo de estudio que se decidió fuera el 30/09/2009.
- 3.1.2 Tipo de notificación: se estudiaron todas las notificaciones espontáneas por tarjeta amarilla procedentes de profesionales sanitarios y las notificaciones procedentes de la industria farmacéutica.

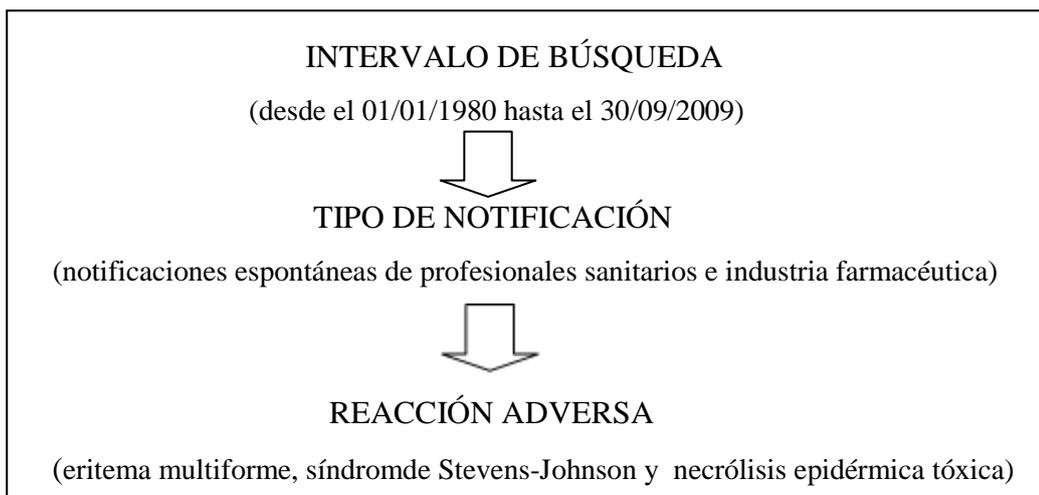


Figura 4. Criterios de búsqueda para la selección de notificaciones

- 3.1.3 Código de reacción adversa notificada: se acotó la búsqueda de reacciones adversas, mediante el nivel de agrupación PT (preferred term) de MedDRA, a EM, SSJ y NET. La base FEDRA<sup>®</sup> recoge, para facilitar y unificar los criterios de notificación, diferentes diccionarios, entre los que se sitúa MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities) que emplea una terminología médica internacional, clínicamente validada para ser utilizada por autoridades reguladoras y compañías farmacéuticas en la entrada, recuperación, evaluación y presentación de los datos sobre los medicamentos; MedDRA



## MATERIAL Y MÉTODOS

(Bousquet et al, 2005) recoge más de 60.000 términos referidos a enfermedades, diagnósticos y reacciones adversas, signos y síntomas, pruebas de laboratorio y su resultado cualitativo, procedimientos médicos y quirúrgicos e historia clínica, social y familiar; no incluye nombres de fármacos ni resultados cuantitativos de pruebas. Los términos de MedDRA están agrupados jerárquicamente en 5 niveles, en la base estarían los términos de bajo nivel o sinónimos (LLT: lowest level term), le seguirían los términos preferentes (PT: preferred term), los términos de alto nivel (HLT: high level terms), los términos agrupados de alto nivel (HLGT: high level group terms) y por último el órgano o sistema correspondiente (SOC: system organ classes).

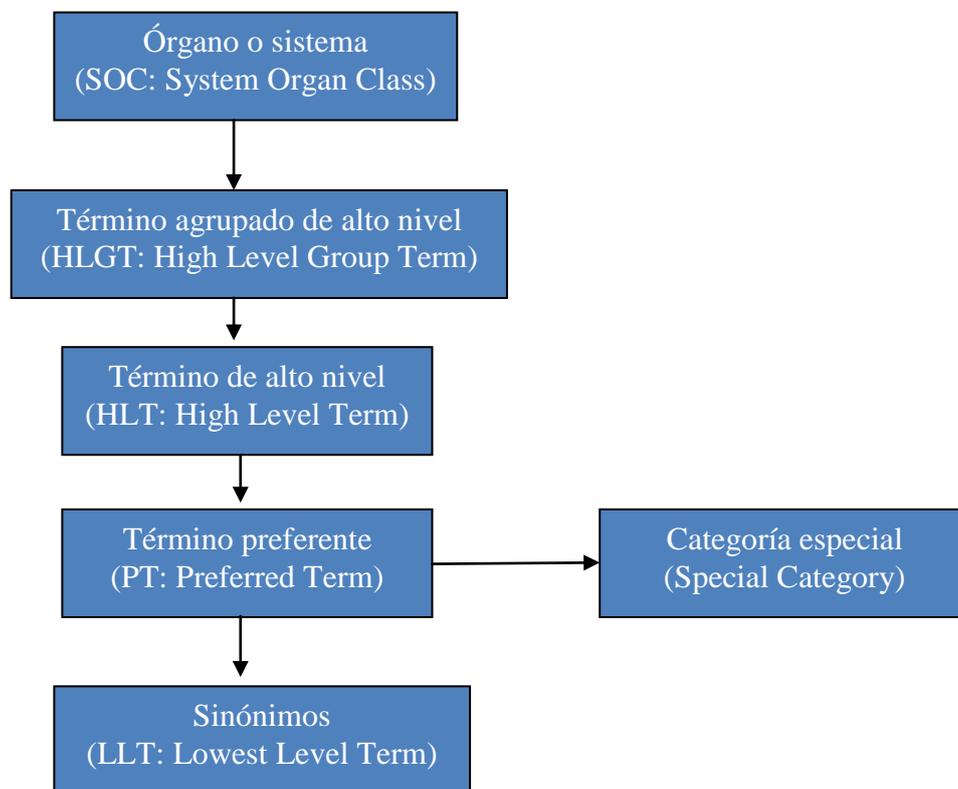


Figura 5. Clasificación de términos MedDRA (Bousquet et al, 2005)

Además de la relación jerárquica entre los diferentes términos, existen relaciones de equivalencia, estas relaciones se agrupan en el mismo término de preferencia. También existen las denominadas relaciones asociativas, para las que hay una categoría de búsqueda especial (special search category) que permite agrupar términos que no son equivalentes ni tienen relaciones jerárquicas, pero que pueden ser parte de un



mismo cuadro clínico, lo que resulta muy útil para realizar estudios de problemas clínicos y generar señales en farmacovigilancia.

### 3.2 MANEJO DE LOS DATOS

Previamente al análisis de las notificaciones, se prepararon los datos obtenidos de la consulta de FEDRA<sup>®</sup>. De acuerdo con:

- 3.2.1 Código de clasificación de medicamentos: el sistema de clasificación de medicamentos que rige actualmente en España es la clasificación ATC (Anatómica-Terapéutica-Clínica). Esta clasificación entró en vigor en el año 2003 mediante el Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, que adapta la clasificación anatómica de los medicamentos al sistema de clasificación ATC; anteriormente a esta fecha, era la clasificación anatómico-terapéutica, con su código correspondiente, la que regía en España. En los datos obtenidos de FEDRA<sup>®</sup>, hubo que modificar todos los códigos anteriores a 2003 y cambiarlos por el código ATC actual, además, en los medicamentos registrados en FEDRA<sup>®</sup> sin código se tuvo que completar el dato. La clasificación ATC codifica a las sustancias farmacéuticas y medicamentos en 5 niveles según el sistema u órgano efector, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química (Saladrigas, 2004). En la tabla 9 se encuentra resumido el sistema de clasificación ATC:



Tabla 9. Clasificación ATC de medicamentos.

Nivel	ATC	Descripción
<b>1 o anatómico: órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco</b>	A	Sistema digestivo y metabolismo
	B	Sangre y órganos hematopoyéticos
	C	Sistema cardiovascular
	D	Dermatología
	G	Aparato genitourinario y hormonas sexuales
	H	Preparados hormonales sistémicos, excluidos hormonas sexuales
	J	Antiinfecciosos en general para uso sistémico
	L	Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores
	M	Aparato locomotor
	N	Sistema nervioso
	P	Antiparasitarios, insecticidas y repelentes
	R	Aparato respiratorio
	S	Órgano de los sentidos
V	Varios	
<b>2: subgrupo terapéutico</b>	2 cifras	
<b>3: subgrupo terapéutico</b>	1 letra	
<b>4: subgrupo químico</b>	1 letra	
<b>5: principio activo o asociación medicamentosa</b>	2 cifras	

Por ejemplo, todos los preparados a base de metformina sola reciben el código A10B A02:

Tabla 10. Código ATC de la metformina

Nivel	ATC	Descripción	
<b>1</b>	A	Sistema digestivo y metabolismo	Grupo anatómico principal
<b>2</b>	A10	Fármacos usados en diabetes	Subgrupo terapéutico
<b>3</b>	A10B	Fármacos hipoglucemiantes orales	Subgrupo farmacológico
<b>4</b>	A10B A	Biguanidas	Subgrupo químico
<b>5</b>	A10B A02	Metformina	Nombre de la sustancia farmacéutica

3.2.2 Nivel de sospecha: en FEDRA<sup>®</sup> según la imputabilidad atribuida a cada fármaco, se pueden encontrar distintos niveles de sospecha: 1 (fármaco sospechoso de haber producido la reacción adversa), 2 (fármaco no sospechoso de haber producido la reacción adversa) y 3 (fármaco sospechoso por interacción). Para nuestro estudio se seleccionó a los fármacos con un nivel de sospecha 1 y 3.



- 3.2.3 Combinaciones de fármacos: para aquellas especialidades farmacéuticas que en su composición se incluya más de 1 principio activo (v.g. amoxicilina + ácido clavulánico), seleccionamos, para facilitar el estudio, el fármaco más frecuente, indicando en los análisis posteriores, si el fármaco analizado procede de una combinación de principios activos o no.
- 3.2.4 Duplicidad de fármacos: en ocasiones, en FEDRA<sup>®</sup>, en una misma notificación se registra la sospecha a un mismo principio activo dos veces, ello se debe principalmente a que erróneamente se incluyen dos especialidades farmacéuticas diferentes con igual principio activo. En estos casos, se decidió simplificar a un único registro de acuerdo con los criterios del SEFV-H.
- 3.2.5 Fármacos con más de un código ATC: la clasificación ATC de medicamentos, permite que un mismo fármaco con distintas indicaciones terapéuticas, sea considerado como principios activos diferentes según la indicación, con códigos ATC distintos; también se permite, que un principio activo combinado con otros en una sola especialidad farmacéutica, pueda tener un código ATC diferente al que tiene cuando está sin combinar. De este modo, nos podemos encontrar un mismo fármaco con diferentes códigos ATC; para facilitar el análisis de datos, se decidió, que aquellos fármacos con 2 ó más códigos ATC diferentes y, que a continuación se citan, se redujera a un solo código, concretamente al código más frecuente:
- 3.2.5.1 Ácido acetilsalicílico: lo encontramos en el subgrupo B01 (antiagregante plaquetario), en el subgrupo N02 (analgésicos) y en el subgrupo R05 (productos combinados para el resfriado). Se unificó en el subgrupo N02.
  - 3.2.5.2 Budesonida: lo encontramos en el subgrupo A07 (corticosteroides de acción local), en el subgrupo R01 (preparado nasal de corticosteroides) y en el subgrupo R03 (antiasmáticos: glucocorticoides). Se unificó en el subgrupo R03.
  - 3.2.5.3 Fenitoina: lo encontramos en el subgrupo C01 (antiarrítmicos) y en el subgrupo N03 (antiepilépticos), según se haya empleado como antiarrítmico o antiepiléptico. Se decidió que toda la fenitoina se unificara en el subgrupo N03 puesto que en éste es más frecuente la asociación con el desarrollo de EM, SSJ y NET que con el subgrupo C01.

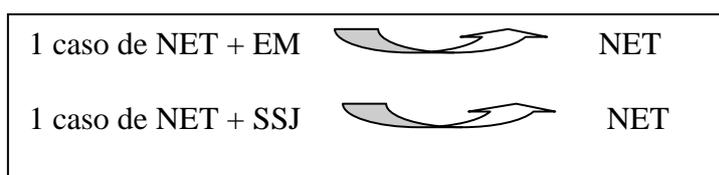


3.2.5.4 Metamizol: lo encontramos en el subgrupo A03 (asociaciones de antiespasmódicos con otros fármacos) y en el subgrupo N02 (analgésicos), según se haya notificado como combinación de butilescopolamina + metamizol o como especialidad monofármaco de metamizol. Se decidió que todo el metamizol se unificara en el subgrupo N02 puesto que es más frecuente su asociación con el desarrollo de EM, SSJ y NET que el subgrupo A03.

3.2.5.5 Paracetamol: lo encontramos en el subgrupo N02 (analgésicos) y R05 (productos combinados para el resfriado). Se unificó en el subgrupo N02 de mayor frecuencia.

3.2.5.6 Trimetoprim-sulfametoxazol: lo encontramos en el subgrupo J01 (antibióticos) y en el subgrupo R05 (expectorantes y/o mucolíticos con antiinfecciosos). Se unificó en el subgrupo J01.

3.2.6 Reacciones cutáneas: en las notificaciones con dos reacciones cutáneas graves registradas simultáneamente, se seleccionó la reacción cutánea más grave, que siempre fue la necrólisis epidérmica tóxica. Además de la reacción cutánea grave, es posible que se registren otras alteraciones como prurito, exantema, edema, hepatitis o elevación de enzimas hepáticas, todas ellas fueron consideradas como signos y síntomas de la reacción cutánea principal (EM, SSJ o NET).



### 3.3 ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES

Una vez preparados los datos de las notificaciones obtenidas, se pudo llevar a cabo el estudio de las siguientes frecuencias:

- Total de notificaciones de EM, SSJ y NET
- Grupos anatómicos y subgrupos terapéuticos, de acuerdo a la clasificación ATC, de los fármacos sospechosos.
- Frecuencia de los fármacos sospechosos asociados a EM, SSJ y NET.



Se seleccionaron los grupos anatómicos (1<sup>er</sup> nivel en la clasificación ATC) con una frecuencia >100 y, dentro de éstos, los grupos terapéuticos (2<sup>o</sup> nivel de la clasificación ATC) con frecuencia >50, para realizar un estudio detallado de los datos recogidos en FEDRA<sup>®</sup>. El estudio se centró:

3.3.1 En los fármacos que conforman cada grupo terapéutico:

3.3.1.1 Frecuencia

3.3.1.2 Distribución en EM, SSJ y NET

3.3.1.3 Año de comercialización

3.3.1.4 Familia química

3.3.1.5 Conocimiento previo que relacione su administración con el desarrollo de EM, SSJ o NET, mediante consulta de ficha técnica, la base de datos de Micromedex<sup>®</sup> 2.0, Meyler's Side Effects of Drugs (2006) y Martindale The Complete Drug Reference (2005).

3.3.1.6 Odds Ratio (OR) de notificación con un intervalo de confianza del 95%.

3.3.1.7 Razón entre proporciones de notificación (PRR) con un intervalo de confianza del 95%.

3.3.1.8 La ji-cuadrado.

3.3.2 En las características de los casos del grupo terapéutico:

3.3.2.1 Número de casos de EM, SSJ y NET.

3.3.2.2 Edad y sexo de los pacientes. Según la edad de los pacientes nos encontramos 5 grupos de población: lactantes (28 días-23 meses), niños (2-11 años), adolescentes (12-17 años), adultos (18-65 años) y ancianos (> 65 años).

3.3.2.3 Indicación terapéutica.

3.3.2.4 Periodo de latencia de la reacción: intervalo de tiempo transcurrido, en días, desde el comienzo de tratamiento con el fármaco sospechoso hasta la aparición de los primeros síntomas de la reacción adversa (registrado como fecha inicio de la reacción adversa).

3.3.2.5 Periodo de recuperación: intervalo de tiempo transcurrido, en días, desde que se suspendió el fármaco sospechoso hasta desaparición de la reacción adversa (registrado como fecha final de la reacción adversa).



3.3.2.6 Desenlace de la reacción: recuperado, no recuperado, mortal, desconocido, en recuperación y recuperado con secuelas.

3.3.2.7 Número de fármacos sospechosos por caso.

3.3.3 En las características de los casos según cada fármaco de frecuencia  $\geq 3$  del grupo terapéutico estudiado:

3.3.3.1 Mismas características que el apartado anterior más:

3.3.3.2 Frecuencia de otros fármacos sospechosos concomitantes al fármaco individual que se estudia.

3.3.3.3 Dosis diaria en mg del fármaco analizado.

Además de los grupos anatómicos (1<sup>er</sup> nivel de la clasificación ATC) con frecuencia  $>100$ , se estudió en detalle el grupo L por ser el grupo con mayor número de fármacos novedosos, entre los que están los medicamentos biológicos introducidos en el mercado durante la última década (anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión).

### 3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El manejo de datos y el análisis estadístico se realizó con la ayuda de la hoja de cálculo de Microsoft Excel<sup>®</sup> y el programa informático estadísticos IBM SPSS Statistic<sup>®</sup> versión 19.0.

En el estudio de las variables continuas: edad, periodo de latencia, periodo de recuperación, número de fármacos sospechosos y dosis diaria, se calculó la media y SEM (error estándar de la media). Para frecuencias de EM, SSJ y NET  $\geq 6$ , se compararon las variables continuas de EM frente a SSJ+NET y las variables de SSJ frente a NET, estas comparaciones se realizaron mediante el cálculo de la t de Student.

En el estudio de las variables categóricas: sexo, indicación terapéutica, desenlace y otros fármacos sospechosos, se calculó la frecuencia y porcentaje. Para frecuencias de EM, SSJ y NET  $\geq 6$ , se compararon las variables categóricas de EM frente a SSJ+NET y las variables de SSJ frente a NET, estas comparaciones se llevaron a cabo mediante el cálculo de la U de Mann-Whitney.

El cálculo de la *odds ratio* (OR) permite conocer la asociación entre una reacción adversa y la exposición a un factor de riesgo (en nuestro caso la exposición a un fármaco



sospechoso determinado), para ello, se construyó una tabla de contingencia 2x2 y se accedió, para el cálculo de las OR e intervalos de confianza del 95%, al programa informático SISA, de acceso libre en Internet a través de la página web: <http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/twooby2.htm>. Para los valores de OR (IC95%) mayores de 1 se considera que hay una relación de riesgo entre la exposición al fármaco y el desarrollo de la reacción adversa, los valores mayores a 2 se consideran clínicamente relevantes.

A)

$$OR = \left(\frac{a}{b}\right) \times \left(\frac{c}{d}\right) = \frac{ad}{bc}$$

$$IC95\% OR = OR_e \pm z \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

B)

$$PRR = \left(\frac{a}{c}\right) \times \left(\frac{a+b}{c+d}\right) = \frac{ax+d}{cx+b}$$

$$IC95\% PRR = PRR_e \pm z \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{(a+b)} + \frac{1}{c} + \frac{1}{(c+d)}}$$

C)

	Casos	Controles
F	a	b
F'	c	d

F: expuestos al fármaco  
F': no expuestos al fármaco

Figura 6. Análisis estadístico: A) OR e IC, B) PRR e IC y C) tabla de contingencia 2x2

La razón entre proporciones de notificación (PRR) permite conocer la proporción de notificaciones del fármaco en cuestión que contienen la reacción de interés y la proporción de notificaciones del resto de fármacos que contienen dicha reacción. Si el PRR es 1, significa que la proporción de notificaciones que contienen la reacción de interés es independiente de que contenga o no el fármaco en cuestión, si es mayor de 1, se considera que la proporción de notificaciones que contienen la asociación de interés es mayor de lo esperado con respecto a las notificaciones que contienen la reacción con otros fármacos. Para el cálculo de las PRR e intervalos de confianza del 95%, se empleó



el programa informático SISA, a través de la página web: <http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/twooby2.htm>.

La ji-cuadrado ( $\chi^2$ ) compara lo esperado frente a lo observado con el fin de estudiar la asociación entre el medicamento y la reacción, para su cálculo, se empleó el programa informático SISA, accesible en Internet a través de la página web: <http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/twooby2.htm>.

$$\chi^2 = \sum [(| \text{observada-teoría} | - 0,5)^2 \div \text{teoría}]$$

Figura 7. Fórmula para el cálculo de la ji-cuadrado

Uno de los criterios más utilizados en farmacovigilancia para la generación de señales es que el PRR sea mayor a 2, la ji-cuadrado sea mayor a 4 y haya como mínimo 3 notificaciones con el fármaco y la reacción de interés (Ibáñez et al, 2010).

## 4. Resultados





#### 4.1 REACCIONES CUTÁNEAS NOTIFICADAS

Se encontraron un total de 901 notificaciones para los criterios de búsqueda aplicados. Tras la recodificación de los datos, se observó que el total de reacciones cutáneas graves (EM + SSJ + NET) asociadas a las notificaciones era de 899, que se distribuyó de la siguiente manera:

- ✓ EM: 377 casos (42%)
- ✓ SSJ: 257 casos (28,5%)
- ✓ NET: 265 casos (29,5%)

De los 899 casos encontrados, 471 se desarrollaron en mujeres y 421 en hombres:

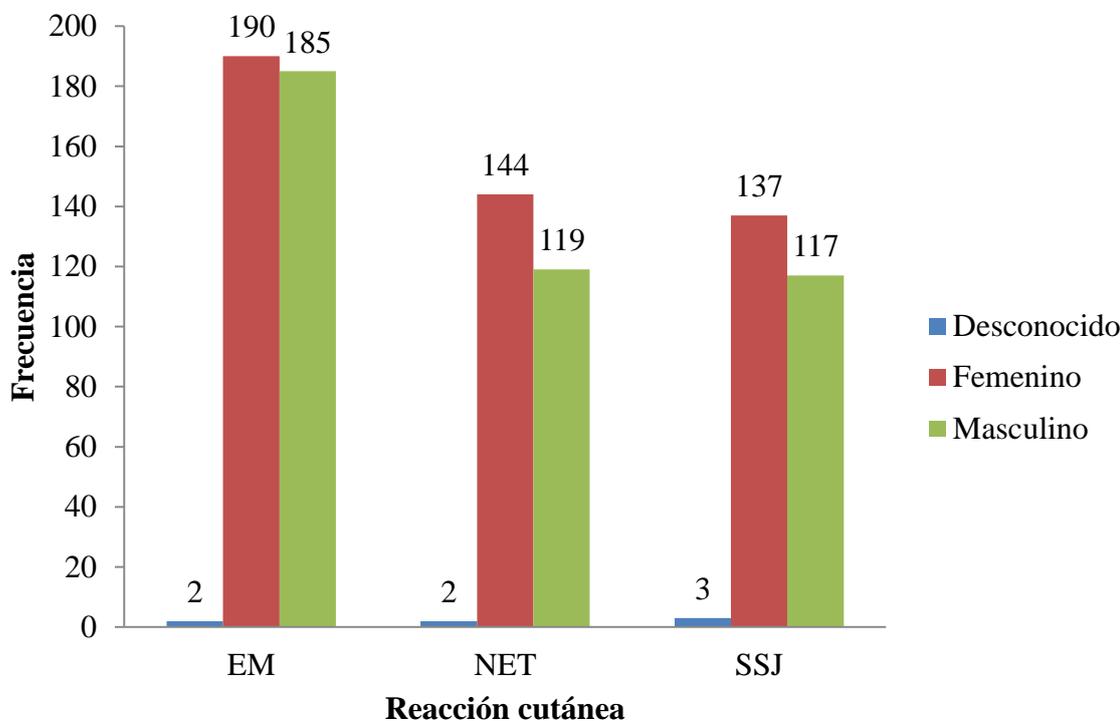


Figura 7. Distribución según sexo y reacción cutánea

La mayoría de las reacciones afectó a personas adultas, con una mediana de 49 años (oscilación entre 0 y 95 años) en EM, 41 años (oscilación entre 0 y 89 años) en SSJ y 55 años (oscilación entre 0 y 93 años) en NET (figura 8):

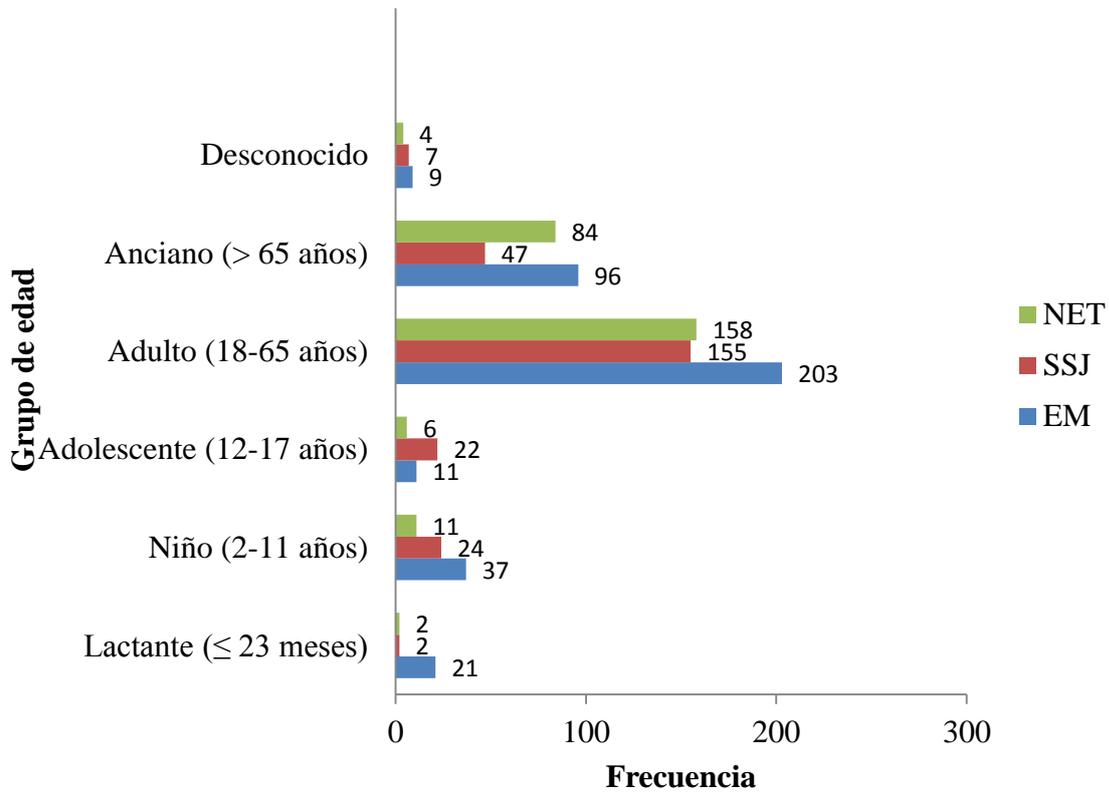


Figura8. Distribución de los casos según la edad y reacción cutánea

Todos estos casos tuvieron como principal desenlace la recuperación.

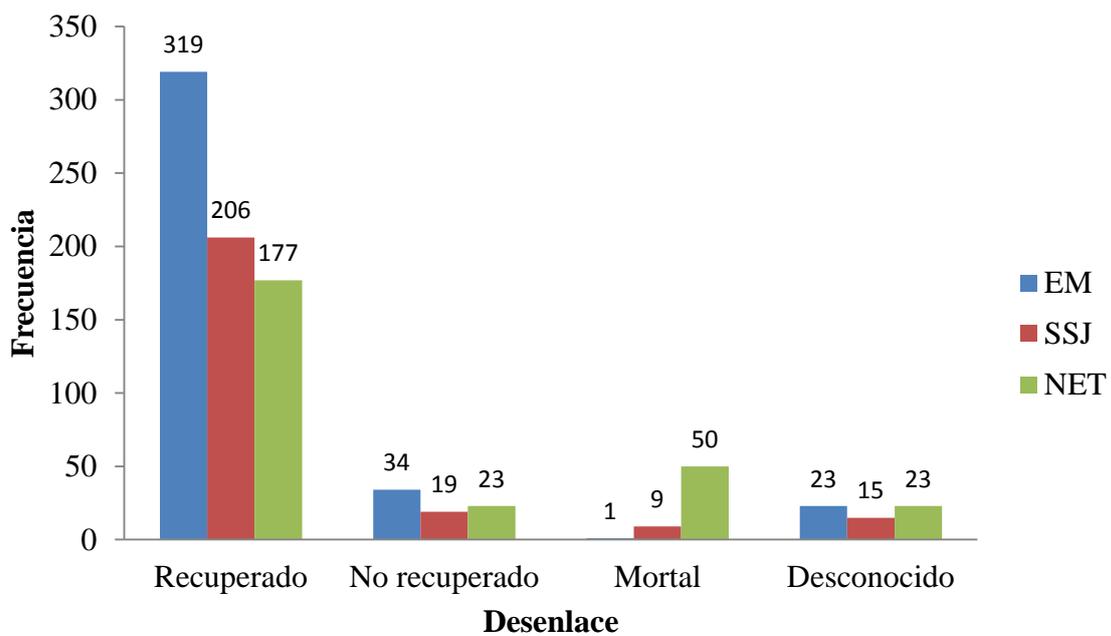


Figura 9. Distribución de los casos el desenlace y reacción cutánea



### 4.2 FÁRMACOS ASOCIADOS: DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS ANATÓMICOS

Se encontraron un total de 15 grupos anatómicos (1<sup>er</sup> nivel de la clasificación ATC) asociados a las reacciones de EM, SSJ o NET, cuyas frecuencias de aparición se distribuyeron tal y como se muestra en la siguiente gráfica (fig.10):

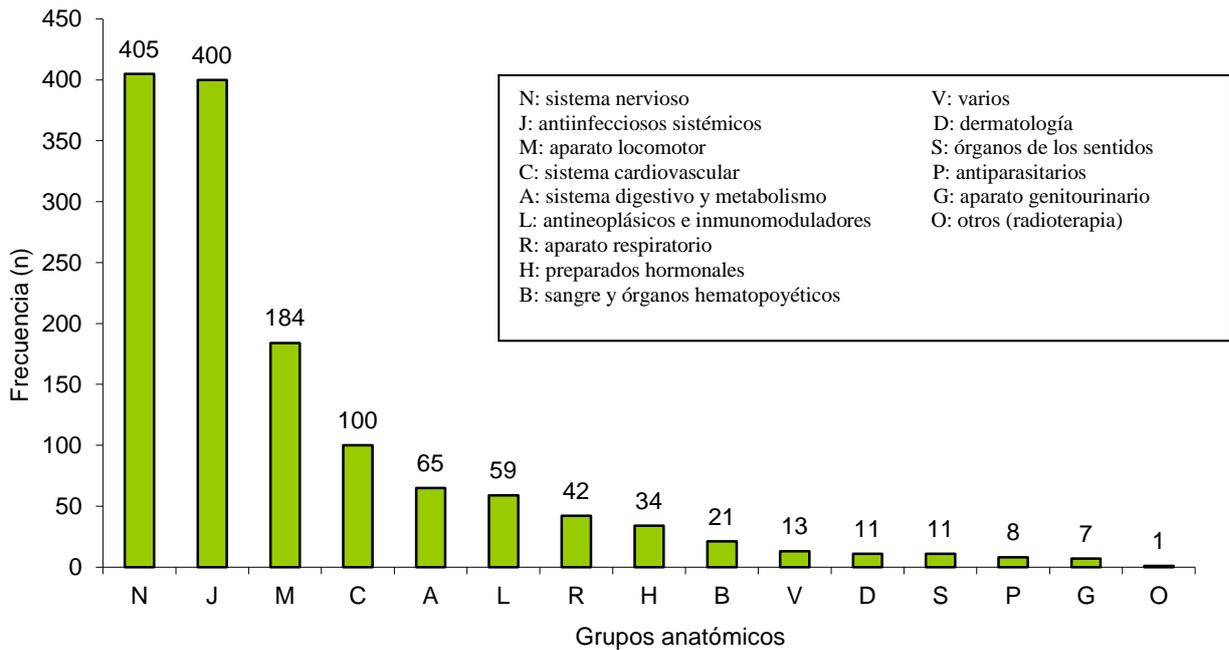


Figura 10. Distribución por grupos anatómicos de los fármacos asociados a las reacciones adversas analizadas

Los 3 grupos anatómico más frecuentes fueron N (n=405; 29,8%), J (n=400; 29,4%) y M (n=184; 13,5%).

La distribución de los diferentes grupos anatómicos según su aparición en EM, SSJ y NET mostró que el grupo más frecuente en EM fue el J, en SSJ fue N y en NET fue nuevamente el grupo N el más frecuente (fig.11):

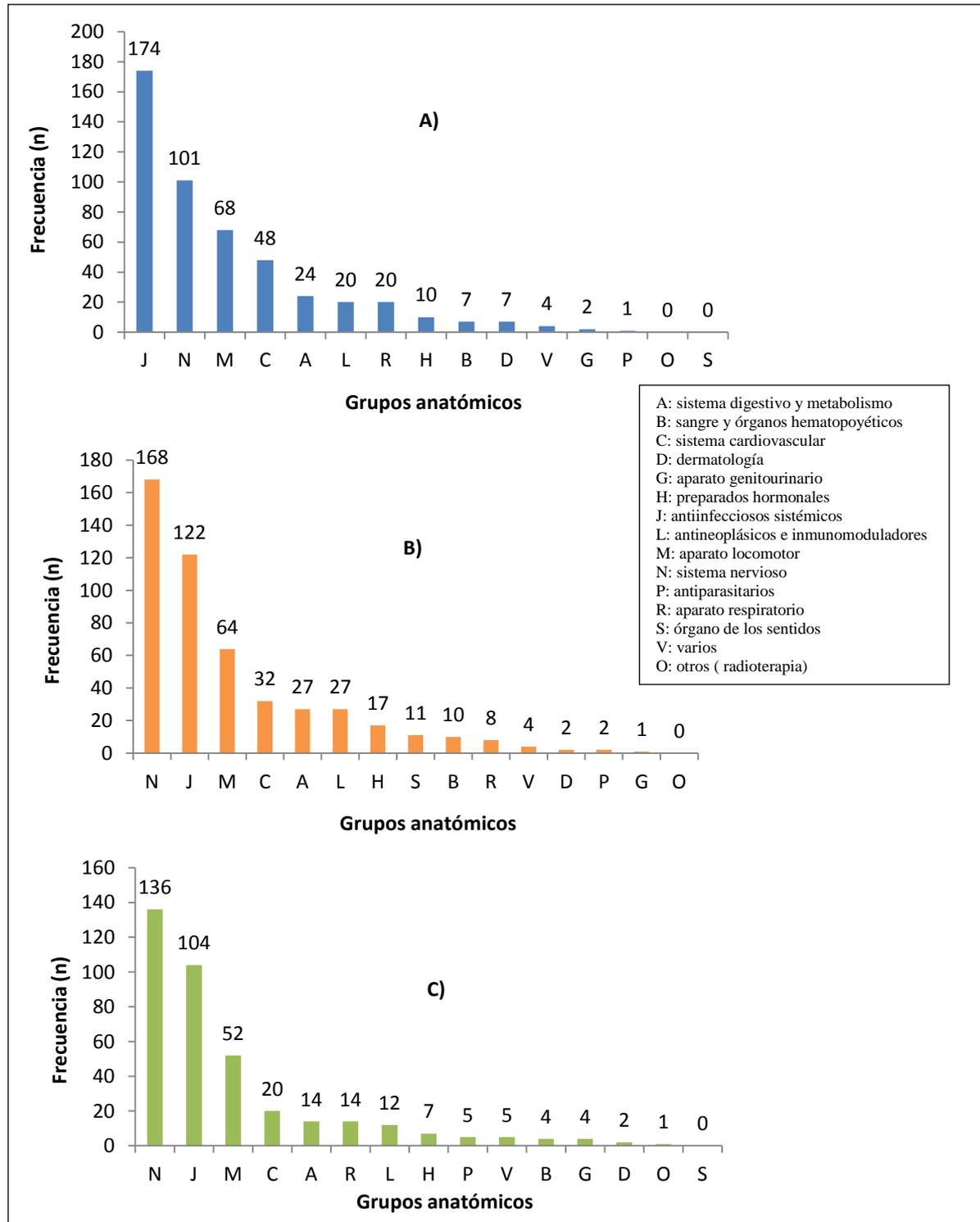


Figura 11. Grupos anatómicos implicados en el desarrollo de los casos de A) EM, B) SSJ y C) NET

#### 4.3 FRECUENCIA DE SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS

El total de subgrupos terapéuticos asociados a las reacciones de EM, SSJ y NET fue 70, de los cuales los más frecuentes fueron los subgrupos J01 (n=303; 22,3%), N03



(n=232; 17%) y M01 (n=114; 8,4%) pertenecientes a los 3 grupos anatómicos más frecuentes implicados (tabla 11):

Tabla 11. Distribución por grupos anatómicos y subgrupos terapéuticos de los fármacos implicados en las reacciones adversas analizadas

Grupo anatómico (1 <sup>er</sup> nivel)		Subgrupo terapéutico (2 <sup>o</sup> nivel)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	
N	Sistema Nervioso	N03	antiepilépticos	232	17
		N02	analgésicos	89	6,5
		N05	psicolépticos	34	2,5
		N06	psicoanalépticos	24	1,8
		N07	otros fármacos SN	22	1,6
		N04	antiparkinsonianos	6	0,3
		<b>Total</b>		<b>405</b>	<b>29,8</b>
J	Antiinfecciosos sistémicos	J01	antibacterianos	303	22,3
		J05	antivirales	45	3,3
		J07	vacunas	35	2,6
		J02	antimicóticos	11	0,8
		J04	antimicobacterianos	6	0,4
<b>Total</b>		<b>399</b>	<b>29,3</b>		
M	Aparato locomotor	M01	antiinflamatorios	114	8,4
		M04	antigotosos	47	3,5
		M03	miorrelajantes	15	1,1
		M05	fármacos enf. óseas	4	0,3
		M02	analgésicos tópicos	3	0,2
		M09	otros fármacos	1	0,1
<b>Total</b>		<b>185</b>	<b>13,6</b>		
C	Sistema cardiovascular	C03	diuréticos	24	1,8
		C08	antagonistas calcio	24	1,8
		C09	renina-angiotensina	20	1,5
		C10	modificadores lípidos	13	1,0
		C01	terapia cardiaca	6	0,4
		C07	β- bloqueantes	5	0,4
		C05	vasoprotectores	4	0,3
		C04	vasodilatadores	3	0,2
		C02	antiadrenérgicos	1	0,1
		<b>Total</b>		<b>100</b>	<b>7,5</b>
A	Sistema digestivo y metabolismo	A02	fármacos antiacidez	38	2,8
		A07	antidiarreicos	9	0,7
		A10	antidiabéticos	6	0,4
		A11	vitaminas	3	0,2
		A03	alteración funcional	2	0,1
		A12	suplemento mineral	2	0,1
		A01	estomatólogos	1	0,1
		A04	antieméticos	1	0,1
		A06	laxantes	1	0,1
		A09	digestivos	1	0,1
A13	Tónicos	1	0,1		
<b>Total</b>		<b>65</b>	<b>4,8</b>		
L	Terapia Antineoplásica e inmunomoduladores	L01	citostáticos	34	2,5
		L04	inmunosupresores	14	1,0
		L03	inmunoestimulantes	7	0,5
		L02	terapia hormonal	4	0,3
<b>Total</b>		<b>59</b>	<b>4,3</b>		



Tabla 11 (continuación). Distribución por grupos anatómicos y subgrupos terapéuticos de los fármacos implicados en las reacciones adversas analizadas

Grupo anatómico (1 <sup>er</sup> nivel)		Subgrupo terapéutico (2 <sup>o</sup> nivel)		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<b>R</b>	<b>Aparato respiratorio</b>	R05	tos y resfriados	25	1,8
		R03	antiobstrucción pulmonar	10	0,7
		R02	preparados faríngeos	5	0,4
		R06	antihistamínicos sistémicos	2	0,1
		<b>Total</b>		<b>42</b>	<b>3</b>
<b>H</b>	<b>Preparados hormonales sistémicos</b>	H02	corticoides sistémicos	29	2,1
		H03	terapia tiroidea	3	0,2
		H01	hipotalámicos/hipofisarios	1	0,1
		H04	hormonas pancreáticas	1	0,1
		<b>Total</b>		<b>34</b>	<b>2,5</b>
<b>B</b>	<b>Sangre y Órganos hematopoyéticos</b>	B01	antitrombóticos	13	1,0
		B03	antianémicos	5	0,4
		B05	sustitutos plasma y sueros	2	0,1
		B02	antihemorrágicos	1	0,1
		<b>Total</b>		<b>21</b>	<b>1,6</b>
<b>V</b>	<b>Varios</b>	V03	otros productos terapéuticos	9	0,7
		V08	medios de contraste	2	0,1
		V04	agentes para diagnóstico	1	0,1
		V09	radiofármacos de diagnóstico	1	0,1
		<b>Total</b>		<b>13</b>	<b>1,0</b>
<b>D</b>	<b>Dermatología</b>	D01	antifúngicos sistémicos	4	0,3
		D05	tratamientos heridas/ úlceras	2	0,1
		D02	emolientes y protectores	1	0,1
		D06	antibióticos dermatológicos	1	0,1
		D08	antipsépticos y desinfectantes	1	0,1
		D10	antiacneicos	1	0,1
		D11	otros preparados	1	0,1
		<b>Total</b>		<b>11</b>	<b>0,8</b>
<b>S</b>	<b>Sentidos</b>	S01	oftalmológicos	<b>11</b>	<b>0,8</b>
<b>P</b>	<b>Antiparasitarios</b>	P01	antiprotozoarios	8	0,6
<b>G</b>	<b>Aparato genitourinario</b>	G03	hormonas sexuales	4	0,3
		G01	antiinfecciosos ginecológicos	2	0,1
		G04	preparados urológicos	1	0,1
		<b>Total</b>		<b>7</b>	<b>0,5</b>
<b>O</b>	<b>“Otros”</b>	OTR	radioterapia	<b>1</b>	<b>0,1</b>
<b>TOTAL</b>				<b>1361</b>	<b>100</b>

#### 4.4 FÁRMACOS IMPLICADOS

Se encontraron 379 fármacos asociados a las notificaciones de EM, SSJ o NET con una frecuencia total de aparición de 1361. Los fármacos más frecuentes fueron fenitoina (n=82; 6%), amoxicilina (n=68; 5%) y lamotrigina (n=64; 4,7%), el primer y tercer fármaco más frecuentes pertenecen al grupo anatómico L y el segundo fármaco en frecuencia, al grupo J (tabla 12).



Para los datos de fármacos como las vacunas (grupo anatómico J; subgrupo terapéutico J07) o productos combinados para el resfriado (grupo anatómico R; subgrupo terapéutico R05) para los que hay diversas marcas comerciales, se consideró cada marca comercial como un fármaco diferente.

Tabla 12. Frecuencia de fármacos notificados

Fármacos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
FENITOINA	82	6,0	6,0
AMOXICILINA	68	5,0	11,0
LAMOTRIGINA	64	4,7	15,7
COTRIMOXAZOL	60	4,4	20,1
ALOPURINOL	45	3,3	23,4
CARBAMAZEPINA	41	3,0	26,5
METAMIZOL	34	2,5	28,9
PARACETAMOL	31	2,3	31,2
IBUPROFENO	29	2,1	33,4
PIROXICAM	27	2,0	35,3
OMEPRAZOL	21	1,5	36,9
VALPROATO	21	1,5	38,4
NEVIRAPINA	19	1,4	39,8
CIPROFLOXACINO	17	1,2	41,1
DICLOFENACO	15	1,1	42,2
VANCOMICINA	14	1,0	43,3
LEVOFLOXACINO	13	1,0	44,2
TETRAZEPAM	13	1,0	45,2
ACETILSALICILICO ACIDO	12	,9	46,1
DEXAMETASONA	12	,9	47,0
DILTIAZEM	12	,9	47,8
RANITIDINA	12	,9	48,7
BUPROPION	11	,8	49,5
CLARITROMICINA	11	,8	50,3
DEFLAZACORT	11	,8	51,1
FENOBARBITAL	11	,8	51,9
FÁRMACOS CON FRECUENCIA $\leq$ 10: 352 fármacos	676	48,1	
<b>TOTAL</b>	<b>1361</b>		<b>100%</b>

La distribución de los fármacos notificados en función del grupo anatómico, subgrupo terapéutico y la reacción cutánea grave asociada se reflejan en las tablas



siguientes (tablas 13 - 16) en las que se muestran los resultados obtenidos para los grupos N, J, M y L que fueron los estudiados en detalle en este trabajo.

### Grupo N:

Destacaron por su mayor frecuencia los subgrupos N02 y N03; los fármacos más frecuentes en cada grupo fueron metamizol y fenitoina respectivamente.

Tabla 13. Distribución de fármacos por subgrupos terapéuticos del grupo N

Grupo anatómico	Subgrupo terapéutico	Fármaco	EM	NET	SSJ	TOTAL
N	Subgrupo: N02 (analgésicos)	ACETILSALICILICO ACIDO	3	2	7	12
		CLONIXINO	1	0	0	1
		FENTANILO	0	1	2	3
		METAMIZOL	7	23	4	34
		PARACETAMOL	12	10	9	31
		PIRAZINOBUTAZONA	0	2	0	2
		PROPIFENAZONA	2	0	1	3
		SUMATRIPTAN	0	1	0	1
		TRAMADOL	0	2	0	2
	Subgrupo: N03 (antiepilépticos)	CARBAMAZEPINA	11	16	14	41
		FELBAMATO	1	0	0	1
		FENITOINA	11	43	28	82
		FENOBARBITAL	1	8	2	11
		GABAPENTINA	2	0	1	3
		LAMOTRIGINA	7	20	37	64
		LEVETIRACETAM	0	1	1	2
		OXCARBAZEPINA	1	2	1	4
		PREGABALINA	1	0	0	1
		PRIMIDONA	0	0	1	1
Subgrupo: N04 (antintiparkinsoniano)	TOPIRAMATO	1	0	0	1	
	VALPROATO	3	8	10	21	
	BIPERIDENO	0	1	0	1	
	BROMOCRIPTINA	1	0	0	1	
	LEVODOPA	0	1	0	1	
		TRIHEXIFENIDILO	0	0	1	1



Tabla 13 (continuación). Distribución de fármacos por subgrupos terapéuticos del grupo N

Grupo anatómico	Subgrupo terapéutico	Fármaco	EM	NET	SSJ	TOTAL		
N	Subgrupo: N05 (psicolépticos)	ALPRAZOLAM	0	1	1	2		
		BROMAZEPAM	1	0	0	1		
		BROTIZOLAM	0	0	1	1		
		CLOBAZAM	0	1	1	2		
		CLORAZEPATO	0	1	0	1		
		DIAZEPAM	0	2	0	2		
		HALOPERIDOL	0	3	0	3		
		HIDROXIZINA	1	1	0	2		
		KETAZOLAM	2	0	0	2		
		LEVOMEPRMAZINA	0	1	1	2		
		LORAZEPAM	1	3	2	6		
		QUETIAPINA	0	1	0	1		
		SULPIRIDA	0	3	1	4		
		TETRABAMATO	1	0	0	1		
		TIAPRIDA	1	0	0	1		
		TIORIDAZINA	0	0	1	1		
		TRIAZOLAM	0	1	0	1		
		ZOLPIDEM	0	0	1	1		
		Subgrupo: N06 (psicoanalépticos)		AMITRIPTILINA	3	1	0	4
				CITALOPRAM	0	1	0	1
DULOXETINA	0			0	1	1		
FLUOXETINA	0			0	1	1		
FLUPENTIXOL	0			1	0	1		
FLUVOXAMINA	1			0	0	1		
GINKGO BILOBA EXTO	0			1	0	1		
IMIPRAMINA	1			0	0	1		
MAPROTILINA	1			0	0	1		
MOCLOBEMIDA	0			1	0	1		
PAROXETINA	1			0	0	1		
PIRACETAM	0			1	0	1		
REBOXETINA	1			0	0	1		
SERTRALINA	1			1	1	3		
TACRINA	1			0	0	1		
TRAZODONA	1			0	1	2		
VENLAFAXINA	2			0	0	2		
Subgrupo: N07 (otros productos para el SNC)		BETAHISTINA	0	0	1	1		
		BUPROPION	9	0	2	11		
		CARBIMIDA	3	1	1	5		
		CINARIZINA	2	0	0	2		
		DISULFIRAM	1	1	0	2		
		NALTREXONA	1	0	0	1		

Grupo J:

Destacaron por su mayor frecuencia los subgrupos J01 y J05; los fármacos más frecuentes en cada grupo fueron amoxicilina y nevirapina respectivamente.

Tabla 14. Distribución de fármacos por subgrupos terapéuticos del grupo J

Grupo anatómico	Subgrupo terapéutico	Fármaco	EM	NET	SSJ	TOTAL
J	Subgrupo: J01 (antibióticos sistémicos)	ACETILESPIRAMICINA	2	0	0	2
		AMIKACINA	1	1	0	2
		AMOXICILINA	33	18	17	68
		AMPICILINA	0	0	1	1
		AZITROMICINA	4	1	1	6
		AZLOCILINA	0	2	0	2
		AZTREONAM	1	0	0	1
		BENCILPENICILINA	0	1	0	1
		CEFACLOR	8	1	1	10
		CEFALEXINA	1	0	0	1
		CEFAZOLINA	1	0	0	1
		CEFDITOREN O	1	0	0	1
		CEFEPIMA	0	1	0	1
		CEFIXIMA	1	1	2	4
		CEFONICIDA	5	1	0	6
		CEFOTAXIMA	1	1	0	2
		CEFPZOILO	1	0	0	1
		CEFTAZIDIMA	1	4	0	5
		CEFTIBUTENO	0	4	1	5
		CEFTRIAXONA	1	1	0	2
		CEFUROXIMA	2	4	0	6
		CIPROFLOXACINO	7	8	2	17
		CLARITROMICINA	5	3	3	11
		CLINDAMICINA	2	0	0	2
		CLOXACILINA	2	0	0	2
		COTRIMOXAZOL	26	15	18	59
		DOXICICLINA	1	2	0	3
		ERITROMICINA	3	2	2	7
		ESPIRAMICINA	0	1	0	1
		FENOXIMETILPENICILINA	0	1	0	1
		FOSFOMICINA	0	1	0	1
		GENTAMICINA	2	1	1	4
		IMIPENEM	2	2	1	5
JOSAMICINA	1	0	0	1		
LEVOFLOXACINO	6	3	4	13		
LINEZOLID	0	0	1	1		



Tabla 14 (continuación). Distribución de fármacos por subgrupos terapéuticos del grupo J

Grupo anatómico	Subgrupo terapéutico	Fármaco	EM	NET	SSJ	TOTAL
J	Subgrupo:	METRONIDAZOL	2	2	1	5
	J01 (antibióticos sistémicos)	MIDECAMICINA	0	0	1	1
		MOXIFLOXACINO	2	0	1	3
		NITROFURANTOINA	0	0	1	1
		NORFLOXACINO	1	1	2	4
		OFLOXACINO	0	2	1	3
		PIPEMIDICO ACIDO	2	0	0	2
		PIPERACILINA	0	0	1	1
		ROXITROMICINA	2	0	0	2
		SULFADIAZINA	1	3	3	7
TEICOPLANINA		0	1	1	2	
TOBRAMICINA	0	1	0	1		
TROVAFLOXACINO	0	1	0	1		
VANCOMICINA	5	6	3	14		
Subgrupo:	AMFOTERICINA B	1	1	0	2	
J02 (antimicóticos sistémicos)	CASPOFUNGINA	1	1	0	2	
	FLUCONAZOL	0	4	1	5	
	ITRACONAZOL	1	0	0	1	
	VORICONAZOL	0	1	0	1	
Subgrupo:	ISONIAZIDA	2	2	0	4	
J04 (antituberculosos)	PIRAZINAMIDA	0	1	0	1	
	RIFAMPICINA	0	1	0	1	
	Subgrupo:	ABACAVIR	0	1	0	1
J05 (antivirales)	ACICLOVIR	0	1	0	1	
	DIDANOSINA	1	1	2	4	
	EFAVIRENZ	1	0	0	1	
	ESTAVUDINA	1	1	3	5	
	INDINAVIR	1	0	1	2	
	LAMIVUDINA	0	0	4	4	
	NEVIRAPINA	1	4	14	19	
	RIBAVIRINA	2	0	0	2	
	RITONAVIR	0	0	1	1	
	TENOFOVIR	0	0	1	1	
ZIDOVUDINA	0	0	4	4		
Subgrupo:	VACUNA ANTIGRI PAL	0	0	1	1	
J07 (vacunas)	VACUNA ANTIGRI PAL (PASTEUR)	1	0	0	1	
	VACUNA ANTITETANICA (EVANS)	1	0	0	1	
	VACUNA BACTERIANA	0	1	0	1	
	VACUNA DIFTERIA-TÉTANOS	0	0	1	1	
	VACUNA DIFTERIA-TÉTANOS (DIVACUNA DT LETI INFANTIL)	0	0	1	1	
	VACUNA DIFTERIA-TÉTANOS-TOSFERINA (INFANRIX)	2	0	0	2	
	VACUNA DIFTERIA-TÉTANOS-TOSFERINA-H.INFLUENZAE	2	0	0	2	
	VACUNA DIFTERIA-TÉTANOS-TOSFERINA-HEPATITIS B (TRITANRIX-HB)	0	1	0	1	
	VACUNA DIFTERIA-TÉTANOS-TOSFERINA-HEPATITIS B-POLIOMELITIS	1	0	0	1	
	VACUNA DIFTERIA-TÉTANOS-TOSFERINA-POLIOMELITIS-H.INFLUENZAE (PENTAVAC)	1	0	0	1	



Tabla 14 (continuación). Distribución de fármacos por subgrupos terapéuticos del grupo J

Grupo anatómico	Subgrupo terapéutico	Fármaco	EM	NET	SSJ	TOTAL
J	Subgrupo:	VACUNA GRIPE (MUTAGRIP)	2	0	0	2
	J07					
	(vacunas)	VACUNA H.INFLUENZAE (HIBERIX)	0	1	0	1
		VACUNA H.INFLUENZAE (HIBTITER)	0	1	0	1
		VACUNA HEPATITIS B (ENGERIX)	3	0	0	3
		VACUNA HEPATITIS B (RECOMBIVAX)	1	0	0	1
		VACUNA MENINGOCOCO (MENINGITEC)	0	2	0	2
		VACUNA MENINGOCOCO (NEISVAC)	1	0	0	1
		VACUNA PNEUMOCOCO (PNU-IMUNE)	1	0	0	1
		VACUNA PNEUMOCOCO (PREVENAR)	2	0	0	2
		VACUNA TÉTANOS (ANATOXAL)	1	0	0	1
		VACUNA TRIPLE VÍRICA	1	0	0	1
		VACUNA TRIPLE VÍRICA (MSD)	4	0	0	4
		VACUNA TRIPLE VÍRICA (PRIORIX)	1	0	0	1
		VACUNA TRIPLE VÍRICA (TRIVIRATEN)	1	0	0	1



Grupo M:

Destacaron por su mayor frecuencia los subgrupos M01 y M04; los fármacos más frecuentes en cada grupo fueron ibuprofeno y alopurinol respectivamente.

Tabla 15. Distribución de fármacos por subgrupos terapéuticos del grupo M

Grupo anatómico	Subgrupo terapéutico	Fármaco	EM	NET	SSJ	TOTAL
M	Subgrupo: M01 (antiinflamatorios y antirreumáticos)	ACECLOFENACO	1	2	0	3
		ACEMETACINA	1	0	0	1
		AINE NO ESPECIFICADO	0	1	0	1
		CELECOXIB	1	0	3	4
		DEXKETOPROFENO	1	1	1	3
		DICLOFENACO	7	5	3	15
		DROXICAM	0	1	0	1
		FENILBUTAZONA	0	1	0	1
		GLUCOSAMINA	0	1	0	1
		<i>IBUPROFENO</i>	12	11	6	29
		INDOMETACINA	2	1	4	7
		KETOROLACO	0	1	0	1
		MECLOFENAMATO	0	0	1	1
		MORNIFLUMATO	1	1	0	2
		NABUMETONA	2	2	0	4
		NAPROXENO	6	2	0	8
		NIFLUMATO	0	1	0	1
		NIMESULIDA	1	0	0	1
		PENICILAMINA	0	0	1	1
	PIROXICAM	12	7	8	27	
	ROFECOXIB	1	0	0	1	
	TENOXICAM	0	0	1	1	
	Subgrupo: M02 (antiinflamatorios y antirreumáticos tópicos)	FEPRADINOL	1	0	0	1
		KETOPROFENO	0	0	1	1
		PICOLAMINA	1	0	0	1
	Subgrupo: M03 (miorrelajantes)	CICLOBENZAPRINA	1	0	0	1
		TETRAZEPAM	9	3	1	13
		TOXINA BOTULINICA TIPO A	0	1	0	1
	Subgrupo: M04 (antigotosos)	<i>ALOPURINOL</i>	8	19	18	45
		COLCHICINA	0	1	1	2
	Subgrupo: M05 (bifosfonatos)	ALENDRONATO	0	1	0	1
		RANELATO ESTRONCIO	0	1	1	2
		RISEDRONATO	0	0	1	1
Subgrupo: M09 (otros preparados para el aparato locomotor)	HALURONICO ACIDO	0	0	1	1	

Grupo L:

Destacaron por su mayor frecuencia los subgrupos L01 y L04; los fármacos más frecuentes en cada grupo fueron metotrexato y rituximab en el subgrupo L01 y leflunomida en el subgrupo L04.

Tabla 16. Distribución de fármacos por subgrupos terapéuticos del grupo L

Grupo anatómico	Subgrupo terapéutico	Fármaco	EM	NET	SSJ	TOTAL
L	Subgrupo: L01 (quimioterapia antineoplásica)	BORTEZOMIB	1	0	1	2
		CAPECITABINA	0	1	0	1
		CICLOFOSFAMIDA	0	2	0	2
		CISPLATINO	0	1	1	2
		DASATINIB	1	0	0	1
		DOCETAXEL	0	1	0	1
		FLUDARABINA	1	0	0	1
		FLUOROURACILO	1	1	0	2
		GEMCITABINA	0	2	0	2
		IMATINIB	2	0	1	3
		LOMUSTINA	0	1	0	1
		METOTREXATO	1	2	1	4
		PROCARBAZINA	1	1	0	2
		RITUXIMAB	0	2	2	4
		TEMOZOLOMIDA	1	1	0	2
	TRASTUZUMAB	0	1	0	1	
	VINCRISTINA	0	2	1	3	
	Subgrupo: L02 (hormonoterapia antineoplásica)	ANASTROZOL	1	0	0	1
		LEUPRORELINA	1	0	0	1
		TAMOXIFENO	2	0	0	2
	Subgrupo: L03 (inmunoestimulantes)	FILGRASTIM	0	1	0	1
		GLATIRAMERO	0	1	0	1
		INTERFERON ALFA 2B	1	1	0	2
		LEVAMISOL	0	1	0	1
		PEGINTERFERON ALFA 2B	2	0	0	2
	Subgrupo: L04 (inmunosupresores)	AZATIOPRINA	0	0	1	1
		BASILIXIMAB	0	1	0	1
		EFALIZUMAB	0	2	0	2
		ETANERCEPT	1	0	1	2
		INFLIXIMAB	2	0	0	2
		LEFLUNOMIDA	1	1	3	5
		TALIDOMIDA	0	1	0	1



A continuación se muestran los resultados del estudio detallado de los grupos N, J, M y L; dentro de los cuales se estudiaron los subgrupos con una frecuencia  $\geq 50$ :

- Grupo N: N02 (n=89) y N03 (n=232).
- Grupo J: J01 (n=303).
- Grupo M: M01 (n=114).
- Grupo L: todos los subgrupos por ser el grupo en donde se sitúan la mayor proporción de nuevos fármacos.



#### 4.5. GRUPO N: SISTEMA NERVIOSO

El grupo anatómico N fue el más frecuentemente notificado ( $n = 405$ ), dentro del mismo destacan 2 subgrupos terapéuticos con  $n > 50$ :

- N03 (antiepilépticos):  $n = 232$
- N02 (analgésicos):  $n = 89$

##### 4.5.1 SUBGRUPO N03: ANTIEPILÉPTICOS

El total de reacciones cutáneas graves (EM + SSJ + NET) que se encontraron asociadas a algún antiepiléptico fue de 200 que se distribuyeron en 84 SSJ, 80 NET y 36 EM.

Se encontraron un total de 12 antiepilépticos asociados a de EM, SSJ o NET cuyas frecuencias de aparición se distribuyeron de la siguiente manera (tabla 17).

Tabla 17. Frecuencia de notificación asociada a los fármacos antiepilépticos

Grupo antiepiléptico	Fármaco	Frecuencia	Porcentaje (%)	Año comercialización	Cociente frecuencia / años comercializados
Antiepilépticos clásicos	CARBAMAZEPINA	41	17,7	1964	0,9
	FENITOINA	82	35,3	1945	1,3
	FENOBARBITAL	11	4,7	1922	0,1
	PRIMIDONA	1	0,4	1953	0,01
	VALPROATO	21	9,0	1970	0,5
Antiepilépticos nuevos	FELBAMATO	1	0,4	1989	0,05
	GABAPENTINA	3	1,3	1995	0,2
	LAMOTRIGINA	64	27,6	1993	4
	LEVETIRACETAM	2	0,9	2000	0,2
	OXCARBAZEPINA	4	1,7	2000	0,4
	PREGABALINA	1	0,4	2004	0,2
	TOPIRAMATO	1	0,4	1998	0,1
	Total	232	100,0		

Los antiepilépticos más frecuentemente asociados a las reacciones adversas analizadas fueron fenitoina ( $n = 82$ , 35,3%), seguido de lamotrigina ( $n = 64$ , 27,6%) y carbamazepina ( $n = 41$ , 17,7%). De los fármacos más frecuentes, lamotrigina fue el de más reciente introducción en el mercado y fenitoina el de mayor tiempo de comercialización.



Atendiendo únicamente a la autorización de comercialización en España, fue pregabalina (2004) el antiepiléptico que se encontró como el de más reciente incorporación en el mercado nacional y fenobarbital (1922) como el de mayor tiempo de comercialización. Todos los antiepilépticos están comercializados en el territorio español excepto felbamato que se obtiene como medicamento extranjero.

La distribución de los antiepilépticos según su aparición en EM, SSJ y NET mostró que el antiepiléptico más frecuente en EM fue carbamazepina, fenitoina en NET y lamotrigina en SSJ.

Teniendo en cuenta la clasificación más habitual de los antiepilépticos en clásicos y nuevos, así como la frecuencia de aparición asociada a EM, SSJ y NET, los resultados mostraron que de los 12 fármacos antiepilépticos hallados, 5 pertenecen al primer grupo de clásicos y 7 al grupo de los nuevos (tabla 18).

Tabla 18. Frecuencia de casos notificados para cada una de las reacciones adversas.

Grupo antiepiléptico	Fármaco	Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson	Necrólisis epidérmica tóxica	Total
Antiepilépticos clásicos	CARBAMAZEPINA	11	14	16	41
	FENITOINA	11	28	43	82
	FENOBARBITAL	1	2	8	11
	PRIMIDONA	0	1	0	1
	VALPROATO	3	10	8	21
Antiepilépticos nuevos	FELBAMATO	1	0	0	1
	GABAPENTINA	2	1	0	3
	LAMOTRIGINA	7	37	20	64
	LEVETIRACETAM	0	1	1	2
	OXCARBAZEPINA	1	1	2	4
	PREGABALINA	1	0	0	1
	TOPIRAMATO	1	0	0	1
	TOTAL	39	95	98	232

En función de la estructura química básica y el mecanismo de acción principal de los antiepilépticos encontrados, se observó que se repite en 2 ocasiones la estructura de carboxamida y la estructura análoga de GABA, mientras que del resto de grupos químicos no hay repeticiones. En cuanto al principal mecanismo de acción se encontró que el más frecuente es la inhibición de la función de los canales de sodio (tabla 19).



Tabla 19. Clasificación de antiepilépticos según su estructura química y mecanismo de acción.

Aromáticos/No aromáticos	Antiepiléptico	Estructura química	Mecanismo de acción principal	Frecuencia
Aromáticos de 1ª generación	Fenitoina	Hidantoína	Inhibición canales Na <sup>+</sup>	82
	Fenobarbital	Barbitúrico	P-GABA	11
	Primidona	Barbitúrico	P-GABA	1
Aromáticos de 2ª generación	Carbamazepina	Carboxamida	Inhibición canales Na <sup>+</sup>	41
	Oxcarbazepina	Carboxamida	Inhibición canales Na <sup>+</sup>	4
No aromáticos	Valproato	Ácido monocarboxílico	Inhibición canales Na <sup>+</sup>	21
Nuevos aromáticos	Lamotrigina	Triazina	Inhibición canales Na <sup>+</sup>	64
	Levetiracetam	Pirrolidona	No bien conocido	2
	Felbamato	Dicarbamato	Bloqueo rNMDA	1
	Topiramato	Monosacárido sulfamato	Bloqueo canales Na <sup>+</sup> , P-GABA, bloqueo rAMPA	1
Nuevos no aromáticos	Gabapentina	Derivado GABA	Inhibición canales Ca <sup>2+</sup>	3
	Pregabalina	Derivado GABA	Inhibición canales Ca <sup>2+</sup>	1

P-GABA: potenciación de la acción de GABA. rNMDA: receptor NMDA. rAMPA: receptor AMPA

#### 4.5.1.1 MEDIDAS DE ASOCIACIÓN PARA LOS DISTINTOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

El cálculo de las *odds ratio* de notificación con un intervalo de confianza del 95% para las 3 reacciones consideradas de los antiepilépticos de frecuencia  $\geq 3$ , osciló desde el valor más pequeño hallado que fue de 1,35 para gabapentina al valor más alto que fue 30,47 para lamotrigina. Entre los antiepilépticos clásicos es clara la asociación, por presentar una OR  $\geq 2$  y un intervalo de confianza por encima de 1, para carbamazepina, fenitoina y valproato, y, entre los antiepilépticos nuevos, para lamotrigina (tabla 20).

Los valores de la razón entre proporciones de notificación (PRR) para las 3 reacciones con intervalo de confianza del 95%, coinciden en sus valores más altos y bajos con la OR. El cálculo de la ji-cuadrado, tuvo un valor máximo para lamotrigina (ji-cuadrado  $> 4$ ) y un valor mínimo para gabapentina.

Tabla 20. Medidas de asociación de fármacos antiepilépticos de  $\geq 3$  con el desarrollo de EM+SSJ+NET

Grupo antiepiléptico	Fármaco	N/total de notificaciones	OR (IC95%)	PRR (IC95%)	X <sup>2</sup>
Antiepiléptico clásico	Carbamazepina	41/743	8,75 (6,34-12,07)	8,32 (6,14-11,29)	253,85
	Fenitoina	82/532	28,72 (22,48-36,7)	24,45 (19,81-30,17)	1687,89
	Fenobarbital	11/181	9,41 (5,09-17,37)	8,89 (4,50-15,83)	76,66
	Valproato	21/396	8,21 (5,27-12,82)	7,83 (5,14-11,94)	123,18
Antiepiléptico nuevo	Gabapentina	3/327	1,35 (0,43-4,22)	1,35 (0,43-4,19)	0,03
	Lamotrigina	64/392	30,47 (23,08-40,22)	25,66 (20,27-32,47)	1402,84
	Oxcarbazepina	4/253	2,32 (0,86-6,26)	2,30 (0,87-6,11)	1,78

En el cálculo de las medidas de asociación entre la administración de antiepilépticos de frecuencia  $\geq 3$  y desarrollo de EM, el valor más alto de OR para un intervalo de confianza del 95% fue para fenitoina y el valor más bajo para valproato. En el cálculo de PRR para un intervalo de confianza del 95%, el valor más alto vuelve a coincidir para fenitoina y el valor más bajo para valproato. El valor más alto obtenido de la ji-cuadrado se obtuvo, nuevamente, con fenitoina y el valor más bajo con valproato.

Tabla 21. Medidas de asociación de antiepilépticos con el desarrollo de EM

Grupo antiepiléptico	Fármaco	N/total de notificaciones	OR (IC95%)	PRR (IC95%)	X <sup>2</sup>
Antiepiléptico clásico	Carbamazepina	11/743	5,31 (2,90-9,72)	5,25 (2,90-9,56)	36,81
	Fenitoina	11/532	7,47 (4,01-13,70)	7,34 (4,05-13,29)	58,64
	Valproato	3/396	2,65 (0,85-8,28)	2,63 (0,85-8,17)	1,62
Antiepiléptico nuevo	Lamotrigina	7/392	6,75 (3,17-14,39)	6,65 (3,17-13,98)	32,95

Al calcular la OR con intervalo de confianza del 95% para establecer la asociación entre los antiepilépticos de frecuencia  $\geq 3$  y el desarrollo de las reacciones cutáneas severas SSJ + NET, el valor más alto de OR que se obtuvo fue para lamotrigina y el valor más bajo para oxcarbazepina. En el cálculo de PRR con intervalo de confianza del 95%, el valor más alto fue de nuevo para lamotrigina y el valor más bajo para oxcarbazepina. El valor más alto obtenido de la ji-cuadrado fue para fenitoina y el valor más bajo para oxcarbazepina.



Tabla 22. Medidas de asociación de antiepilépticos con el desarrollo de SSJ+NET

Grupo antiepiléptico	Fármaco	N/total de notificaciones	OR (IC95%)	PRR (IC95%)	X <sup>2</sup>
Antiepiléptico clásico	Carbamazepina	30/743	11,05 (7,59-16,09)	10,64 (7,42-15,28)	248,34
	Fenitoina	71/532	44,21 (33,87-57,71)	38,44 (30,38-48,64)	2245,95
	Fenobarbital	10/181	14,81 (7,79-28,20)	14,05 (7,65-25,83)	119,42
	Valproato	18/396	12,24 (7,57-19,80)	11,73 (7,41-18,57)	171,23
Antiepiléptico nuevo	Lamotrigina	57/392	45,08 (33,51-60,65)	38,67 (29,87-50,06)	1851,25
	Oxcarbazepina	3/253	4,69 (1,50-14,78)	4,65 (1,50-14,48)	5,26

4.5.1.2 CONOCIMIENTO PREVIO

Tras la búsqueda de información que relaciona el consumo de antiepilépticos con el desarrollo de EM, SSJ o NET, en las fichas técnicas, en la base de datos de Micromedex<sup>®</sup> 2.0, en Meyler’s Side Effects of Drugs (2006) y en Martindale The Complete Drug Reference (2005); encontramos para todos los antiepilépticos conocimiento previo de su posible relación con estas reacciones y además, esta información está recogida en todas las fichas técnicas salvo para felbamato (medicamento extranjero) y primidona que no disponían de fichas técnica en el momento de la búsqueda.

Tabla 23. Conocimiento previo de la asociación de antiepilépticos y reacciones cutáneas

Grupo antiepiléptico	Fármaco	OR y límite inferior IC95% > 1	Ficha técnica	Micromedex <sup>®</sup>	Meyler’s	Martindale
Antiepiléptico clásico	Carbamazepina	Sí	Sí	Sí	Sí	Si
	Fenitoina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Fenobarbital	Sí	Sí	No	Sí	Sí
	Primidona	—	No disponible	No	Sí	No
	Valproato	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Antiepiléptico nuevo	Felbamato	Sí	No disponible	Sí	Sí	Sí
	Gabapentina	No	Sí	Sí	Sí	Sí
	Lamotrigina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Levetiracetam	—	Sí	Sí	No	No
	Oxcarbazepina	No	Sí	Sí	No	No
	Pregabalina	—	Sí	No	Sí	No
	Topiramato	—	Sí	Sí	Sí	No



#### 4.5.1.3 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CASOS DE REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A ANTIEPILÉPTICOS

La mayoría los casos de EM, SSJ y NET asociados a antiepilépticos se desarrollaron en adultos, con una mediana de edad de 47 años en EM, 40 años en SSJ y 40,5 años en NET. También se observó un porcentaje parecido de mujeres y hombres, siendo éste ligeramente superior en las mujeres.

La principal indicación de tratamiento con antiepilépticos fue convulsiones.

El periodo de latencia medio para los diferentes principios activos, en general, no sobrepasó el mes de tratamiento con anticonvulsionantes (tabla 24), siendo mayor este periodo para los casos más graves de SSJ y NET que para EM. El periodo de recuperación fue mayor en los casos más graves, esto es, fue mayor en los casos de NET, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre la recuperación de EM vs SSJ + NET.

El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación; los únicos casos mortales registrados fueron SSJ y NET, existiendo diferencias estadísticamente significativas en el desenlace de las reacciones entre EM y SSJ + NET, así como entre SSJ y NET (tabla 24). En la mayoría de los casos fue frecuente la combinación de 2 ó más fármacos sospechosos, especialmente para NET, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el número medio de fármacos sospechosos entre SSJ y NET.

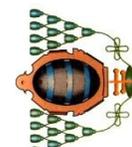


Tabla 24. Características generales de los casos asociados a antiepilépticos (n=232)\*

	EM (n= 36 casos/39 antiepilépticos)	SSJ (n=84casos/98 antiepilépticos)	NET(n=80casos/95 antiepilépticos)	SSJ + NET(n= 164 casos/193 antiepilépticos)	<i>p</i> (SSJ vs NET)	<i>p</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	47 (4,86)	40 (1,82)	40,5 (3,87)	40 (1,87)	0,2	0,5
Adulto	50% (18)	51,2% (43)	65% (52)	57,9% (95)		
Adolescente	2,8% (1)	11,9% (10)	5% (4)	8,5% (14)		
Anciano	27,8% (10)	16,7% (14)	18,8% (15)	17,7% (29)		
Niño	16,7% (6)	17,9% (15)	8,8% (7)	13,4% (22)		
Desconocido	2,8% (1)	2,4% (2)	2,5% (2)	2,4% (4)		
<b>Sexo, % (n)</b>					0,5	1
Femenino	58,3% (21)	59,5% (50)	55% (44)	57,3% (94)		
Masculino	41,7% (16)	38,1% (32)	43,8% (35)	40,9% (67)		
Desconocido	—	2,4% (2)	1,3% (1)	1,8% (3)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>					0,74	0,19
Convulsiones	69,2% (27)	77,6% (76)	81,1% (77)	79,3% (153)		
Otras indicaciones:	30,8% (12)	22,4% (22)	18,9% (18)	20,7% (40)		
Indicaciones psiquiátricas	7,7% (3)	6,1% (6)	2,1% (2)	4,1% (8)		
Neuralgia	5,1% (2)	1% (1)	5,3% (5)	3,1% (6)		
Otras	2,6% (1)	3,1% (3)	3,2% (3)	3,1% (6)		
Desconocido	15,3% (6)	9,2% (9)	11,6% (11)	10,4% (20)		
<b>Latencia, días media ± SEM (n)</b>	16,15 ± 2,64 (34)	19,39 ± 1,56 (69)	22,28 ± 2,30 (64)	20,51 ± 1,37 (133)	0,4	0,1
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	13,10 ± 2,46 (29)	15,89 ± 1,96 (55)	24,73 ± 4,37 (48)	20,37 ± 2,35 (100)	0,07	0,04*
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,008*	0,02*
Recuperado	83,3% (30)	75% (63)	53,8% (43)	64,6% (106)		
No recuperado	8,3% (3)	8,3% (7)	15% (12)	11,6% (19)		
Recuperado con secuelas	5,6% (2)	4,8% (4)	7,5% (6)	6,1% (10)		
En recuperación	—	—	2,5% (2)	1,2% (2)		
Desconocido	2,8% (1)	7,1% (6)	6,3% (5)	6,7% (11)		
Mortal	—	4,8% (4)	15% (12)	9,8% (16)		
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	1,5 ± 0,20	1,33 ± 0,08	2,1 ± 0,12	1,7 ± 0,10	<0,001*	0,33
<b>Fármacos antiepilépticos, media ± SEM por caso</b>	1,09 ± 0,05	1,13 ± 0,04	1,23 ± 0,06	1,18 ± 0,03	0,55	0,64

n\*: es el número total de antiepilépticos encontrados que no necesariamente coincide con el número de reacciones adversas analizadas ya que en una misma reacción puede haber 1,2 ó más antiepilépticos



#### 4.5.1.3.1 FENITOINA

Cuando se analizaron las características generales de los casos de EM, SSJ y NET asociados a fenitoina, se observó de nuevo que la mayoría de las reacciones se desarrollaron en adultos; con una mediana de edad de 51 años en EM, 59 años en SSJ y 54 años en NET, existiendo diferencias estadísticamente significativas en la edad entre SSJ y NET (tabla 25). Se encontró un porcentaje parecido de mujeres y de hombres, sin embargo, a diferencia de lo visto para las características generales de los casos asociados a antiepilépticos, el número de mujeres es inferior que hombres en los casos de EM y, especialmente, en los casos de NET.

La principal indicación de tratamiento con fenitoina continúa siendo la de convulsiones/epilepsia.

El periodo de latencia medio no superó el primer mes de tratamiento con fenitoina, siendo mayor este periodo para los casos de SSJ y NET. El periodo de recuperación medio, sigue el comportamiento general de los casos asociados a antiepilépticos, esto es, el periodo de recuperación fue mayor para los casos más graves, es decir para SSJ y, especialmente en NET, llegando a ser estadísticamente significativa la diferencia cuando se compara SSJ frente a NET.

El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación, encontrándose los únicos casos mortales en SSJ y NET.

En la mayoría de las reacciones fue frecuente la combinación de 2 ó más fármacos sospechosos, especialmente en NET, siendo estadísticamente significativa la diferencia al comparar SSJ frente a NET. Fenitoina fue el único antiepiléptico notificado como sospechoso en los casos de EM, mientras que en los casos de SSJ y NET, se encuentran casos de fenitoina combinado con más antiepilépticos, siendo la diferencia en el número medio de antiepilépticos sospechosos estadísticamente significativa entre EM y SSJ + NET, y, entre SSJ vs NET. La dosis media/día de fenitoina fue muy similar en todos los casos de EM, SSJ y NET.

Tabla 25. Características generales de los casos asociados a fenitoina (n=82)

	EM (n=11)	SSJ (n=28)	NET (n=43)	SSJ + NET (n=71)	<i>p</i> (SSJ vs NET)	<i>p</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	51 (12, 86)	59 (9, 81)	54 (10, 80)	54,5 (9,81)	0,03*	0,62
Adulto	45,5% (5)	60,7% (17)	79,1% (34)	71,8% (51)		
Adolescente	9,1% (1)	3,6% (1)	2,3% (1)	2,8% (2)		
Anciano	45,5% (5)	32,1% (9)	14% (6)	21,1% (15)		
Niño	—	3,6% (1)	4,6% (2)	4,2% (3)		
<b>Sexo, % (n)</b>						
Femenino	45,5% (5)	57,1% (16)	34,9% (15)	43,7% (31)	0,06	0,97
Masculino	54,5% (6)	39,3% (11)	62,8% (27)	53,5% (38)		
Desconocido	—	3,6% (1)	2,3% (1)	2,8% (2)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>						
Convulsiones	90,9% (10)	82,1% (23)	90,7% (39)	87,3% (62)	0,29	0,73
Otras indicaciones:						
Desconocido	9,1% (1)	17,9% (5)	9,3% (4)	12,7% (9)		
<b>Latencia, días media ± SEM (n)</b>	17,82 ± 4,87 (11)	23,29 ± 2,74 (24)	20,42 ± 2,99 (36)	21,57 ± 2,09 (60)	0,48	0,49
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	13,11 ± 3,37 (9)	14,41 ± 2,79 (22)	22,12 ± 2,53 (25)	18,51 ± 1,94 (47)	0,05	0,19
<b>Desenlace, % (n)</b>						
Recuperado	90,9% (10)	75% (21)	55,8% (24)	63,4% (45)	0,14	0,06
No recuperado	9,1% (1)	10,7% (3)	18,6% (8)	15,5% (11)		
Recuperación con secuelas	—	—	(1)	2,8% (2)		
En recuperación	—	—	2,3% (1)	1,4% (1)		
Desconocido	—	3,6% (1)	2,3% (1)	2,8% (2)		
Mortal	—	10,7% (3)	16,3% (7)	14,1% (10)		
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	1,73 ± 0,38	1,43 ± 0,20	2,26 ± 0,22	1,93 ± 0,16	0,9	0,72
<b>Fármacos antiepilépticos, media ± SEM</b>	1 ± 0	1,04 ± 0,04	1,21 ± 0,06	1,14 ± 0,04	0,02*	0,001*
<b>Casos de fenitoina como único fármaco (n)</b>	63,6% (7)	75% (21)	44,2% (19)	56,3% (40)		
<b>Dosis mg media fenitoina, ± SEM (n)</b>	300 ± 25,82 (10)	286 ± 18,15 (25)	389,85 ± 59,33 (33)	345,09 ± 35,08	0,10	0,31



Los fármacos utilizados conjuntamente con fenitoina fueron variados, sin predominio claro de uno sobre los demás (AINEs, antagonistas de calcio, antiácidos y antiulcerosos, ansiolíticos, antiagregantes, antibióticos, antidepresivos, antidiabéticos orales, antiepilépticos, antihistamínicos, anitglaucoma, antineoplásicos, antipsicóticos, betabloquantes, corticoides, deshabitantes del alcohol, diuréticos).

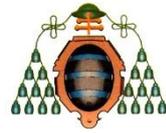
Tabla 26. Distribución de fármacos sospechosos administrados concomitantemente con fenitoina

Fármaco	EM (n**=11)	SSJ (n**=28)	NET (n**=43)
Amitriptilina	—	—	1
Bromocriptina	1	—	—
Carbamazepina*	—	1	5
Cefotaxima*	—	—	1
Cefuroxima*	1	—	—
Ciprofloxacino*	1	1	1
Cisplatino	—	—	1
Clopidogrel	—	1	—
Cotrimoxazol*	—	—	1
Dexametasona	2	—	8
Diazepam	—	—	2
Disulfiram	1	—	—
Dorzolamida	—	—	1
Enalapril	—	1	—
Espironolactona	—	1	—
Famotidina	1	—	—
Fenobarbital*	—	—	2
Fenoximetilpenicilina	—	—	1
Fluconazol	—	—	1
Fluorouracilo	—	—	1
Furosemida	—	1	—
Glibenclamida	—	—	1
Haloperidol	—	—	2

\*Fármacos de sospecha conocida y que se analizan en el presente trabajo n\*\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos

#### 4.5.1.3.2 LAMOTRIGINA

La mayoría de los casos de EM, SSJ y NET asociados a lamotrigina se desarrollaron nuevamente en adultos, con una mediana de edad de 36 años en EM, 25 años en SSJ y 34,5 años en NET, esta edad observada es notablemente inferior a la encontrada en los casos asociados a fenitoina y en los casos asociados a antiepilépticos en general. Fueron más frecuentes los casos desarrollados en mujeres, siendo el porcentaje superior al encontrado en las características de los casos asociados a antiepilépticos en general, no llegando a ser la diferencia de sexos estadísticamente significativa en ningún caso.



La indicación principal de tratamiento con lamotrigina fue convulsiones.

El periodo de latencia medio no superó el mes de tratamiento con lamotrigina, manteniéndose superior para los casos más graves, los casos de NET. El periodo de recuperación nuevamente fue superior para los casos de NET (tabla 27).

El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación, encontrándose los únicos casos mortales en SSJ y NET.

La dosis media/día de lamotrigina fue superior en SSJ y NET, llegándose a encontrar diferencias estadísticamente significativas en la dosis de EM frente a SSJ + NET.

En la mayoría de los casos fue frecuente la combinación de 2 ó más fármacos sospechosos, especialmente en EM, al contrario de lo encontrado en las características de los casos asociados a antiepilépticos en general.



Tabla 27. Características generales de los casos asociados a lamotrigina (n = 64)

	EM (n=7)	SSJ (n=37)	NET (n=20)	SSJ + NET (57)	<i>p</i> (SSJ vs NET)	<i>p</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	36 (4, 68)	25 (2, 82)	34,5 (3, 87)	27 (2,87)	0,82	0,7
Adulto	57,1% (4)	54% (20)	65% (13)	57,9% (33)		
Adolescente	—	10,8% (4)	5% (1)	8,8% (5)		
Anciano	14,3% (1)	8,1% (3)	5% (1)	7% (4)		
Niño	28,6% (2)	27% (10)	25% (5)	26,3% (15)		
<b>Sexo, % (n)</b>					0,097	1
Femenino	71,4% (5)	62,16% (23)	85% (17)	70,2% (40)		
Masculino	28,6% (2)	35,14% (13)	15% (3)	28,1% (16)		
Desconocido	—	2,7% (1)	—	1,8% (1)		
<b>Indicación terapéutica,% (n)</b>					0,44	0,26
Convulsiones	57,1% (4)	78,4% (29)	70% (14)	75,4% (43)		
Otras indicaciones:	42,9% (3)	21,6% (8)	30% (6)	24,6% (14)		
Indicación psiquiátrica	14,3% (1)	10,8% (4)	10% (2)	10,5% (6)		
Otras	—	2,7% (1)	5% (1)	3,5% (2)		
Desconocido	28,6% (2)	8,1% (3)	15% (3)	10,5% (6)		
<b>Latencia, días media ± SEM (n)</b>	15,17 ± 15,19 (6)	20,14 ± 14,50 (29)	28,06 ± 24,51 (17)	23,07 ± 2,80 (46)	0,24	0,28
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	11,8 ± 11,08 (5)	18,25 ± 17,84 (24)	20,91 ± 7,61 (11)	19,09 ± 2,59 (35)	0,54	0,24
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,2	0,57
Recuperado	71,4% (5)	70,3% (26)	55% (11)	64,9% (37)		
No recuperado	14,3% (1)	8,1% (3)	10% (2)	8,8% (5)		
Recuperación con secuelas	14,3% (1)	10,8% (4)	10% (2)	10,5% (6)		
En recuperación	—	—	5% (1)	1,8% (1)		
Desconocido	—	8,1% (3)	10% (2)	8,8% (5)		
Mortal	—	2,7% (1)	10% (2)	5,3% (3)		
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	2 ± 0,69	1,30 ± 0,08	1,50 ± 0,26	1,37 ± 0,10	0,46	0,4
<b>Fármacos antiepilépticos, media ± SEM</b>	1,29 ± 0,18	1,24 ± 0,07	1,40 ± 0,17	1,30 ± 0,08	0,4	0,95
<b>Casos de lamotrigina como único fármaco (n)</b>	57,1% (4)	70,3% (26)	70% (14)	70,18% (40)		
<b>Dosis mg media lamotrigina, media ± SEM (n)</b>	37,50 ± 7,22 (4)	79,78 ± 14,34 (28)	77,53 ± 15,32 (19)	78,85 ± 10,42 (47)	0,98	0,01*



Los fármacos utilizados concomitantemente con lamotrigina fueron AINEs, antibióticos, antidepresivos, antiepilépticos, antineoplásicos, antipsicóticos, benzodiazepinas y deshabitantes del alcohol. El fármaco más utilizado concomitantemente con lamotrigina fue valproato, entre ambos fármacos existe interacción farmacológica descrita en ficha técnica: el valproato inhibe los procesos de glucuronidación de lamotrigina.

Tabla 28. Distribución de frecuencia de otros fármacos administrados conjuntamente con lamotrigina

Fármaco	EM (n**=7)	SSJ (n**=37)	NET (n**=20)
Amoxicilina*	1	—	—
Azitromicina	—	—	1
Carbamazepina	—	—	1
Carbimida	1	—	—
Cefixima*	—	—	1
Fenobarbital	—	—	1
Gabapentina	—	1	—
Indometacina*	—	2	—
Ketazolam	1	—	—
Oxcarbazepina	—	—	1
Tiaprida	1	—	—
Valproato*	2	8	5
Venlafaxina	1	—	—

\*Fármacos cuya sospecha se estudia en el presente trabajo

n\*\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos sospechosos concomitantes

El estudio de la evolución de la O.R. desde la autorización de comercialización en España en 1993 nos mostró un aumento del valor de 10,97 en el año 1995 a un valor de 30,47 en el año 2009:

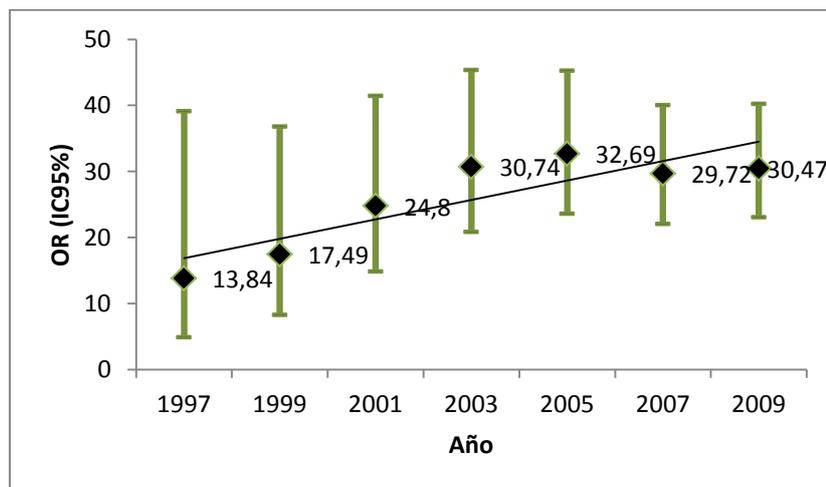


Figura 12. Evolución en el tiempo de la OR asociada a lamotrigina



#### 4.5.1.3.3 CARBAMAZEPINA

La mayoría de las reacciones de EM, SSJ y NET asociados a carbamazepina se desarrollaron nuevamente en adultos, salvo en los casos de SSJ en el que el número de adolescentes igualó al de adultos. En cuanto a la distribución por sexo, se apreció un porcentaje ligeramente superior de mujeres que hombres, similar a la tendencia encontrada en las características de casos asociados a antiepilépticos en general (tabla 29).

La indicación principal de tratamiento con carbamazepina fue convulsiones/epilepsia en el SSJ y NET, mientras que en EM, fue mayor el número de otras indicaciones.

El periodo de latencia media no superó el mes de tratamiento con carbamazepina, siendo mayor este periodo para los casos de NET. A diferencia de los resultados anteriores, el periodo de latencia para el EM en carbamazepina fue mayor que en SSJ. El periodo de recuperación medio sigue la tendencia general de estar incrementado en los casos más graves, esto es, en NET.

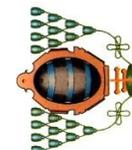
El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación, los únicos casos mortales se registraron en NET, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desenlace entre SSJ y NET (tabla 29).

La dosis media/día de carbamazepina fue notablemente superior en EM que en SSJ y NET.

En cuanto al empleo simultáneo de varios fármacos sospechosos, fue frecuente la combinación de 2 ó más fármacos para la mayoría de los casos de NET, mientras que en SSJ y EM fue más frecuente la presencia de un único fármaco sospechoso, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en este aspecto entre EM y SSJ + NET y entre SSJ y NET. Nuevamente fue más común encontrar en los casos de NET la combinación de 2 antiepilépticos sospechosos que en EM y SSJ, llegando a ser esta diferencia estadísticamente significativa entre EM y SSJ + NET.

Tabla 29. Características generales de los casos asociados a carbamazepina (n = 41)

		EM (n=11)	SSJ (n=14)	NET (n=16)	SSJ + NET (n=30)	$P$ (SSJ vs NET)	$P$ (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	Adulto	39,5 (6, 74)	21,5 (3, 78)	58,5 (14, 85)	36 (3,85)	0,09	0,98
	Adolescente	—	35,7% (5)	6,3% (1)	20% (6)		
	Anciano	18,2% (2)	14,3% (2)	31,3% (5)	23,3% (7)		
	Niño	18,2% (2)	14,3% (2)	—	6,7% (2)		
	Desconocido	9,1% (1)	—	12,5% (2)	6,7% (2)		
<b>Sexo, %(n)</b>	Femenino	63,6 (7)	50% (7)	62,5% (10)	56,7% (17)	0,37	0,78
	Masculino	36,4% (4)	50% (7)	31,3% (5)	40% (12)		
	Desconocido	—	—	6,3% (1)	3,3% (1)		
<b>Indicación terapéutica, %(n)</b>	Convulsiones	45,5% (5)	64,3% (9)	43,8% (7)	53,3% (16)	0,57	0,52
	Otras indicaciones:	54,5% (6)	35,7% (5)	56,2% (9)	46,7% (14)		
	Neuralgia	18,2% (2)	7,1% (1)	37,5% (6)	23,3% (7)		
	Indicación psiquiátrica	18,2% (2)	7,1% (1)	6,3% (1)	6,7% (2)		
	Otras	—	14,2% (2)	6,3% (1)	10% (3)		
	Desconocido	18,2% (2)	7,1% (1)	6,3% (1)	6,7% (2)		
<b>Latencia, días media ± SEM (n)</b>		20,40 ± 4,70 (10)	13,82 ± 2,94(11)	26,86 ± 6,98(14)	21,12 ± 4,25 (25)	0,1	0,91
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>		10,80 ± 2,41 (10)	12 ± 2,21 (9)	21,78 ± 5,04 (9)	16,89 ± 2,92 (18)	0,10	0,12
<b>Desenlace, %(n)</b>	Recuperado	81,8% (9)	85,7% (12)	50% (8)	66,7% (20)	0,05*	0,28
	No recuperado	9,1% (1)	7,1% (1)	12,5% (2)	10% (3)		
	Recuperación con secuelas	9,1% (1)	—	12,5% (2)	6,7% (2)		
	Desconocido	—	7,1% (1)	12,5% (2)	10% (3)		
	Mortal	—	—	12,5% (2)	6,7% (2)		
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>		1,09 ± 0,30 (11)	1,29 ± 0,13 (14)	2,69 ± 0,50 (16)	2,03 ± 0,30	0,01*	0,01*
<b>Fármacos antiépilépticos, media ± SEM</b>		1 ± 0	1,07 ± 0,07	1,50 ± 0,20	1,30 ± 0,12	0,06	0,02*
<b>Casos de carbamazepina como único fármaco</b>		90,91% (10)	71,43% (10)	43,75% (7)	56,7% (17)		
<b>Dosis mg media carbamazepina, ± SEM (n)</b>		804,44 ± 278,62 (9)	507,69 ± 63,51 (13)	452,00 ± 63,30 (12)	480,96 ± 44,30 (25)	0,54	0,28





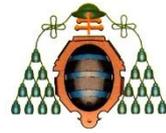
Los fármacos utilizados concomitantemente con carbamazepina fueron AINEs, antagonistas de calcio, antiácidos y antiulcerosos, antiagregantes, antibióticos, antidiabéticos orales, antidiarreicos, antiepilépticos, antigotosos, antineoplásicos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, benzodiazepinas, calcio, derivados de hormonas e hipolipemiantes. Fenitoina fue el fármaco que más frecuente fue administrado junto con carbamazepina.

Tabla 30. Distribución de frecuencia de otros fármacos administrados conjuntamente con carbamazepina

Fármaco	EM (n**=11)	SSJ (n**=14)	NET (n**=16)
Alopurinol	—	—	1
Amoxicilina*	—	—	1
Azitromicina	—	—	1
Calcio	—	—	1
Calcitonina	—	—	1
Cefixima*	—	—	1
Cisplatino	—	—	1
Desmopresina	—	1	—
Diazepam	—	—	1
Diclofenaco*	1	—	1
Fenitoina*	—	—	5
Fenobarbital*	—	—	1
Fluorouracilo	—	—	1
Gemfibrozilo	—	—	1
Glibenclamida	—	—	1
Haloperidol	—	—	2
Lamotrigina*	—	—	1
Loperamida	—	—	1
Metronidazol*	—	—	1
Nimodipino	—	—	1
Nitrofurantoina*	—	1	—
Omeprazol	—	—	1
Triflusal	—	—	1
Trihexifenidilo	—	1	—
Valproato*	—	1	1

\*Fármacos cuya sospecha se estudian en el presente trabajo

n\*\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos sospechosos concomitantes



#### 4.5.1.3.4 VALPROATO

La mayoría de las reacciones EM, SSJ y NET asociadas a valproato se desarrollaron en adultos con una mediana de edad de 22 años en EM, 11,5 años en SSJ y 33,5 años en NET, esta edad, es inferior a la mediana observada en las características generales de los casos asociados a antiepilépticos, al aumentar la proporción de casos desarrollados en niños, especialmente en SSJ, en donde el 50% de los casos asociados a valproato se desarrollaron en la población infantil (tabla 31). En cuanto al sexo, se encontró nuevamente un porcentaje ligeramente superior de mujeres, aunque esta situación se invierte en los casos de SSJ.

La principal indicación de valproato fue el tratamiento de convulsiones/epilepsia.

El periodo de latencia medio no superó el mes de tratamiento con valproato en SSJ, mientras que en los casos de NET fue superior a 2 meses y para EM no hay datos. El periodo medio de recuperación mantuvo la tendencia de las características generales de los casos asociados a antiepilépticos, en el que la recuperación fue mayor para las reacciones más graves, NET.

El desenlace de recuperación fue el más destacado, sin registros mortales en ningún caso.

En todos los casos de EM, SSJ y NET hubo combinación de 2 ó más fármacos sospechosos, siendo el segundo fármaco sospechoso otro antiepiléptico, en general, lamotrigina (tabla 32).

La dosis media/día de valproato fue notablemente inferior en NET que en SSJ y EM.

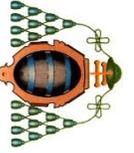


Tabla 31. Características generales de los casos asociados a valproato (n = 21)

		EM (n=3)	SSJ (n=10)	NET (n=8)	SSJ + NET (n=18)	<i>P</i> (SSJ vs NET)	<i>P</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (media, mínimo y máximo)</b>		22 (7, 68)	11,5 (2, 43)	33,5 (10, 55)	29 (2, 55)	0,08	0,75
	Adulto	33,3% (1)	40% (4)	75% (6)	55,6% (10)		
	Adolescente		10% (1)	12,5% (1)	11,1% (2)		
	Anciano	33,3% (1)	—	—	—		
	Niño	33,3% (1)	50% (5)	12,5% (1)	33,3% (6)		
<b>Sexo, % (n)</b>	Femenino	100% (3)	40% (4)	62,5% (5)	50% (9)	0,36	0,11
	Masculino		60% (6)	37,5% (3)	50% (9)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>	Convulsiones	100% (3)	100% (10)	87,5% (7)	94,4% (17)	0,27	0,68
	Desconocido	—	—	12,5% (1)	5,6% (1)		
<b>Latencia, días media ± SEM (n)</b>	No hay datos	No hay datos	14 ± 9,85 (3)	53,20 ± 15,88 (5)	38,5 ± 12,32 (8)	0,08	—
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	No hay datos	No hay datos	9 ± 2,00 (2)	68,25 ± 48,79 (4)	48,5 ± 33,29 (6)	0,31	—
<b>Desenlace, % (n)</b>	Recuperado	66,7% (2)	70% (7)	87,5% (7)	77,8% (14)	0,39	0,68
	No recuperado	33,3% (1)	30% (3)	12,5% (1)	22,2% (4)		
	Mortal	—	—	—	—		
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>		2 ± 0	2 ± 0	2,63 ± 0,50	2,28 ± 0,23		0,16
<b>Fármacos antiepilépticos, media ± SEM</b>		2 ± 0	2 ± 0	2,25 ± 0,25	2,11 ± 0,11	0,32	0,33
<b>Casos de valproato como único fármaco</b>		0	0	0	0	0,33	
<b>Dosis mg media valproato, ± SEM (n)</b>		600 (1)	768 ± 196,61 (8)	1112,50 ± 271,53 (8)	940,63 ± 167,91 (16)	0,35	—



En todos los casos asociados a valproato, hubo al menos otro principio activo asociado a valproato. Los fármacos utilizados concomitantemente con valproato fueron AINEs, antibióticos, antiepilépticos y antineoplásicos. En la mayoría de casos de EM/SSJ/NET asociados a valproato, éste fue combinado con lamotrigina.

Tabla 32. Distribución de frecuencias de fármacos administrados conjuntamente con valproato

Fármaco	EM (n*=3)	SSJ (n*=10)	NET (n*=8)
Azitromicina	—	—	1
Carbamazepina	—	1	1
Cefixima	—	—	1
Fenitoina	—	1	2
Fenobarbital	—	—	1
Lamotrigina	3	8	6
Temozolamida	—	—	1

n\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos sospechosos concomitantes

#### 4.5.1.3.5 FENOBARBITAL

Observando la distribución de las características generales de los casos asociados a fenobarbital, se apreció que el único caso de EM y 1 de los 2 casos de SSJ asociados a fenobarbital se desarrollaron en niños, mientras que los casos de NET se desarrollaron principalmente en adultos. En cuanto al sexo, se encontró que el único caso de EM fue mujer; de los 2 casos de SSJ uno fue mujer y otro hombre y, en NET, 4 fueron mujeres y 4 hombres (tablas 33 - 35).

Tabla 33. Característica del caso de EM asociado a fenobarbital

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración de la reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a fenobarbital	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
11 años/ F	Convulsiones	144 mg	Hepatitis colestásica, Anemia aplásica	EM	No	Recuperado	62 días/ 8 días	9 días	No hay	No procede



Tabla 34. Características de los casos de SSJ asociados a fenobarbital

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración de la reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a fenobarbital	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
19 años/ F	Epilepsia	45 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ 15 días	13 días	No hay	No procede
3 años/ M	Convulsiones	30 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	4 días/ 16 días	12 días	No hay	No procede

La indicación de tratamiento con fenobarbital fue únicamente convulsiones/epilepsia. Los casos con un mayor periodo de latencia se observaron en NET. El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación, registrándose los únicos casos mortales en NET.

Tabla 35. Características de los casos de NET asociados a fenobarbital

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración de la reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a fenobarbital	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
76 años/ F	Epilepsia	100 mg	No hay datos	NET	Sí	Desconocido	Sin datos/ 45 días	Sin datos	No hay	No procede
76 años/ F	Epilepsia	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Mortal	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	No hay	No procede
72 años/ F	Epilepsia	No hay datos	Enzimas hepáticas elevadas, Eosinofilia, Fiebre	NET	Sí	Mortal	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	Dexametasona/ sin datos Fenitoina/ sin datos	Sin datos/ Sin datos
61 años/ M	Epilepsia	150 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	47 días/ 18 días	4 días	Amoxicilina/ 4 días Lactulosa/ 44 días Metamizol/ 5 días Tiamina/ 7 días Triazolam/ sin datos	3días/ 2 días/ 4 días/ 4 días/ 4 días
44 años/ M	Epilepsia	200 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	30 días/ 20 días	20 días	No hay	No procede
36 años/ M	Epilepsia	50 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	42 días/ 98 días	95 días	Azitromicina/ 3 días Carbamazepina/ 98 días Cefixima/ 4 días Lamotrigina/ 98 días Valproato/ 98 días	2 días/ 95 días/ 6 días/ 95 días/ 95 días
21 años/ M	Epilepsia	No hay datos	Enzimas hepáticas elevadas, Hepatitis	NET	Sí	Recuperado	29 días/ 30 días	21 días	Fenitoina/ 21 días	21 días



En el único caso de EM, fenobarbital fue el único fármaco notificado como sospechoso, lo mismo ocurre en los 2 casos de SSJ, mientras que en la mayor parte de los casos de NET hubo combinación de 2 ó más fármacos sospechosos. Los fármacos utilizados concomitantemente con fenobarbital fueron AINEs, antibióticos, antiepilépticos, benzodiazepina, laxantes y vitaminas.

#### 4.5.1.3.6 OTROS ANTIEPILÉPTICOS

##### a) Oxcarbazepina (n = 4)

Se registró 1 caso de EM asociado a oxcarbazepina que se desarrolló en un paciente de 74 años de edad y de sexo masculino, para la indicación de epilepsia a una dosis de 600 mg/día. Preciso de ingreso hospitalario y su desenlace fue de recuperación. No hubo más fármacos sospechosos de la reacción.

Tabla 36. Descripción del caso de EM asociado a oxcarbazepina

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración de la reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a oxcarba- zepina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
74 años/ M	Epilepsia	600 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	4 días/ 10 días	8 días	No hay	No procede

Se encontró 1 caso de SSJ asociado a oxcarbazepina en una paciente de 17 años de edad y de sexo femenino, para la indicación de trastorno psiquiátrico a una dosis de 1200 mg/día. Preciso de ingreso hospitalario y su desenlace fue de recuperación. No hubo más fármacos sospechosos de la reacción.

Tabla 37. Descripción del caso de SSJ asociado a oxcarbazepina

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración de la reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a oxcarba- zepina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
17 años/ F	Trastorno psiquiátrico	1200 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ 15 días	13 días	No hay	No procede



Se registraron 2 casos de NET asociados a oxcarbazepina en pacientes de 71 y 7 años de edad, ambos de sexo femenino, para la indicación de Parkinson a dosis desconocida en el primer caso y, para la indicación de epilepsia en el segundo caso. Precisaron de ingreso hospitalario ambos pacientes. El desenlace del primer caso fue de no recuperación y, para el segundo caso, el desenlace fue de “en proceso de recuperación” en el momento de la notificación. En el primer caso, la duración de tratamiento con oxcarbazepina fue de 10 meses y se registraron otros fármacos sospechosos de duración desconocida: AINEs (diclofenaco, ibuprofeno, metamizol), levodopa/carbidopa y tetrazepam. Para el segundo caso, la duración de tratamiento con oxcarbazepina fue de 4 años, desarrollándose la reacción 17 días después de introducir lamotrigina como terapia coadyuvante, segundo fármaco registrado como sospechoso de la reacción.

Tabla 38. Descripción de los casos de NET asociados a oxcarbazepina

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración de la reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a oxcarba- zepina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
71 años/ F	Parkinson	No hay datos	Hepatitis tóxica	NET	Sí	No recuperado	28 días/ 10 meses	10 meses	Diclofenaco/ sin datos Ibuprofeno/ sin datos Levodopa- carbidopa/ sin datos Metamizol/ sin datos Tetrazepam/ sin datos	Sin datos/ Sin datos/ Sin datos/ Sin datos
7 años/ F	Epilepsia	960 mg	Hepatopatía	NET	Sí	En recuperación	Sin datos/ 4 años	4 años	Lamotrigina/ 19 días	17 días

#### b) Gabapentina (n = 3)

Se registraron 2 casos de EM asociados a gabapentina que se desarrollaron en pacientes de 76 y 32 años de edad, ambos de sexo femenino, para la indicación de neuropatía a dosis de 1800 mg/día en el primer caso y, para indicación desconocida a dosis de 900 mg/día en el segundo caso. No precisaron de ingreso hospitalario. El desenlace fue desconocido en el primer caso y de recuperación en el segundo. Para ninguno de los 2 EM se registraron más fármacos sospechosos, desarrollándose la reacción en la segunda semana tras el inicio de tratamiento con gabapentina en el primer caso y, en la primera semana de tratamiento en el segundo caso.



Tabla 39. Descripción de los casos de EM asociados a gabapentina

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración de la reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a gabapentina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
76 años/ F	Neuralgia	1800 mg	Fiebre	EM	No	Desconocido	No hay datos/ 14 días	2 días	No hay	No procede
32 años/ F	No hay datos	900 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	3 días/ 5 días	3 días	No hay	No procede

Se encontró 1 caso de SSJ asociado a gabapentina en un paciente de 40 años y de sexo femenino, para una indicación y dosis diaria desconocida. Preciso de ingreso hospitalario. El desenlace fue de recuperación. La duración de tratamiento con gabapentina fue aproximadamente de 1 año, la reacción se desarrolló 21 días después de haber iniciado tratamiento concomitante con lamotrigina, fármaco que también fue registrado como sospechoso de la reacción.

Tabla 40. Descripción del caso de SSJ asociado a gabapentina

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración de la reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a gabapentina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
40 años/ F	Epilepsia	No hay datos	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ 381 días	380 días	Lamotrigina/ 21 días	21 días



#### 4.5.2 SUBGRUPO N02: ANALGÉSICOS

El total de reacciones cutáneas graves (EM + SSJ + NET) que se encontraron asociadas a algún analgésico fue de 83 que se distribuyeron en 38 NET, 23 EM y 22 SSJ.

##### 4.5.2.1 FRECUENCIA DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS

Se hallaron un total de 10 analgésicos asociados a las reacciones de EM, SSJ o NET cuyas frecuencias de aparición se distribuyeron de la siguiente manera:

Tabla 41. Frecuencia de fármacos analgésicos

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje (%)	Año de autorización de comercialización	Cociente frecuencia / años comercializados
METAMIZOL	34	38,2	1953	0,61
PARACETAMOL	31	34,8	1933	0,41
ACETILSALICILICO ACIDO	12	13,5	1922	0,14
FENTANILO	3	3,4	1965	0,07
PROPIFENAZONA*	3	3,4	1930	0,04
PIRAZINOBUAZONA	2	2,2	1973	0,06
TRAMADOL	2	2,2	1992	0,12
CLONIXINO	1	1,1	1975	0,03
SUMATRIPTAN	1	1,1	1993	0,06
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100,0</b>		

\*El total de casos de EM, SSJ y NET asociados a propifenazona fue de 5

El total de casos de EM, SSJ y NET asociados a propifenazona fue de 5, sin embargo, de estos 5 casos, en 2 la propifenazona fue notificada como uno de los principios activos de una especialidad farmacéutica que es combinación de paracetamol + propifenazona, como el paracetamol es el principio activo que aparece con más frecuencia en los casos de EM, SSJ y NET, se dejó, para facilitar el estudio, el paracetamol como principio activo sospechoso de la especialidad farmacéutica (se tienen en cuenta en los 31 casos notificados de paracetamol) y se excluyó a propifenazona. Por otro lado, en otro caso de propifenazona, éste fue notificado como uno de los principios activos de una especialidad farmacéutica que es combinación de dihidroergotamina (analgésico antimigrañoso) + propifenazona, en este caso, se dejó a propifenazona como principio activo sospechoso de la especialidad farmacéutica (se tiene en cuenta en los 3 casos



notificados de propifenazona) y se excluyó a dihidroergotamina, no encontrándose más casos asociados a este último fármaco. La dihidroergotamina constituiría el analgésico número 10 asociado a casos de EM, SSJ y NET.

Los analgésicos más frecuentes fueron metamizol (n = 34; 38,2%), seguido de paracetamol (n = 31; 34,8%) y ácido acetilsalicílico (n = 12; 13,5%). Todos los fármacos son bien conocidos en el mercado español. No obstante, entre los analgésicos notificados, pirazinobutazona fue retirado del mercado español en 2007.

La distribución de los analgésicos según su aparición en EM, SSJ y NET mostró que el analgésico más frecuente en los EM y SSJ fue paracetamol, mientras que en los casos de NET el analgésico más frecuente fue metamizol.

Tabla 42. Distribución de frecuencias de analgésicos según la reacción cutánea

Fármaco	Eritema multiforme	Síndrome de Stevens- Johnson	Necrólisis epidérmica tóxica	Total
ACETILSALICILICO ACIDO	3	7	2	12
CLONIXINO	1	0	0	1
FENTANILO	0	2	1	3
METAMIZOL	7	4	23	34
PARACETAMOL	12	9	10	31
PIRAZINOBUTAZONA	0	0	2	2
PROPIFENAZONA	2	1	0	3
SUMATRIPTAN	0	0	1	1
TRAMADOL	0	0	2	2
<b>TOTAL</b>	25	23	41	89

Atendiendo a si se trata de analgésicos AINEs, antimigrañosos o de analgésicos opioides, así como a la familia química a la que pertenecen, se encontró que los analgésicos más frecuentes pertenecen al grupo de AINEs y dentro de éstos, las familias químicas más destacadas fueron: pirazolona, paraaminofenol y salicilato. El segundo grupo analgésico más frecuente fueron los fármacos opioides, concretamente, agonistas puros, y, en último lugar, se situaron los analgésicos antimigrañosos representados por 1 caso asociado a sumatriptan y 1 caso asociado a dihidroergotamina, este último fármaco se presente en una especialidad farmacéutica constituida por la combinación de dihidroergotamina + propifenazona, comentado anteriormente.



Tabla 43. Clasificación de los analgésicos

Grupo analgésico	Familia química	Fármaco	Frecuencia
AINEs	Pirazolona	Metamizol	34
	Paraaminofenol	Paracetamol	31
	Salicilato	Ácido acetilsalicílico	10
	Pirazolona	Propifenazona	2
	Pirazolona	Pirazinobutazona	2
	Derivado nicotínico	Clonixino	1
Opioides	Derivado fenilpiperidina	Fentanilo	3
	Ciclohexano	Tramadol	2
Antimigrañosos	Derivado alcaloide cornezuelo	<i>Dihidroergotamina</i>	1
	Derivado serotonina	Sumatriptan	1

#### 4.5.2.2 MEDIDAS DE ASOCIACIÓN PARA LOS DISTINTOS FÁRMACOS ANALGÉSICOS

En el estudio de las *odds ratio* de notificación con un intervalo de confianza del 95% para las 3 reacciones consideradas en analgésicos de frecuencia  $\geq 3$ , los resultados oscilaron desde el valor más pequeño de 0,81 para ácido acetilsalicílico al valor más alto que fue 2,53 para metamizol. De todos los analgésicos hallados tan solo metamizol mostró una asociación clínicamente relevante que fue expresada por una OR  $> 2$  y un intervalo de confianza situado por encima de 1.

Los valores de la razón entre proporciones de notificación (PRR) para las 3 reacciones consideradas con un intervalo de confianza del 95% coinciden en sus valores más altos y bajos con la OR. El cálculo de la ji-cuadrado, dio un valor máximo para metamizol y un valor mínimo para fentanilo.

Tabla 44. Medidas de asociación de fármacos analgésicos de  $n \geq 3$  con el desarrollo de EM + SSJ + NET

Grupo analgésico	Fármaco	N/Total de notificaciones	OR (IC95%)	PRR (IC95%)	X <sup>2</sup>
AINES	<b>Metamizol</b>	<b>34/2011</b>	<b>2,53 (1,79-3,57)</b>	<b>2,50 (1,78-3,52)</b>	<b>29,76</b>
	Paracetamol	31/2627	1,74 (1,22-2,55)	1,73 (1,21-2,48)	9,35
	Ácido acetilsalicílico	12/2145	0,81 (0,46-1,43)	0,81 (0,46-1,43)	0,55
	Propifenazona*	5/322	2,27 (0,94-5,52)	2,25 (0,94-5,39)	3,50
Opioides	Fentanilo	3/352	1,24 (0,4-3,86)	1,23 (0,40-3,82)	0,002

\* Para el cálculo de las medidas de asociación se tuvo en cuenta la frecuencia total real de cada analgésico, considerando su presencia tanto en especialidades farmacéuticas monofármaco como en combinaciones de más de un fármaco.

En el cálculo de las medidas de asociación entre la administración de analgésicos de frecuencia  $\geq 3$  y el desarrollo de EM, el valor más alto de OR para un intervalo de



## RESULTADOS

confianza del 95% fue para paracetamol y el valor más bajo fue para ácido acetilsalicílico, para los 3 analgésicos encontrados con  $n \geq 3$  en EM, el intervalo de confianza incluyó el valor 1. Los fármacos con valores más altos y bajos de la PRR coincidieron con los obtenidos en el cálculo de las OR. El valor más alto de la ji-cuadrado fue para paracetamol y el valor más bajo para metamizol.

Tabla 45. Medidas de asociación de analgésicos con el desarrollo de EM

Grupo analgésico	Fármaco	N/Total de notificaciones	OR (IC95%)	PRR (IC95%)	X <sup>2</sup>
AINES	Metamizol	7/2011	1,21 (0,57-2,56)	1,21 (0,57-2,55)	0,25
	Paracetamol	12/2627	1,59 (0,91-2,77)	1,60 (0,9-2,85)	2,21
	Ácido acetilsalicílico	3/2145	0,48 (0,15-1,49)	0,48 (0,15-1,49)	1,20

\* Para el cálculo de las medidas de asociación se tuvo en cuenta la frecuencia total real de cada analgésico, considerando su presencia en especialidades farmacéuticas como monofármaco o en combinaciones de más de un fármaco.

Al calcular la OR con intervalo de confianza del 95% para establecer la asociación entre analgésicos de frecuencia  $\geq 3$  y el desarrollo de las reacciones cutáneas severas SSJ + NET, el valor más alto fue para metamizol, mientras que el valor más baj fue para ácido acetilsalicílico. Los fármacos con los valores más altos y bajos de la PRR coincidieron con los obtenidos con las OR. El valor más elevado obtenido de la ji-cuadrado fue para metamizol y el valor más pequeño para ácido acetilsalicílico.

Tabla 46. Medidas de asociación de analgésicos con el desarrollo de SSJ + NET

Grupo analgésico	Fármaco	N/Total de notificaciones	OR (IC95%)	PRR (IC95%)	X <sup>2</sup>
AINES	Metamizol	27/2011	3,52 (2,39-5,19)	3,48 (2,37-5,12)	45,5
	Paracetamol	19/2627	1,84 (1,16-2,92)	1,84 (1,16-2,90)	7,02
	Ácido acetilsalicílico	9/2145	1,05 (0,54-2,03)	1,05 (0,54-2,03)	0,02
	Propifenazona*	3/322	2,35 (0,75-7,34)	2,34 (0,76-7,23)	1,15
Opioides	Fentanilo	3/352	2,15 (0,69-6,71)	2,14 (0,69-6,61)	0,85

\* Para el cálculo de las medidas de asociación se tuvo en cuenta la frecuencia total real de cada analgésico, considerando su presencia en especialidades farmacéuticas como monofármaco o en combinaciones de más de un fármaco.

## 4.5.2.3 CONOCIMIENTO PREVIO

Tras la búsqueda de información que relaciona el consumo de analgésicos y el desarrollo de EM, SSJ o NET en las fichas técnicas correspondientes, en la base de datos de Micromedex<sup>®</sup> 2.0, en Meyler's Side Effects of Drugs (2006) y en Martindale The Complete Drug Reference (2005) encontramos:



- En 5 de los 10 analgésicos notificados hallamos alguna referencia a su consumo y el desarrollo de EM, SSJ o NET (metamizol, paracetamol, ácido acetilsalicílico, pirazinobutazona y propifenazona). De estos 5 analgésicos, en todos se advierte en ficha técnica del riesgo de producirse alguna de estas reacciones salvo en el caso de pirazinobutazona para el que no hay ficha técnica disponible (retirado del mercado en 2007).
- En 5 de los 10 analgésicos notificados (fentanilo, tramadol, clonixino, dihidroergotamina y sumatriptan) no encontramos referencia al desarrollo de EM, SSJ o NET ya sea porque no se encontró el analgésico en cuestión en las fuentes de información utilizadas, o no se encontró asociación con el desarrollo de estas reacciones.

Tabla 47. Conocimiento previo de reacciones cutáneas en los analgésicos

Grupo analgésico	Fármaco	OR y límite inferior IC 95% >1	Ficha Técnica	Micromedex®	Meyler's	Martindale
AINES	Metamizol	Sí	Sí	Sí	No	Sí
	Paracetamol	Sí	No	Sí	No	No
	Ácido acetilsalicílico	No	No	No	Sí	No
	Propifenazona*	No	Sí	—**	No	No
	Pirazinobutazona	—	No disponible	—**	Sí	Sí
	Clonixino	—	No	No	—**	No
Opioides	Fentanilo	No	No	No	No	No
	Tramadol	—	No	No	No	No
Antimigranosos	Dihidroergotamina*	—	No	No	—**	No
	Sumatriptan	—	No	No	No	No

\*Se tuvo en cuenta la frecuencia total real de cada analgésico, considerando su presencia ya sea en especialidades farmacéuticas como único fármaco o en especialidades farmacéuticas que son combinaciones de más de un fármaco. \*\* No se encontró el fármaco en esta fuente de información.

#### 4.5.2.4 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CASOS DE REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADOS A FÁRMACOS ANALGÉSICOS

La mayoría de los casos de EM, SSJ y NET asociados a analgésicos se desarrollaron en adultos, con una mediana de edad de 44 años en EM, 36 años en SSJ y 61 años en NET. También se observó que la mayoría de las reacciones de EM y SSJ se desarrollaron en hombres, mientras que en NET fue ligeramente superior el porcentaje de



## RESULTADOS

mujeres. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del sexo entre EM y SSJ + NET (tabla 48).

La principal indicación de tratamiento con analgésicos fue analgesia seguido de pirexia. El periodo de latencia medio no superó los 10 días de tratamiento, siendo este periodo superior para los casos de SSJ y NET que en EM. El periodo de recuperación medio fue próximo a los 15 días en EM, SSJ y NET, siendo el periodo de recuperación asociado a los casos de EM más corto que la recuperación asociada a SSJ y NET. El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación, los únicos casos mortales registrados fueron en NET. La media de fármacos sospechosos notificados por reacción fue  $\geq 2$  y en la mayoría de las reacciones solo hubo 1 analgésico notificado, siendo muy pocos los que registraron una combinación de 2 ó más analgésicos (tabla 48).

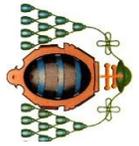


Tabla 48. Características generales de los casos asociados a analgésicos (n = 89)

	EM (n=23 casos/25 analgésicos)	SSJ (n=22 casos/23 analgésicos)	NET (n=38 casos/41 analgésicos)	SSJ + NET (n=60 casos/64 analgésicos)	<i>p</i> (SSJ vs NET)	<i>P</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	44 (18,80)	36 (16,85)	61 (8,93)	49 (8,93)	0,2	0,26
Adulto	78,3% (18)	68,2% (15)	57,9% (22)	61,7% (37)		
Adolescente	—	9,1% (2)	5,3% (2)	6,7% (4)		
Anciano	21,7% (5)	22,7% (5)	31,6% (12)	28,3% (17)		
Niño	—	—	5,3% (2)	3,3% (2)		
<b>Sexo, % (n)</b>					0,2	0,02*
Femenino	17,4% (4)	31,8% (7)	52,6% (20)	45% (27)		
Masculino	82,6% (19)	63,6% (14)	47,4% (18)	53,3% (32)		
Desconocido	—	4,5% (1)	—	1,7% (1)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>					0,4	0,09
Dolor	47,8% (11)	63,6% (14)	57,9% (22)	60% (36)		
Otras indicaciones	21,7% (5)	13,5% (3)	7,9% (3)	10% (6)		
Pirexia	8,7% (2)	13,5% (3)	21% (8)	18,3% (11)		
Desconocido	21,7% (5)	13,5% (3)	13,2% (5)	13,3% (8)		
<b>Latencia, día media ± SEM (n)</b>	4,82 ± 1,39 (22)	9,74 ± 4,24 (19)	8,03 ± 2,22 (35)	8,63 ± 2,05 (54)	0,7	0,11
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	10,71 ± 2,50 (14)	14,20 ± 3,04 (15)	16,96 ± 2,06 (26)	15,95 ± 1,70 (41)	0,5	0,1
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,1	0,23
Recuperado	78,3% (18)	81,8% (18)	60,5% (23)	68,3% (41)		
Recuperado con secuelas	—	4,5% (1)	7,9% (3)	6,7% (4)		
No recuperado	13% (3)	—	13,2% (5)	8,3% (5)		
Mortal	—	—	15,8% (6)	10% (6)		
Desconocido	8,7% (2)	13,5% (3)	2,6% (1)	6,7% (4)		
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	2,14 ± 0,26	2,45 ± 0,45	2,50 ± 0,30	2,48 ± 0,25	0,6	0,6
<b>Fármacos analgésicos, media ± SEM por caso</b>	1,05 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,08 ± 0,04	1,07 ± 0,03	0,9	0,8

n\*: es el número total de analgésicos encontrados que no necesariamente coincide con el número de reacciones adversas analizadas ya que en una misma reacción puede haber 1,2 ó más analgésicos



## RESULTADOS

## 4.5.2.4.1 METAMIZOL

La frecuencia de notificación de metamizol fue de 34. Al estudiar las características generales de los casos asociados a metamizol, se encontró que el fármaco estaba en distintas especialidades farmacéuticas como único principio activo o combinado con otros principios activos:

- Casos con especialidades farmacéuticas con metamizol como único fármaco: 25
- Casos con especialidades farmacéuticas que son combinaciones de metamizol + espasmolítico: 6 (en 4 de estas 6 notificaciones el espasmolítico fue butilescopolamina)
- Notificaciones de metamizol como principio activo: 3

De las especialidades encontradas en las notificaciones Syntaverin<sup>®</sup> (metamizol + pramiverina) y Valmodon<sup>®</sup> (metamizol + escopolamina metilbromuro) son bajas de comercialización desde el año 1998.

La mayor parte de los casos de EM, SSJ y NET asociados a metamizol se desarrollaron en adultos y ancianos (mediana de edad: 58 años en EM, 79 años en SSJ y 63 años en NET). En cuanto a la distribución del sexo de los pacientes con metamizol, varía con respecto al patrón de SSJ encontrado en las características asociadas a analgésicos en general: en los casos de EM hubo más hombres que mujeres, en los casos de SSJ se igualó el porcentaje de hombres y mujeres y, en los casos de NET fue mayor el porcentaje de mujeres, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre EM y SSJ + NET (tabla 49).

La indicación principal del tratamiento con metamizol fue el dolor.

La latencia media para el desarrollo de las reacciones no superó los 10 días, siendo marcadamente menor la latencia media en los casos de EM en comparación con los casos de SSJ y NET. En cuanto a la recuperación media de las reacciones, se observó que fue superior en los casos de NET y menor para EM.

El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación, registrándose el único caso mortal entre los casos de NET.

La dosis media de metamizol fue superior para los casos de NET, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas entre EM y SSJ + NET, y, entre SSJ y NET.

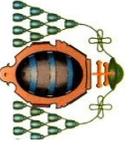


Tabla 49. Características generales de los casos asociados a metamizol (n = 34)

	EM (n=7)	SSJ (n=4)	NET (n=23)	SSJ + NET (n=27)	<i>p</i> (SSJ vs NET)	<i>p</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	58 (18, 77)	79 (33, 84)	63 (14, 93)	64 (14, 93)	0,52	0,38
Adulto	57% (4)	25% (1)	56,5% (13)	51,8% (14)		
Adolescente	—	—	8,7% (2)	7,4% (2)		
Anciano	42,9% (3)	75% (3)	34,8% (8)	40,7% (11)		
Niño	—	—	—	—		
<b>Sexo, % (n)</b>						
Femenino	14,3% (1)	50% (2)	60,9% (14)	59,3% (16)	0,69	0,04
Masculino	85,7% (6)	50% (2)	39,1% (9)	40,7% (11)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>						
Dolor	57% (4)	100% (4)	65,2% (15)	70,3% (19)	1	0,11
Otras indicaciones	28,6% (2)	—	4,3% (1)	3,7% (1)		
Pirexia	—	—	17,4% (4)	14,8% (4)		
Desconocido	14,3% (1)	—	13% (3)	11,1% (3)		
<b>Latencia, día media ± SEM (n)</b>	4,50 ± 1,52 (6)	8,25 ± 3,57 (4)	9,86 ± 3,57 (21)	9,60 ± 3,03 (25)	0,76	0,1
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	8,00 ± 2,52 (3)	10,00 ± 2,16 (4)	22,33 ± 3,01 (12)	19,25 ± 2,67 (16)	0,01*	0,03*
<b>Desenlace, % (n)</b>						
Recuperado	71,4% (5)	100% (4)	69,6% (16)	74,1% (20)		
Recuperado con secuelas	—	—	4,3% (1)	3,7% (1)		
No recuperado	—	—	21,7% (5)	18,5% (5)		
Mortal	—	—	4,3% (1)	3,7% (1)		
Desconocido	28,6% (2)	—	—	—		
<b>Dosis media metamizol en mg ± SEM (n)</b>	1225,00 ± 487,55 (3)	1037,50 ± 462,50 (2)	3281,25 ± 576,91 (16)	3031,94 ± 540,08 (18)	0,03*	0,03*
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	3,00 ± 0,53	2,25 ± 0,48	2,48 ± 0,40	2,44 ± 0,30	0,71	0,22
<b>Fármacos analgésicos, media ± SEM por caso</b>	1 ± 0	1,25 ± 0,25	1,13 ± 0,7	1,15 ± 0,07	0,67	0,04*



En la mayoría de los casos se notificaron 2 ó más fármacos sospechosos siendo poco frecuente la notificación de 2 ó más analgésicos sospechosos para el mismo caso. Los principales fármacos sospechosos concomitantes fueron antibióticos, antiepilépticos, antiinflamatorios y otros analgésicos (tabla 50). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de analgésicos sospechosos por caso entre EM y SSJ + NET.

Tabla 50. Distribución de la frecuencia de fármacos administrados conjuntamente con metamizol

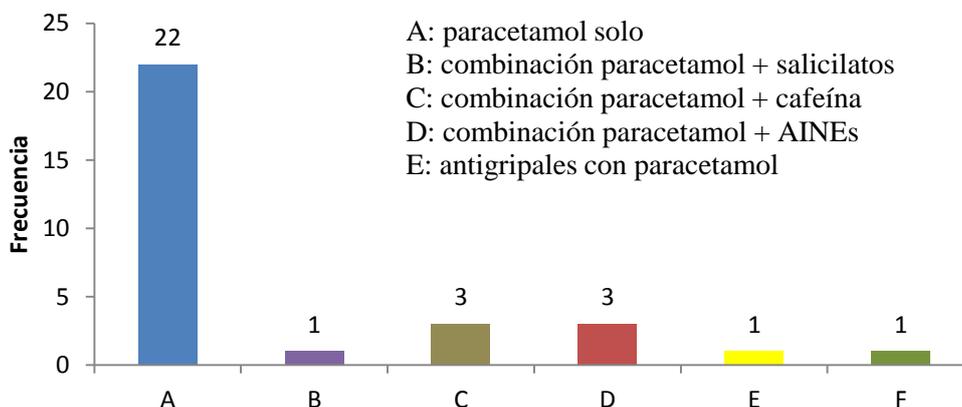
Fármacos	EM (n*=7)	SSJ(n*=4)	NET (n*=23)
Amikacina	1	—	—
Capecitabina	—	—	1
Cefonicida	1	—	—
Celecoxib	—	1	—
Claritromicina	1	—	—
Cotrimoxazol	1	—	1
Eritromicina	—	1	—
Etretinato	1	—	—
Fenitoina	—	—	2
Ibuprofeno	—	1	—
Imipenem	—	—	2
Moxifloxacino	1	—	—
Ofloxacino	—	—	1
Paracetamol	—	—	1
Sulfasalazina	—	1	—

n\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos sospechosos concomitantes

#### 4.5.2.4.2 PARACETAMOL

La frecuencia de notificación de paracetamol fue de 31. Al estudiar las características generales de los casos asociados a paracetamol, se encontró el fármaco en distintas especialidades farmacéuticas como único principio activo o combinado con otros principios activos (fig 13):

Figura 13. Distribución de las notificaciones de paracetamol





De todas estas especialidades, 3 han sido bajas de comercialización: Dolo-Tanderil<sup>®</sup> (hidroxilfenilbutazona + paracetamol) en 1993 por razones de seguridad, Fenalgin<sup>®</sup> (cafeína + paracetamol + propifenazona) por razones comerciales en 2004 y Relaxibys<sup>®</sup> (carisaprodoal + paracetamol) en 2008 por razones de seguridad.

La mayoría de los casos de EM, SSJ y NET asociados a paracetamol se desarrollaron en adultos con una mediana de edad de 43,5 años en EM, 33 años en SSJ y 35,5 años en NET. En cuanto al sexo de los pacientes, fue mayoritario el masculino en EM y SSJ mientras que en NET destacó el sexo femenino, siguiendo el patrón de distribución encontrado en las características asociadas a los analgésicos en general. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la distribución por sexo entre EM y SSJ + NET, y, entre SSJ y NET (tabla 51).

La principal indicación de tratamiento de paracetamol en EM y SSJ fue el dolor, sin embargo, en los casos de NET, la principal indicación fue pirexia. La latencia media de las reacciones no superó, en general, los 5 días de tratamiento. La recuperación media no superó los 20 días, hallándose en los casos de SSJ el periodo medio de recuperación mayor. El desenlace de las reacciones fue principalmente el de recuperación, los únicos casos mortales que se encontraron fue en NET. La dosis media de paracetamol fue mayor en los casos de EM que en SSJ y NET.

Tabla 51. Características de los casos asociados a paracetamol (n = 31)

	EM (n=12)	SSJ (n=9)	NET (n=10)	SSJ + NET (n=19)	$P$ (SSJ vs NET)	$P$ (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	43,5 (23,80)	33 (16,49)	35,5 (8,86)	33 (8,86)	0,3	0,3
Adulto	83,3% (10)	88,9% (8)	60% (6)	73,7% (14)		
Adolescente	—	11,1% (1)	10% (1)	10,5% (2)		
Anciano	16,7% (2)	—	20% (2)	10,5% (2)		
Niño	—	—	10% (1)	5,3% (1)		
<b>Sexo, % (n)</b>						
Femenino	8,3% (1)	11,1% (1)	70% (7)	42,1% (8)	0,02*	0,04*
Masculino	91,7% (11)	77,8% (7)	30% (3)	52,6% (10)		
Desconocido	—	11,1% (1)	—	5,3% (1)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>						
Dolor	50% (6)	44,4% (4)	20% (2)	31,6% (6)	0,4	0,1
Otras indicaciones	16,7% (2)	11,1% (1)	10% (1)	10,5% (2)		
Pirexia	16,7% (2)	33,3% (3)	60% (6)	47,4% (9)		
Desconocido	16,7% (2)	11,1% (1)	10% (1)	10,5% (2)		
<b>Latencia, día media ± SEM (n)</b>	4,45 ± 2,47 (11)	2,63 ± 1,13 (8)	5,67 ± 1,56 (9)	4,24 ± 1,04 (17)	0,2	0,9
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	12,25 ± 4,20 (8)	18,50 ± 6,04 (6)	12,00 ± 3,25 (8)	14,79 ± 3,17 (14)	0,4	0,6
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,1	0,09
Recuperado	83,3% (10)	77,8% (7)	40% (4)	57,9% (11)		
Recuperado con secuelas	—	11,1% (1)	20% (2)	15,8% (3)		
No recuperado	8,3% (1)	—	10% (1)	5,3% (1)		
Mortal	—	—	30% (3)	15,8% (3)		
Desconocido	8,3% (1)	11,1% (1)	—	5,3% (1)		
<b>Dosis media paracetamol en mg ± SEM (n)</b>	1400 ± 303,75 (7)	1078,57 ± 302,34 (7)	766,67 ± 116,67 (3)	985 ± 214,09 (10)	0,4	0,3
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	2 ± 0,30	1,78 ± 0,32	2,30 ± 0,34	2,05 ± 0,24	0,3	0,9
<b>Fármacos analgésicos, media ± SEM por caso</b>	1,17 ± 0,11	1,11 ± 0,11	1,20 ± 0,13	1,16 ± 0,09	0,6	1





En la mayor parte de los casos fueron notificados 2 ó más fármacos sospechosos de desarrollar la reacción. Los principales fármacos sospechosos que acompañaron al paracetamol en las notificaciones fueron principalmente antibióticos y AINEs.

Tabla 52. Distribución de frecuencia de los fármacos administrados conjuntamente a paracetamol

Fármacos	EM (n*=12)	SSJ (n*=9)	NET (n*=10)
Ambroxol	1	—	—
Amifostina	1	—	—
Amoxicilina	1	3	2
Cefditoreno	1	—	—
Ceftibuteno	—	—	2
Claritromicina	—	1	—
Clonixino	1	—	—
Clorhexidina	1	—	—
Diclofenaco	—	—	1
Dobesilato	—	—	1
Eritromicina	—	1	1
Ibuprofeno	2	—	—
Interferon	—	—	1
Levamisol	—	—	1
Lovastatina	1	—	—
Metamizol	1	1	2
Nabumetona	—	—	1
Roxitromicina	1	—	—
Sulfasalazina	—	1	—
Tetrazepam	1	—	1

n\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos sospechosos concomitantes

#### 4.5.2.4.3 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

##### 1- Casos de EM

Se encontraron 3 casos de EM asociados a ácido acetilsalicílico (AAS) que acontecieron en pacientes de 65, 60 y 18 años de edad, 2 de sexo masculino y 1 de sexo femenino. Las indicaciones encontradas fueron de profilaxis, nasofaringitis e indicación desconocida. Las dosis variaron desde 100 mg/día hasta 1500 mg/día. Las presentaciones farmacéuticas del AAS notificado fueron: Adiro<sup>®</sup> 100 mg comprimido, AAS<sup>®</sup> 500 mg comprimido (especialidades farmacéuticas que contienen AAS como único principio activo) y Couldina<sup>®</sup> comprimidos efervescentes (especialidad farmacéutica que contiene como principios activos AAS + fenilefrina + clorfenamina). En el momento de la notificación el desenlace de 2 casos fue de no recuperado y el de 1 caso fue de recuperado. El periodo de latencia desde el inicio de tratamiento con AAS hasta el inicio de la reacción fue de 15 días y 6 días para los casos en los que se conoció el dato. Tan solo en un caso hubo otros fármacos notificados como



sospechosos de la reacción: enalapril, glimepirida, metformina, estos fármacos formaban parte del tratamiento crónico del paciente.

Tabla 53. Descripción de los casos de EM asociados a ácido acetilsalicílico

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto ácido acetilsalicílico	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
65 años/ F	No hay datos	1 g	Conjuntivitis	EM	No	No recuperado	Sin datos/ 20 días	15 días	No hay	No procede
60 años/ M	Profilaxis	100 mg	No hay datos	EM	No	No recuperado	Sin datos/ Sin datos	No hay datos	Enalapril/ sin datos Glimepirida/ 5 años Metformina /5 años	Sin datos/ 5 años/ 5 años
18 años/ M	Nasofaringitis	1500 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	5 días/ 6 días	6 días	No hay	No procede

## 2- Casos de SSJ

Se encontraron 7 casos de SSJ asociados a AAS con edades comprendidas entre los 85 años y los 18 años, 3 pacientes fueron de sexo femenino y 4 fueron de sexo masculino. Las indicaciones principales fueron cefalea y gripe, todos los casos se recuperaron salvo uno para el que no hubo datos sobre el desenlace. La duración de la reacción no llegó a superar los 30 días y respecto a la duración del tratamiento con AAS hubo datos diferentes: pacientes con tratamientos de larga duración y pacientes con tratamientos de pocos días. Las presentaciones del AAS notificado fueron: 1 caso de Adiro<sup>®</sup> 200 mg comprimido, 4 casos de Aspirina<sup>®</sup> 500 mg comprimido, 1 caso de Couldina<sup>®</sup> comprimidos efervescentes y 1 caso de AAS notificado como principio activo. Salvo en dos casos, se notificaron otros fármacos sospechosos pertenecientes a diversos grupos terapéuticos: antiasmáticos, antibióticos, benzodiazepinas, betabloqueantes, diuréticos, mucolíticos y nitratos.



Tabla 54. Descripción de los casos de SSJ asociados a ácido acetilsalicílico

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto ácido acetilsalicílico	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
85 años/ F	No hay datos	200 mg	No hay datos	SSJ	No hay datos	Recuperado	13 días/ 1 año	1 año	Acetilcisteína/ sin datos Cloperastina/ sin datos Furosemida/ sin datos Hierro/ sin datos Nitroglicerina/ sin datos Ranitidina/ sin datos Zolpidem/ sin datos	5 días/ 5 días/ Sin datos/ Sin datos/ Sin datos/ Sin datos/ Sin datos
70 años/ M	Cefalea	1 g	Gingivitis	SSJ	Sí	Recuperado	22 días/ 1 día	4 días	Budesonida/ sin datos Deflazacort/ 28 días Indapamida/ 37 días Ipratropio bromuro/ sin datos Teofilina/ sin datos Terbutalina/ sin datos	Meses/ 34 días/ 34 días/ meses/ 43 días/ 34 días
65 años/ F	Desconocido	Sin datos	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ meses	Meses	Brotizolam/ 10 días Indapamida/ sin datos Levomepromazina/ sin datos Tetrazepam/ 10 días	7 días/ Meses/ Sin datos/ 7 días
62 años/ M	Gripe	1,5 g	Enzimas hepáticas elevada, disminución de peso	SSJ	No hay datos	Recuperado	30 días/ 2 días	1 día	No hay	No procede
54 años/ M	Dolor	500 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	26 días/ 26 días	0 días	No hay	No procede
27 años/ F	Dismenorrea	500 mg	No hay datos	SSJ	No hay datos	Desconocido	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	Atenolol/ 1 año Tiamazol/ 1 año	383 días/ 380 días
18 años/ M	Desconocido	Sin datos	No hay datos	SSJ	No hay datos	Recuperado	6 días/ Sin datos	Sin datos	Amoxicilina/ 5 días	7 días

### 3- Casos de NET

Se encontraron 2 casos de NET asociados a AAS. La edad de los pacientes fue de 77 y 11 años, siendo el primero de sexo femenino y el segundo de sexo masculino. En cuanto a la indicación de tratamiento con AAS en un caso fue desconocido y en otro caso fue el de cefalea. La dosis de AAS fue de 100 mg/día y 500 mg/día. Un caso tuvo desenlace mortal y el otro de recuperación. La duración de la reacción fue de 22 y 15 días. Las presentaciones del AAS notificado fueron: Adiro<sup>®</sup> 100 mg comprimido y Aspirina<sup>®</sup>



500 mg comprimido. En ambos casos se notificaron otros fármacos sospechosos de producir la reacción.

Tabla 55. Descripción de los casos de NET asociados a ácido acetilsalicílico

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a ácido acetilsalicílico	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
77 años/ F	No hay datos	100 mg	No hay datos	NET	Sí	Mortal	22 días/ sin datos	Sin datos	AINE/ sin datos Alendronato/ sin datos Cefuroxima/ sin datos Flupentixol/ sin datos Furosemida/ sin datos Omeprazol/ sin datos Piroxicam/ sin datos Verapamilo/ sin datos	Sin datos
11 años/ M	Cefalea	500 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	15 días/ 1 día	5 días	Amoxicilina- clavulánico/ 4 días	3 días

#### 4.5.2.4.4 OTROS FÁRMACOS ANALGÉSICOS

##### a) Fentanilo

Se encontraron 2 casos de SSJ asociados a fentanilo que acontecieron en pacientes con edades de 41 y 37 años, ambos de sexo masculino. Por otro lado se encontró 1 caso de NET asociado a fentanilo en un paciente con la edad de 80 años y de sexo femenino. Las dosis encontradas fueron de 0,6 mg/día y de 0,3 mg/día. El desenlace de la NET y de uno de los casos de SSJ fue de recuperación, mientras que el desenlace de otro de los casos de SSJ fue desconocido. La duración de la reacción fue mayor en el caso de NET que en el SSJ y la latencia respecto al inicio del tratamiento con fentanilo y el inicio de la reacción no superó los 28 días. En uno de los casos de SSJ y en el caso de NET se notificaron otros fármacos sospechosos: amifostina, capecitabina, metamizol y omeprazol.



Tabla 56. Descripción de los casos de SSJ y NET asociados a fentanilo

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración de la reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto fentanilo	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
41 años/ M	Dolor	No hay datos	Sin datos	SSJ	Sí	Desconocido	Sin datos/ 28 días	28 días	Amifostina/ 47 días	47 días
37 años/ M	Fractura	0,6 mg	Sin datos	SSJ	Sí	Recuperado	15 días/ 20 días	19 días	No hay	No procede
80 años/ F	Sin datos	0,3 mg	Sin datos	NET	Sí	Recuperado	44 días/ sin datos	18 días	Capecitabina/ 41 días/ Metamizol/ sin datos/ Omeprazol/ sin datos	11 días/ 18 días/ 18 días

## b) Propifenazona

Se encontraron 2 casos de EM asociados a propifenazona en pacientes con la edad 22 y 18 años, el primero de sexo masculino y el segundo de sexo femenino, para la indicación de gripe en uno y de indicación desconocida para el otro. Asimismo, se encontró 1 caso de SSJ asociado a propifenazona en un paciente de 17 años y sexo femenino para la indicación de migraña. Las dosis oscilaron entre 175 y 350 mg/ día. Los 3 casos se recuperaron, siendo la duración de la reacción mayor en SSJ que en los casos de EM. Las especialidades en que fue notificado propifenazona fueron: Optalidon<sup>®</sup> 175 mg grageas (especialidad farmacéutica que es combinación de propifenazona + cafeína) y Tonopan<sup>®</sup> grageas (especialidad farmacéutica que es combinación de dihidroergotamina + propifenazona + cafeína), la primera especialidad estuvo presente en los 2 casos de EM, mientras que la segunda especialidad estuvo presente en el caso de SSJ. No hubo más fármacos notificados como sospechosos de desarrollar la reacción.

Tabla 57. Descripción de los casos de EM y SSJ asociados a propifenazona

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración de la reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto propife- nazona	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
22 años/ M	Gripe	175 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	9 días/ 4 días	2 días	No hay	No procede
18 años/ F	No hay datos	350 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	9 días/ 1 día	7 días	No hay	No procede
17 años/ F	Migraña	175 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	22 días/ 1 día	1 día	No hay	No procede



#### **4.6. GRUPO J: ANTIINFECCIOSOS USO SISTÉMICO**

El grupo anatómico J fue el segundo más frecuentemente notificado ( $n = 400$ ), dentro del mismo, destaca 1 grupo terapéutico con  $n > 50$  que fue el grupo J01 ( $n = 303$ ) al que pertenecen los fármacos clasificados como antibióticos.

##### **4.6.1 SUBGRUPO TERAPÉUTICO J01: ANTIBIÓTICOS**

El total de reacciones cutáneas graves (EM + SSJ + NET) que se encontraron asociada a algún antibiótico del grupo J01 fue de 124 EM, 77 NET y 61 SSJ.

##### **4.6.2 FRECUENCIA DE FÁRMACOS ANTIBIÓTICOS**

Se notificaron un total de 49 antibióticos diferentes asociados al desarrollo de EM, SSJ o NET y cuyas frecuencias de aparición se recogen en la tabla 58:



Tabla 58. Frecuencia de fármacos antibióticos

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje	Año comercialización	Cociente frecuencia / años comercializados
AMOXICILINA	68	22,4	1958	1,33
COTRIMOXAZOL	59	19,5	1969	1,48
CIPROFLOXACINO	17	5,6	1988	0,81
VANCOMICINA	14	4,6	1972	0,38
LEVOFLOXACINO	13	4,3	1998	1,18
CLARITROMICINA	11	3,6	1991	0,61
CEFACLOR	10	3,3	1980	0,34
ERITROMICINA	7	2,3	1956	0,13
SULFADIAZINA	7	2,3	1945	0,11
AZITROMICINA	6	2,0	1991	0,33
CEFONICIDA	6	2,0	1985	0,25
CEFUROXIMA	6	2,0	1980	0,21
CEFTAZIDIMA	5	1,7	1985	0,21
CEFTIBUTENO	5	1,7	1993	0,31
IMIPENEM	5	1,7	1987	0,23
METRONIDAZOL	5	1,7	1960	0,10
CEFIXIMA	4	1,3	1990	0,21
GENTAMICINA	4	1,3	1965	0,09
NORFLOXACINO	4	1,3	1985	0,17
DOXICICLINA	3	1,0	1968	0,07
ESPIRAMICINA*	3	1,0	1972	0,08
MOXIFLOXACINO	3	1,0	1999	0,3
OFLOXACINO	3	1,0	1993	0,19
AMIKACINA	2	,7	1977	0,06
AZLOCILINA	2	,7	1981	0,07
CEFOTAXIMA	2	,7	1980	0,07
CEFTRIAXONA	2	,7	1986	0,09
CLINDAMICINA	2	,7	1970	0,05
CLOXACILINA	2	,7	1965	0,05
PIPEMIDICO ACIDO	2	,7	1981	0,07
ROXITROMICINA	2	,7	1990	0,11
TEICOPLANINA	2	,7	1991	0,11
AMPICILINA	1	,3	1965	0,02
AZTREONAM	1	,3	1988	0,05
BENCILPENICILINA	1	,3	1954	0,02
CEFALEXINA	1	,3	1974	0,03
CEFAZOLINA	1	,3	1973	0,03
CEFDITORENO	1	,3	2004	0,2
CEFEPIMA	1	,3	1995	0,07
CEFPROZILO	1	,3	1994	0,07
FENOXIMETILPENICILINA	1	,3	1968	0,02
FOSFOMICINA	1	,3	1972	0,03
JOSAMICINA	1	,3	1978	0,03
LINEZOLID	1	,3	2001	0,13
MIDECAMICINA	1	,3	1988	0,05
NITROFURANTOINA	1	,3	1955	0,02
PIPERACILINA	1	,3	1992	0,06
TOBRAMICINA	1	,3	1981	0,04
TROVAFLOXACINO	1	,3	1998	0,09
<b>Total</b>	<b>303</b>	<b>100,0</b>		

\*El total de casos de EM, SSJ y NET asociados a espiramicina fue 7 de los que en 2 casos fue notificado como acetilspiramicina y que se simplificaron a espiramicina, en 1 caso fue notificado como espiramicina propiamente dicho y en 4 casos se notificó como combinación de una especialidad farmacéutica de metronidazol + espiramicina, en esta última situación, para facilitar el estudio se dejó el metronidazol



## RESULTADOS

Los antibióticos más frecuentes fueron amoxicilina ( $n = 68$ ; 22,55%), cotrimoxazol o sulfametoxazol-trimetoprim ( $n = 59$ ; 19,5%) y ciprofloxacino ( $n = 17$ ; 5,6%).

De los antibióticos notificados, azlocilina fue baja en el mercado español por razones comerciales en 1991 y trovafloxacino está en suspensión de comercialización por alerta sanitaria desde 1998.

La distribución de los antibióticos según su relación con el desarrollo de EM, SSJ o NET mostró que el antibiótico más frecuente en EM fue amoxicilina, lo mismo sucede en la NET en donde el antibiótico más frecuente fue amoxicilina, mientras que en el SSJ fue cotrimoxazol (tabla 59).

Atendiendo a las familia de antibióticos, se observó que el grupo más destacado fue el de las penicilinas ( $n = 76$ ), seguido del grupo de sulfamidas - trimetroprim ( $n = 66$ ) y el grupo de cefalosporinas y análogos ( $n = 51$ ). Otros grupos de antibióticos registrados fueron tetraciclinas ( $n = 3$ ), aminoglicósidos ( $n = 7$ ), macrólidos, lincosamidas y estreptograminas ( $n = 33$ ), quinolonas ( $n = 43$ ) y otros antibacterianos ( $n = 14$ ) (tabla 60).



Tabla 59. Distribución de frecuencias de antibióticos por reacción cutánea

Fármaco	Eritema multiforme	Síndrome de Stevens- Johnson	Necrólisis epidérmica tóxica	Total
AMIKACINA	1	0	1	2
AMOXICILINA	33	17	18	68
AMPICILINA	0	1	0	1
AZITROMICINA	4	1	1	6
AZLOCILINA	0	0	2	2
AZTREONAM	1	0	0	1
BENCILPENICILINA	0	0	1	1
CEFACLOR	8	1	1	10
CEFALEXINA	1	0	0	1
CEFAZOLINA	1	0	0	1
CEFDITORENO	1	0	0	1
CEFEPIMA	0	0	1	1
CEFIXIMA	1	2	1	4
CEFONICIDA	5	0	1	6
CEFOTAXIMA	1	0	1	2
CEFPZOILO	1	0	0	1
CEFTAZIDIMA	1	0	4	5
CEFTIBUTENO	0	1	4	5
CEFTRIAXONA	1	0	1	2
CEFUROXIMA	2	0	4	6
CIPROFLOXACINO	7	2	8	17
CLARITROMICINA	5	3	3	11
CLINDAMICINA	2	0	0	2
CLOXACILINA	2	0	0	2
COTRIMOXAZOL	26	18	15	59
DOXICICLINA	1	0	2	3
ERITROMICINA	3	2	2	7
ESPIRAMICINA	2	0	1	3
FENOXIMETILPENICILINA	0	0	1	1
FOSFOMICINA	0	0	1	1
GENTAMICINA	2	1	1	4
IMIPENEM	2	1	2	5
JOSAMICINA	1	0	0	1
LEVOFLOXACINO	6	4	3	13
LINEZOLID	0	1	0	1
METRONIDAZOL	2	1	2	5
MIDECAMICINA	0	1	0	1
MOXIFLOXACINO	2	1	0	3
NITROFURANTOINA	0	1	0	1
NORFLOXACINO	1	2	1	4
OFLOXACINO	0	1	2	3
PIPEMIDICO ACIDO	2	0	0	2
PIPERACILINA	0	1	0	1
ROXITROMICINA	2	0	0	2
SULFADIAZINA	1	3	3	7
TEICOPLANINA	0	1	1	2
TOBRAMICINA	0	0	1	1
TROVAFLOXACINO	0	0	1	1
VANCOMICINA	5	3	6	14
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>70</b>	<b>97</b>	<b>303</b>



Tabla 60. Clasificación de los fármacos antibióticos

Grupo farmacológico	Familia de antibiótico	Fármaco	Frecuencia
J01A	Tetraciclina	DOXICICLINA	3
		AMOXICILINA	68
J01C	Beta-lactamas, penicilina	AMPICILINA	1
		AZLOCILINA	2
		BENCILPENICILINA	1
		CLOXACILINA	2
		FENOXIMETILPENICILINA	1
		PIPERACILINA	1
		Total	76
J01D	Cefalosporinas y análogos	AZTREONAM	1
		CEFACTOR	10
		CEFALEXINA	1
		CEFAZOLINA	1
		CEFDITORENO	1
		CEFEPIMA	1
		CEFIXIMA	4
		CEFONICID	6
		CEFOTAXIMA	2
		CEFPZOILO	1
		CEFTAZIDIMA	5
		CEFTIBUTENO	5
		CEFTRIAJONA	2
		CEFUROXIMA	6
		IMIPENEM	5
Total	51		
J01E	Sulfamidas y trimetoprim	COTRIMOXAZOL	59
		SULFADIAZINA	7
		Total	66
J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	AZITROMICINA	6
		CLARITROMICINA	11
		CLINDAMICINA	2
		ERITROMICINA	7
		ESPIRAMICINA	3
		JOSAMICINA	1
		MIDECAMICINA	1
		ROXITROMICINA	2
		Total	33
J01G	Aminoglicósidos	AMIKACINA	2
		GENTAMICINA	4
		TOBRAMICINA	1
		Total	7
J01M	Quinolonas	CIPROFLOXACINO	17
		LEVOFLOXACINO	13
		MOXIFLOXACINO	3
		NORFLOXACINO	4
		OFLOXACINO	3
		PIPEMIDICO ACIDO	2
		TROVAFLOXACINO	1
		Total	43
J01X	Otros antibacterianos	FOSFOMICINA	1
		LINEZOLID	1
		METRONIDAZOL	5
		NITROFURANTOINA	1
		TEICOPLANINA	2
		VANCOMICINA	14
Total	24		
TOTAL			303



## 4.6.2.1 MEDIDAS DE ASOCIACIÓN PARA LOS DISTINTOS FÁRMACOS ANTIBIÓTICOS

En el estudio de las *odds ratio* de notificación con un intervalo de confianza del 95% para las 3 reacciones analizadas para antibióticos de frecuencia  $\geq 3$ , osciló desde el valor más pequeño hallado de 0,36 para moxifloxacino al valor más alto que fue 63,24 para ceftributeno. Del total de antibióticos encontrados, tan solo 9 presentaron una asociación con relevancia clínica que fue expresada por una  $OR \geq 2$  y un intervalo de confianza por encima de 1: cefaclor, cefixima, cefonicid, ceftributeno, cotrimoxazol, sulfadiazina, espiramicina, metronidazol y vancomicina.

Los valores de la razón entre proporciones de notificación (PRR) con un intervalo de confianza del 95% para las 3 reacciones, coinciden en sus valores más altos y bajos con la OR.

El cálculo de la ji-cuadrado dio un valor máximo para cotrimoxazol y mínimo para doxiciclina (tabla 61).

Tabla 61. Medidas de asociación de fármacos antibióticos de  $n \geq 3$  con el desarrollo de EM + SSJ + NET

Grupo farmacológico	Fármaco	N/Total de notificaciones	OR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	$\chi^2$
J01A	DOXICICLINA	3/362	1,20 (0,39-3,76)	1,20 (0,39-3,71)	0
J01C	AMOXICILINA	68/5742	1,78 (1,39-2,29)	1,77 (1,39-2,27)	21,31
J01D	CEFACLOR	10/222	6,85 (3,62-12,95)	6,58 (3,58-12,10)	47,14
	CEFIXIMA	4/209	2,79 (1,04-7,54)	2,76 (1,04-7,31)	2,91
	CEFONICID	6/117	7,82 (3,43-17,82)	7,47 (3,42-16,32)	33,61
	CEFTAZIDIMA	5/92	8,30 (3,36-20,50)	7,91 (3,36-18,59)	30,20
	CEFTIBUTENO	5/50	15,97 (6,32-40,35)	14,47 (6,29-33,35)	62,77
	IMPENEM	5/213	3,47 (1,43-8,44)	3,41 (1,43-8,13)	8,53
J01E	COTRIMOXAZOL	59/1004	9,53 (7,27-12,51)	9,03 (6,99-11,67)	396,58
	SULFADIAZINA	7/106	10,03 (4,65-21,65)	9,63 (4,69-19,75)	54,06
J01F	AZITROMICINA	6/625	1,39 (0,62-3,12)	1,39 (0,62-3,08)	0,65
	CLARITROMICINA	11/1013	1,58 (0,87-2,87)	1,57 (0,87-2,83)	2,26
	ERITROMICINA	7/720	1,41 (0,67-2,99)	1,41 (0,67-2,96)	0,84
	ESPIRAMICINA**	7/342	3,05 (1,44-6,46)	2,98 (1,43-6,22)	9,19
J01G	GENTAMICINA	4/220	2,67 (0,99-7,19)	2,64 (1,00-6,98)	2,60
J01M	CIPROFLOXACINO	17/1627	1,53 (0,94-2,48)	1,52 (0,94-2,45)	3,01
	LEVOFLOXACINO	13/1197	1,63 (0,94-2,83)	1,62 (0,94-2,80)	3,05
	MOXIFLOXACINO	3/1198	0,36 (0,17-1,13)	0,36 (0,12-1,13)	2,74
	NORFLOXACINO	4/406	1,43 (0,53-3,84)	1,43 (0,54-3,80)	0,17
	OFLOXACINO	3/265	1,64 (0,52-5,13)	1,63 (0,53-5,04)	0,24
J01X	METRONIDAZOL**	5/131	5,73 (2,34-14,04)	5,55 (2,34-13,14)	18,68
	VANCOMICINA	14/291	7,36 (4,29-12,65)	7,06 (4,22-11,82)	72,16

\*\* Para el cálculo de las O.R. de espiramicina y metronidazol se tuvo en cuenta la frecuencia total real de cada uno de ellos, considerando su presencia tanto en especialidades farmacéuticas monofármaco como en especialidades farmacéuticas que son combinaciones de más de un fármaco.



En el cálculo de las medidas de asociación entre la administración de antibióticos y el desarrollo de EM, el valor más alto de OR con un intervalo de confianza del 95% fue para cefonicid y el valor más bajo para eritromicina. Los antibióticos en donde se observó una clara asociación con el desarrollo de EM por presentar una  $OR \geq 2$  y un intervalo de confianza por encima de 1 fueron: amoxicilina, cefaclor, cefonicid, cotrimoxazol, espiramicina y vancomicina.

En el cálculo de PRR con un intervalo de confianza del 95% coinciden en sus valores más altos y bajos con los obtenidos con la OR.

En el estudio de la ji-cuadrado, el valor más alto fue para cotrimoxazol y el valor más bajo para eritromicina (tabla 62).

Tabla 62. Medidas de asociación de fármacos antibióticos de  $n \geq 3$  con el desarrollo de EM

Grupo farmacológico	Fármaco	N/Total de notificaciones	OR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	$X^2$
J01C	AMOXICILINA	33/5742	2,09 (1,46-2,99)	2,08 (1,46-2,97)	17,00
J01D	CEFACTOR	8/222	13,15 (6,45-26,84)	12,72 (6,39-25,30)	84,76
	CEFONICID	5/117	15,60 (6,33-38,42)	14,97 (6,31-35,50)	64,50
J01E	COTRIMOXAZOL	26/1004	9,78 (6,53-14,63)	9,54 (6,44-14,15)	185,79
J01F	AZITROMICINA	4/625	2,31 (0,86-6,21)	2,30 (0,86-6,15)	1,76
	CLARITROMICINA	5/1013	1,71 (0,71-4,13)	1,70 (0,71-4,11)	1,44
	ERITROMICINA	3/720	1,45 (0,46-4,52)	1,45 (0,47-4,47)	0,08
	ESPIRAMICINA**	4/342	4,12 (1,53-11,09)	4,08 (1,53-10,86)	6,42
J01M	CIPROFLOXACINO	7/1627	1,50 (0,71-3,17)	1,50 (0,71-3,16)	1,14
	LEVOFLOXACINO	6/1197	2,01 (0,89-4,53)	2,00 (0,89-4,50)	2,94
J01X	VANCOMICINA	5/291	6,09 (2,50-14,85)	6,01 (2,51-14,42)	20,67

\*\* Para el cálculo de las O.R. de espiramicina y metronidazol se tuvo en cuenta la frecuencia total real de cada uno de ellos, considerando su presencia tanto en especialidades farmacéuticas monofármaco como en especialidades farmacéuticas que son combinaciones de más de un fármaco.

En el cálculo de las medidas de asociación entre la administración de antibióticos y el desarrollo de SSJ + NET, el valor más alto de OR con un intervalo de confianza del 95% fue para ceftibuteno y el valor más bajo para cefuroxima. Los antibióticos en donde se observó una clara asociación con el desarrollo de SSJ + NET por presentar una  $OR \geq 2$  y un intervalo de confianza por encima de 1 fueron: cefixima, ceftazidima, ceftibuteno, cotrimoxazol, sulfadiazina, metronidazol y vancomicina

En el cálculo de PRR con un intervalo de confianza del 95% coinciden en sus valores más altos y bajos con los obtenidos con la OR.

En el estudio de la ji-cuadrado, el valor más alto fue para cotrimoxazol y el valor más bajo para cefuroxima (ver tabla 63).



Tabla 63. Medidas de asociación de fármacos antibióticos de  $n \geq 3$  con el desarrollo de SSJ + NET

Grupo farmacológico	Fármaco	N/Total de notificaciones	OR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	X <sup>2</sup>
J01C	AMOXICILINA	35/5742	1,56 (1,11-2,21)	1,56 (1,11-2,20)	6,6
	CEFIXIMA	3/209	3,61 (1,15-11,32)	3,57 (1,16-11,03)	3,28
J01D	CEFTAZIDIMA	4/92	<b>11,39 (4,17-31,14)</b>	<b>10,93 (4,18-28,64)</b>	<b>26,76</b>
	CEFTIBUTENO	5/50	<b>26,30 (10,40-66,56)</b>	<b>23,77 (10,30-54,87)</b>	<b>108,40</b>
	CEFUROXIMA	4/609	0,82 (0,30-4,91)	0,82 (0,21-3,28)	0,002
	IMIPENEM	3/213	3,57 (1,14-11,19)	3,53 (1,15-10,90)	3,20
J01E	COTRIMOXAZOL	33/1004	<b>8,96 (6,26-12,82)</b>	<b>8,70 (6,15-12,31)</b>	<b>211,49</b>
	SULFADIAZINA	6/106	<b>21,02 (9,16-48,20)</b>	<b>19,88 (9,08-43,54)</b>	<b>106,19</b>
J01F	CLARITROMICINA	6/1013	1,48 (0,66-3,31)	1,48 (0,66-3,29)	0,91
	ERITROMICINA	4/720	1,39 (0,52-3,74)	1,39 (0,52-3,71)	0,13
	ESPIRAMICINA**	3/342	2,21 (0,71-6,91)	2,20 (0,71-6,81)	0,94
J01M	CIPROFLOXACINO	10/1627	1,55 (0,83-2,90)	1,55 (0,83-2,89)	1,90
	LEVOFLOXACINO	7/1197	1,38 (0,65-2,92)	1,38 (0,66-2,87)	0,72
	NORFLOXACINO	3/406	1,86 (0,60-5,80)	1,85 (0,60-5,73)	0,48
	OFLOXACINO	3/265	2,69 (0,86-8,44)	2,68 (0,87-8,27)	1,69
J01X	METRONIDAZOL**	3/131	<b>5,86 (1,86-18,47)</b>	<b>5,75 (1,86-18,27)</b>	<b>7,47</b>
	VANCOMICINA	9/291	<b>8,06 (4,13-15,75)</b>	<b>7,85 (4,1-15,01)</b>	<b>72,16</b>

\*\* Para el cálculo de las O.R. de espiramicina y metronidazol se tuvo en cuenta la frecuencia total real de cada uno de ellos, considerando su presencia tanto en especialidades farmacéuticas monofármaco como en especialidades farmacéuticas que son combinaciones de más de un fármaco.

#### 4.6.2.2 CONOCIMIENTO PREVIO

Tras la búsqueda de información que relaciona el consumo de antibióticos del subgrupo J01 y el desarrollo de EM, SSJ o NET en las fichas técnicas, en la base de datos de Micromedex® 2.0, en Meyler's Side Effects of Drugs (2006) y en Martindale The Complete Drug Reference (2005) encontramos:

- En 8 de los 49 antibióticos no hay ficha técnica disponible: azlocilina (baja comercial desde 1991), bencilpenicilina, cefprozilo (baja comercial desde 2009), sulfametoxazol-trimetoprima o cotrimoxazol, fenoximeltipenicilina, nitrofurantoina y trovafloxacino (baja comercial desde 1998). De estos 8 antibióticos sin ficha técnica en 6 se encontró referencias acerca de su utilización y el desarrollo de EM, SSJ o NET en las otras fuentes de datos consultadas: bencilpenicilina, cefprozilo, cotrimoxazol, josamicina, nitrofurantoina y trovafloxacino.
- En 13 de los 17 antibióticos en los que no hay referencia en su ficha técnica al desarrollo de EM, SSJ o NET, se encontró en las otras fuentes de datos consultadas referencias a su posible relación con la aparición de dichas reacciones: cefixima, cefotaxima, ceftriaxona, eritromicina, espiramicina, gentamicina, metronidazol, midecamicina, norfloxacino, pipemídico ácido, sulfadiazina, tobramicina y vancomicina.



## RESULTADOS

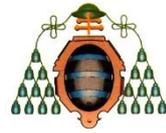
- Tan solo en el caso de amikacina no se encontró en ninguna de las fuentes de datos empleadas su relación con el desarrollo de EM, SSJ o NET.
- En 24 de los 49 antibióticos se hace mención en ficha técnica del posible riesgo de desarrollo de EM, SSJ o NET tras su administración.



Tabla 64. Conocimiento previo de la asociación entre antibióticos y reacciones cutáneas

Familia de antibiótico	Fármaco	OR y límite inferior IC 95% >1	Ficha técnica	Micromedex®	Meyler's	Martindale	
Tetraciclina	DOXICICLINA	No	Sí	Sí	No	Sí	
	Beta-lactamas, penicilina	AMOXICILINA	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
		AMPICILINA	—	Sí	Sí	Sí	Sí
		AZLOCILINA	—	No disponible	No	—*	No
		BENCILPENICILINA	—	No disponible	No	Sí	No
		CLOXACILINA	—	No	No	—*	No
		FENOXIMETILPENICILINA	—	No disponible	No	—*	No
PIPERACILINA	—	Sí	Sí	—*	No		
Cefalosporinas y análogos	AZTREONAM	—	Sí	Sí	Sí	Sí	
	CEFACLOR	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
	CEFALEXINA	—	Sí	Sí	Sí	No	
	CEFAZOLINA	—	Sí	Sí	Sí	Sí	
	CEFDITORENO	—	Sí	Sí	Sí	No	
	CEFEPIMA	—	Sí	Sí	—*	No	
	CEFIXIMA	Sí	No	Sí	—*	No	
	CEFONICID	Sí	No	No	—*	No	
	CEFOTAXIMA	—	No	Sí	Sí	No	
	CEFPROZILLO	—	No disponible	Sí	Sí	No	
	CEFTAZIDIMA	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
	CEFTIBUTENO	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
	CEFTRIAXONA	—	No	Sí	Sí	No	
	CEFUROXIMA	No	Sí	Sí	Sí	Sí	
IMIPENEM	Sí	Sí	No	Sí	Sí		
Sulfamidas y trimetoprim	COTRIMOXAZOL	Sí	No disponible	Sí	Sí	Sí	
	SULFADIAZINA	Sí	No	Sí	Sí	Sí	
Macrólidos, Lincosamidas y Streptograminas	AZITROMICINA	No	Sí	Sí	No	No	
	CLARITROMICINA	No	Sí	Sí	Sí	No	
	CLINDAMICINA	—	Sí	Sí	—*	Sí	
	ERITROMICINA	No	No	Sí	Sí	Sí	
	ESPIRAMICINA	Sí	No	No	—*	Sí	
	JOSAMICINA	—	No disponible	No	No	Sí	
	MIDECAMICINA	—	No	—*	No	Sí	
ROXITROMICINA	—	Sí	No	No	Sí		
Aminoglicósidos	AMIKACINA	—	No	No	No	No	
	GENTAMICINA	No	No	No	Sí	No	
	TOBRAMICINA	—	No	Sí	No	No	
Quinolonas	CIPROFLOXACINO	No	Sí	Sí	No	Sí	
	LEVOFLOXACINO	No	Sí	Sí	Sí	Sí	
	MOXIFLOXACINO	No	Sí	Sí	No	Sí	
	NORFLOXACINO	No	No	Sí	No	Sí	
	OFLOXACINO	No	Sí	Sí	Sí	Sí	
	PIPEMIDICO ACIDO	—	No	Sí	—*	No	
	TROVAFLOXACINO	—	No disponible	Sí	No	Sí	
Otros antibacterianos	FOSFOMICINA	—	No	No	No	No	
	LINEZOLID	—	Sí	No	No	No	
	METRONIDAZOL	Sí	No	Sí	No	Sí	
	NITROFURANTOINA	—	No disponible	No	Sí	Sí	
	TEICOPLANINA	—	Sí	No	No	Sí	
	VANCOMICINA	Sí	No	No	Sí	Sí	

\*No se encontró el fármaco en esta fuente de información



#### 4.6.2.3 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CASOS DE REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADOS A ANTIBIÓTICOS SUBGRUPO J01

La mayoría de los casos de EM, SSJ y NET asociados a antibióticos se desarrollaron en pacientes adultos, aunque también cabe destacar la notificación de casos en otros grupos de población como ancianos, adolescentes, niños y lactantes. Para los 3 grupos de reacciones hubo ligeramente un mayor número de hombres que mujeres (tabla 65).

Entre las indicaciones destacadas se encontraron: infecciones del tracto respiratorio, infecciones del tracto urinario, infecciones dentales, pirexia, sepsis, toxoplasmosis y celulitis.

El periodo de latencia medio asociado a los antibióticos no superó los 7 días para ninguno de los 3 grupos de reacciones analizados; sin embargo en el periodo de recuperación medio se observó que no superó los 10 días en el EM, mientras que para SSJ y NET este periodo fue mayor, especialmente para SSJ. El desenlace de la mayoría de los casos de EM, SSJ y NET fue recuperación, registrándose los únicos casos mortales en SSJ y especialmente en NET.

La media de fármacos sospechosos notificados por reacción fue  $\geq 1$  para EM y SSJ mientras que para NET fue  $\geq 2$ . El número medio de antibióticos del subgrupo J01 para los 3 grupos de reacciones fue  $\geq 1$ .

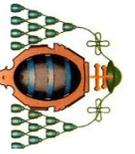


Tabla 65. Características generales de los casos asociados a antibióticos (n\* = 303)

	EM (n=124 casos/136 antibióticos)	SSJ (n=61 casos/70 antibióticos)	NET (n=77 casos/97 antibióticos)	SSJ + NET (n=138 casos/167 antibióticos)	p (SSJ vs NET)	p (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	42,5 (1,90)	31,5 (1,79)	59,5 (5,90)	43 (1,86)	0,7	0,1
Adulto	45,2% (56)	59% (36)	55,8% (43)	57,2% (79)		
Adolescente	5,7% (7)	11,5% (7)	2,6% (2)	6,5% (9)		
Anciano	25,8% (32)	11,5% (7)	36,4% (28)	25,4% (35)		
Lactante	7,3% (9)	3,3% (2)	—	1,4% (2)		
Niño	14,5% (18)	14,8% (9)	3,9% (3)	8,7% (12)		
Desconocido	0,8% (1)	—	1,3% (1)	0,7% (1)		
<b>Sexo, % (n)</b>	45,2% (56)	44,3% (27)	41,6% (32)	42,8% (59)	0,8	0,7
Femenino	54,8% (68)	54,1% (33)	55,8% (43)	55,1% (76)		
Masculino	—	1,6% (1)	2,6% (2)	2,2% (3)		
Desconocido	—	—	—	—		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>					0,01*	0,5
Celulitis	2,9% (4)	—	1,3% (1)	0,7% (1)		
Infección dental	4,4% (6)	2,9% (2)	5,2% (5)	4,2% (7)		
Infección tracto respiratorio inferior	15,4% (21)	15,7% (11)	13,4% (13)	14,4% (24)		
Infección tracto respiratorio superior	25% (34)	31,4% (22)	13,4% (13)	25,4% (35)		
Infección tracto urinario	8,1% (11)	11,5% (7)	8,2% (8)	9% (15)		
Otitis	2,9% (4)	—	1,3% (1)	0,7% (1)		
Pirexia	2,2% (3)	2,9% (2)	3,9% (3)	3% (5)		
Sepsis	—	4,3% (3)	6,2% (6)	6,5% (9)		
Toxoplasmosis	0,8% (1)	4,3% (3)	3,9% (3)	3,6% (6)		
Trastorno respiratorio	2,9% (4)	7,1% (5)	4,1% (4)	6,5% (9)		
Otros	19,9% (27)	15,7% (11)	21,6% (21)	19,2% (32)		
Desconocido	15,4% (21)	5,7% (4)	19,6% (19)	13,8% (23)		
<b>Latencia, días media ± SEM (n)</b>	4,24 ± 0,86 (125)	6,33 ± 2,00 (69)	5,96 ± 1,08 (96)	6,12 ± 1,04 (165)	0,7	0,09
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	8,63 ± 1,15 (126)	10,07 ± 1,90 (54)	13,52 ± 2,89 (93)	32,59 ± 18,11 (158)	0,02*	1,8
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,004*	0*
Recuperado	83,1% (103)	77% (47)	57,1% (44)	66% (91)		
Recuperado con secuelas	—	—	2,6% (2)	1,4% (2)		
No recuperado	9,7% (12)	5,7% (4)	9,1% (7)	8% (11)		
En recuperación	—	1,6% (1)	—	0,7% (1)		
Mortal	0,8% (1)	1,6% (1)	27,3% (21)	16% (22)		
Desconocido	6,5% (8)	13,1% (8)	3,9% (3)	8% (11)		
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	1,38 ± 0,08	1,63 ± 0,10	2,32 ± 0,19	2,01 ± 0,12	0*	0*
<b>Fármacos antibióticos, media ± SEM por caso</b>	1,09 ± 0,03	1,13 ± 0,05	1,26 ± 0,07	1,20 ± 0,05	0,01*	0,04*

n\*: es el número total de antibióticos J01 encontrados que no necesariamente coincide con el número de reacciones adversas analizadas ya que en una misma reacción puede haber 1, 2 ó más antibióticos



## RESULTADOS

Cuando se compararon las características generales de los casos de EM (n = 124) frente a los casos de SSJ + NET (n = 61 + 77) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referente al desenlace de los casos, el número medio de fármacos sospechosos por caso y el número medio de antibióticos J01 sospechosos por caso.

Mientras que cuando se compararon las mismas características generales de los casos de SSJ (n = 61) frente a los casos de NET (n = 77) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referente al periodo de recuperación medio, el desenlace, la indicación terapéutica, el número medio de fármacos sospechosos por reacción.

#### 4.6.2.3.1 AMOXICILINA

La frecuencia de notificación total de amoxicilina fue de 68, estas notificaciones se registraron para distintas especialidades farmacéuticas con amoxicilina como único principio activo o como combinación con ácido clavulánico:

- Especialidades farmacéuticas combinaciones de amoxicilina + ácido clavulánico: 31
- Especialidades farmacéuticas con amoxicilina como único fármaco: 20
- Notificaciones de amoxicilina como principio activo: 10
- Notificaciones de amoxicilina + ácido clavulánico como principios activos: 7

La mayor parte de los casos de EM, SSJ y NET asociados a amoxicilina se desarrollaron en adultos aunque también se encontraron casos en otros grupos de población: ancianos, adolescentes, niños y lactantes; la mediana de edad para EM fue de 36 años, para SSJ fue 21 años y para NET 41,5 años. Tanto para EM como para SSJ y NET el porcentaje de mujeres fue ligeramente superior que el de hombres, a diferencia del comportamiento observado en las características de los casos con antibióticos en general, en donde fue superior el porcentaje de hombres.

Las principales indicaciones para el tratamiento con amoxicilina fueron: infecciones del tracto respiratorio, pirexia, sepsis, infección dental, otitis y celulitis.



El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación, registrándose los únicos casos mortales en NET.

La dosis media de amoxicilina fue menor en los casos de SSJ en comparación con los casos de EM y NET (tabla 66).

La latencia media para el desarrollo de las reacciones no superó los 8 días, siendo marcadamente menor la latencia media en los casos de EM y SSJ que en los casos de NET. En cuanto a la recuperación media de las reacciones, se observó que fue menor para los casos de EM comparado con los casos de SSJ y NET, y, que fue menor el periodo de recuperación para los casos de NET que para SSJ.

Cuando se compararon las características generales de los casos de EM ( $n = 33$ ) asociados a amoxicilina frente a los casos de SSJ + NET ( $n = 17 + 18$ ) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referente al periodo de latencia media, el periodo de recuperación media y el número medio de antibióticos J01 sospechosos por caso (tabla 66).

Cuando se compararon las mismas características generales de los casos de SSJ ( $n = 17$ ) asociados a amoxicilina frente a los casos de NET ( $n = 18$ ) se encontraron diferencias estadísticamente significativas únicamente en lo referente a la edad.

Tabla 66. Características generales de los casos asociados a amoxicilina (n = 68)

	EM (n= 33)	SSJ (n= 17)	NET (n= 18)	SSJ + NET (n=35)	<i>P</i> (SSJ vs NET)	<i>P</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	36 (1,86)	21 (1,55)	41,5 (8,85)	33 (1,85)	0,04*	0,1
Adulto	39,4% (13)	64,7% (11)	55,6% (10)	60% (21)		
Adolescente	9,1% (3)	11,8% (2)	—	5,7% (2)		
Anciano	27,3% (9)	—	33,3% (6)	17,1% (6)		
Lactante	9,1% (3)	11,8% (2)	—	5,7% (2)		
Niño	15,2% (5)	11,8% (2)	11,1% (2)	11,4% (4)		
<b>Sexo, % (n)</b>					1	0,7
Femenino	57,6% (19)	52,9% (9)	50% (9)	51,4% (18)		
Masculino	42,4% (14)	47,1% (8)	44,4% (8)	45,7% (16)		
Desconocido	—	—	5,6% (1)	2,9% (1)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>					1	0,5
Celulitis	3% (1)	—	—	—		
Infección dental	9,1% (3)	—	11,1% (2)	5,7% (2)		
Infección tracto respiratorio inferior	12,1% (4)	5,9% (1)	11,1% (2)	8,6% (3)		
Infección tracto respiratorio superior	45,5% (15)	58,8% (10)	33,3% (6)	45,7% (16)		
Otitis	6,1% (2)	—	5,6% (1)	2,9% (1)		
Pirexia	3% (1)	11,8% (2)	5,6% (1)	8,6% (3)		
Sepsis	—	—	5,6% (1)	2,9% (1)		
Trastorno respiratorio	3% (1)	11,8% (2)	5,6% (1)	8,6% (3)		
Otros	12,1% (4)	5,9% (1)	16,7% (3)	11,4% (4)		
Desconocido	6,1% (2)	5,9% (1)	5,6% (1)	5,7% (2)		
<b>Latencia, días media ± SEM (n)</b>	3,55 ± 0,58 (33)	3,76 ± 1,16 (17)	7,33 ± 3,18 (18)	5,60 ± 1,73 (35)	0,1	0,04*
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	9,45 ± 2,78 (31)	46,69 ± 31,99 (16)	23,28 ± 9,89 (18)	34,29 ± 15,80 (34)	0,2	0,03*
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,1	0,2
Recuperado	81,8% (27)	82,4% (14)	61,1% (11)	71,4% (25)		
Recuperado con secuelas	—	—	5,6% (1)	2,9% (1)		
No recuperado	9,1% (3)	11,8% (2)	—	5,7% (2)		
En recuperación	—	5,9% (1)	—	2,9% (1)		
Mortal	—	—	33,3% (6)	17,1% (6)		
Desconocido	9,1% (3)	—	—	—		
<b>Dosis media amoxicilina en mg ± SEM (n)</b>	1613 ± 179,50 (24)	1281,73 ± 183,49 (15)	1807,50 ± 325,92 (10)	1492,04 ± 174,59 (25)	0,2	0,6
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	1,42 ± 0,17	2,18 ± 0,21	2,22 ± 0,29	2,20 ± 0,18	0,1	0,5
<b>Fármacos antibióticos, media ± SEM por caso</b>	1,06 ± 0,42	1,18 ± 0,10	1,17 ± 0,09	1,17 ± 0,07	0,9	0,004*





En la mayoría de los casos se notificaron 2 o más fármacos sospechosos siendo poco frecuente la notificación de 2 ó más antibióticos para el mismo caso. Los principales fármacos sospechosos concomitantes fueron antibióticos, antidepresivos, antigotosos, antihipertensivos, antiepilépticos, antiinflamatorios, ansiolíticos, citostáticos, corticoides, laxantes, vasodilatadores y otros.

Tabla 67. Distribución de frecuencias de otros fármacos administrados conjuntamente con amoxicilina

Fármacos	EM (n*=33)	SSJ (n*=17)	NET (n*=18)
Acetilcisteína	—	1	—
Acetilsalicílico ácido	—	1	1
Alopurinol	1	2	—
Alprazolam	—	—	1
Ambroxol	—	1	—
Carbamazepina	—	—	1
Carbimida	1	—	—
Cefaclor	1	—	—
Cefonicida	1	—	—
Ceftibuteno	—	—	1
Claritromicina	—	1	—
Clindamicina	1	—	—
Cloperastina	—	—	1
Clorhexidina	—	1	—
Cloxacilina	1	—	—
Cotrimoxazol	—	1	—
Dextrometorfano	—	1	—
Diclofenaco	—	1	—
Dimemorfano	—	1	—
Dobesilato cálcico	—	—	1
Eritromicina	—	—	1
Fenobarbital	—	—	1
Gentamicina	—	1	—
Glucosamina	—	1	—
Ibuprofeno	1	1	2
Imatinib	1	—	—
Isoniazida	1	—	—
Ketazolam	1	—	—
Ketorolaco	—	—	1
Lactulosa	—	—	1
Lamotrigina	1	—	—
Levofloxacino	1	—	—
Mequitazina	—	1	—
Metamizol	—	—	1
Metilprednisolona	—	1	—
Metronidazol	—	—	1
Miconazol	—	—	1
Montelukast	1	—	—
Naproxeno	1	—	—
Noscapina	—	1	—
Pantoprazol	—	—	1
Paracetamol	1	3	2
Piroxicam	—	—	1
Sulfasalazina	—	1	—
Tiamina	—	—	1
Tiaprida	1	—	—
Triazolam	—	—	1
Valsartan	—	—	1
Venlafaxina	1	—	—

n\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos sospechosos concomitantes



#### 4.6.2.3.2 *SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM*

La frecuencia de notificación de la combinación sulfametoxazol-trimetoprim, también conocida como cotrimoxazol, fue de 59, estas notificaciones se registraron para distintas especialidades farmacéuticas con sulfametoxazol-trimetoprim como únicos principios activos o asociados a más fármacos:

- Especialidades farmacéuticas combinaciones de sulfametoxazol y trimetoprim: 41
- Especialidades farmacéuticas combinaciones de sulfametoxazol y trimetoprim con expectorantes y/o mucolíticos: 11

De todas las especialidades notificadas, 7 han sido bajas de comercialización: Amigdalar<sup>®</sup> supositorios y Momentol<sup>®</sup> supositorios en 1988; Septrin balsámico<sup>®</sup> suspensión en 1990; Abactrim<sup>®</sup> suspensión en 1994; Abactrim<sup>®</sup> comprimidos 400/80 mg y Bronco Aseptilex<sup>®</sup> normal suspensión en 1998 y Busetal<sup>®</sup> suspensión en 2005.

La mayor parte de los casos de EM, SSJ y NET asociados a cotrimoxazol se desarrollaron en pacientes adultos, aunque también se encontraron casos en ancianos, adolescentes, niños y lactantes, siguiendo el comportamiento de las características de los casos asociados a antibióticos en general. En cuanto al sexo de los pacientes, fue mayoritariamente masculino (tabla 68).

Las principales indicaciones para el tratamiento con cotrimoxazol fueron: infección tracto respiratorio, infección tracto urinario y sepsis.

La latencia media de las reacciones no superó los 10 días, siendo marcadamente mayor en SSJ en comparación con la latencia media en EM y NET. Respecto a la recuperación media, no superó los 12 días, siendo la media superior en los casos de NET en comparación con los casos de EM y SSJ.

El desenlace de las reacciones fue principalmente el de recuperación y se registraron casos mortales tanto en EM como en SSJ y NET, siendo éstos más frecuentes en NET.

La dosis media de la combinación de sulfametoxazol-trimetoprim fue mayor en NET, seguida de EM y SSJ (tabla 68).



Tabla 68. Características generales de los casos asociados a cotrimoxazol (n = 59)

	EM (n= 26)	SSJ (n=18 )	NET (n=15 )	SSJ + NET (n=33)	<i>p</i> ( SSJ vs NET)	<i>p</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	38,5 (0,80)	32 (5,79)	49 (19,83)	37 (5,83)	0,5	0,9
Adulto	61,5% (16)	44,4% (8)	66,7% (10)	54,5% (18)		
Adolescente	—	11,1% (2)	—	6,1% (2)		
Anciano	11,5 % (3)	16,7% (3)	33,3% (5)	24,2% (8)		
Lactante	15,4% (4)	—	—	—		
Niño	11,5 % (3)	27,8% (5)	—	15,2% (5)		
<b>Sexo, % (n)</b>					0,7	1
Femenino	30,8% (8)	27,8% (5)	33,3% (5)	30,3% (10)		
Masculino	69,2% (18)	72,2% (13)	66,7% (10)	69,7% (23)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>					0,09	0,9
Infección tracto respiratorio inferior	7,7% (2)	16,7% (3)	26,7% (4)	21,2% (7)		
Infección tracto respiratorio superior	23,1% (6)	38,9% (7)	—	21,2% (7)		
Infección tracto urinario	23,1% (6)	16,7% (3)	15% (3)	18,2% (6)		
Sepsis	—	—	6,7% (1)	3% (1)		
Trastorno respiratorio	3,8% (1)	5,6% (1)	6,7% (1)	6,1% (2)		
Otros	23,1% (6)	11,1% (2)	26,7% (4)	18,2% (6)		
Desconocido	19,2% (5)	5,6% (1)	15% (3)	12,1% (4)		
<b>Latencia, días media ± SEM (n)</b>	5,81 ± 2,27 (27)	8,35 ± 3,50 (17)	3,93 ± 0,80 (14)	6,35 ± 11 (31)	0,1	0,4
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	4,78 ± 1,34 (27)	6,56 ± 2,00 (18)	11,40 ± 3,07 (15)	8,76 ± 10,30 (33)	0,1	0,2
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,3	0,3
Recuperado	73,1% (19)	72,2% (13)	53,3% (8)	63,6% (21)		
No recuperado	19,2% (5)	11,1% (2)	6,7% (1)	9,1% (3)		
Mortal	3,8% (1)	5,6% (1)	26,7% (4)	15,2% (5)		
Desconocido	3,8% (1)	11,1% (2)	13,3% (2)	12,1% (4)		
<b>Dosis media sulfametoxazol/trimetoprim en mg ± SEM (n)</b>	1294,18 ± 161,79 (20)/ 268,82 ± 31,28 (20)	678,17 ± 131,27 (11)/ 142,91 ± 23,96 (11)	1866,67 ± 579,00(7)/ 373,33 ± 115,80 (7)	1140,37 ± 268,24 (18)/ 232,52 ± 52,81 (18)		
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	1,08 ± 0,27	1,44 ± 0,19	2,20 ± 0,37	1,79 ± 0,20	0,008*	0
<b>Fármacos antibióticos, media ± SEM por caso</b>	1 ± 0	1,22 ± 0,13	1,27 ± 0,21	1,24 ± 0,12	0,7	0



Cuando se compararon las características generales de los casos de EM (n = 26) asociados a cotrimoxazol frente a los casos de SSJ + NET (n = 18 + 15), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referente al número medio de fármacos sospechosos y antibióticos J01 sospechosos por caso (tabla 68). Por otro lado, cuando se compararon los casos de SSJ (n = 18) asociados a cotrimoxazol frente a los casos de NET (n = 15) se encontraron diferencias estadísticamente significativas únicamente en lo referente al número medio de fármacos sospechosos por caso.

El número medio de fármacos notificados como sospechosos de desarrollar la reacción fue < 2 para los casos de EM y SSJ, mientras que para los casos de NET fue > 2. Los principales fármacos sospechosos que acompañaron a la combinación sulfametoxazol-trimetoprim fueron analgésicos, antibióticos, antigotosos, antiepilépticos, ansiolíticos, citostáticos, corticoides y antihipertensivos.

Tabla 69. Distribución de frecuencias de otros fármacos administrados conjuntamente a cotrimoxazol

Fármacos	EM (n*=36)	SSJ (n*=18)	NET (n*=15)
Alopurinol	—	—	1
Amoxicilina	—	1	—
Ceftazidima	—	—	1
Ciprofloxacino	—	—	1
Clorazepato	—	—	1
Dexametasona	—	—	1
Enalapril	1	—	—
Etretinato	1	—	—
Fenitoina	—	—	1
Fluconazol	—	1	2
Gemcitabina	—	—	1
Imipenem	—	1	—
Isoniazida	—	—	1
Levofloxacino	—	1	—
Lisozima	—	—	1
Metamizol	2	—	1
Nevirapina	—	—	1
Pirazinamida	—	—	1
Talidomida	—	—	1
Tenofovir	—	1	—
Tobramicina	—	—	1
Tramadol	—	—	1
Vancomicina	—	1	1

n\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos sospechosos concomitantes

#### 4.6.2.3.3 CIPROFLOXACINO

##### 1- Casos de EM

Se encontraron 7 casos de EM asociados a ciprofloxacino que acontecieron en pacientes con edades comprendidas entre los 86 y 28 años, 4 de sexo masculino



y 3 de sexo femenino. Las indicaciones encontradas fueron artropatía, celulitis, neumonía, infección tracto urinario, trastorno respiratorio e indicación desconocida. Las dosis registradas fueron 1000-1200 mg/día. Todas las presentaciones farmacéuticas de ciprofloxacino estaban constituidas por un solo principio activo, ciprofloxacino. En el momento de la notificación el desenlace de 6 casos fue de recuperación y de 1 caso fue de no recuperado. El periodo de latencia desde el inicio de tratamiento hasta el inicio de la reacción varió de 2 a 101 días. En 2 casos hubo otros fármacos notificados como sospechosos de la reacción: bromocriptina, dexametasona, famotidina, fenitoina y ranitidina.

Tabla 70. Descripción de los casos de EM asociados a ciprofloxacino

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto ciproflo- xacino	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
86 años/ M	Trastorno respiratorio	1000 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	6 días/ 1 día	2 días	No hay	No procede
72 años/ F	Neumonía	No hay datos	Vasculitis alérgica	EM	No	Recuperado	32 días/ 14 días	101 días	No hay	No procede
66 años/ F	Artropatía	1000 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	10 días/ 1 día	4 días	Ranitidina/ 35 días	28 días
65 años/ M	Celulitis	1500 mg	No hay datos	EM	No	No recuperado	Sin datos/ 1 día	2 días	No hay	No procede
61 años/ M	Infección tracto urinario	1000 mg	Disnea	EM	No	Recuperado	7 días/ 1 día	4 días	No hay	No procede
47 años/ M	Celulitis	No hay datos	No hay datos	EM	No	Recuperado	3 días/ 1 día	2 días	No hay	No procede
28 años/ F	No hay datos	1200 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	37 días/ No hay datos	7 días	Bromocriptina/ 15 días Dexametasona/ 17 días Famotidina/ 18 días Fenitoina/ 19 días	48 días/ 54 días/ 54 días/ 54 días



## 2- Casos de SSJ

Se encontraron 2 casos de SSJ asociados a ciprofloxacino que acontecieron en pacientes de 63 y 30 años de edad, el primero de ellos de sexo masculino y el segundo de sexo femenino. Las indicaciones encontradas fueron: infestación e infección del tracto urinario, siendo la dosis de 200 mg/día y 1000 mg/día respectivamente. El primer caso requirió de ingreso hospitalario, y, en ambos, el desenlace fue de recuperación. La duración del tratamiento fue de 6 días y de 2 días; el periodo de latencia desde el inicio de tratamiento hasta el inicio de la reacción fue de 7 días en el primer caso y de 1 día en el segundo caso. Tan solo en el primer caso hubo otros fármacos sospechosos de la reacción: fenitoina y ofloxacino.

Tabla 71. Descripción de los casos de SSJ asociados a ciprofloxacino

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto ciproflo- xacino	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
63 años/ M	Infestación	200 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	19 días/ 6 días	7 días	Fenitoina/ 21 días/ Ofloxacino/ 1 día	20 días/ 8 días
30 años/ F	Infección tracto urinario	1000 mg	No hay datos	SSJ	No	Recuperado	16 días/ 2 días	1 día	No hay	No procede

## 3- Casos de NET

Se encontraron 8 casos de NET asociados a ciprofloxacino de edades comprendidas entre los 79 y los 19 años, 4 de sexo femenino, 3 de sexo masculino y 1 caso desconocido. Las indicaciones encontradas fueron: bronquitis, infección bacteriana e infección quirúrgica. Las dosis registradas fueron de 1000 mg/día. En el momento de la notificación el desenlace de 4 casos fue de recuperación, 1 caso de no recuperación y 3 casos mortales. La duración del tratamiento fue de 3 a 8 días y el periodo de latencia osciló entre 1 y 5 días. En 6 de los 8 casos de NET se notificaron otros fármacos sospechosos de la reacción: amitriptilina, cotrimoxazol, dexametasona, fenitoina, hidroxizina, ibuprofeno, levofloxacino, metamizol, nadroparina, omeprazol y quetiapina.



Tabla 72. Descripción de los casos de NET asociados a ciprofloxacino

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto ciproflo- xacino	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
79 años/ F	Bronquitis	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	10 días/ 5 días	5 días	No hay	No procede
73 años/ F	Infección postquirúrgica	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	15 días/ 3 días	3 días	Nadroparina/ sin datos Omeprazol/ sin datos	18 días / 18 días
72 años/ M	No hay datos	1000 mg	Púrpura alérgica	NET	No hay datos	No recuperado	Sin datos/ 3 datos	1 días	Quetiapina/ 3 días	2 días
71 años/ F	No hay datos	No hay datos	Angioedema	NET	Sí	Mortal	14 días/ 1 día	3 días	Levofloxacino/ 5 días	13 días
60 años/ M	No hay datos	No hay datos	Confusión, Insuficiencia cardíaca, Insuficiencia renal	NET	Sí	Mortal	Sin datos	No hay datos	No hay	No procede
55 años/ D	No hay datos	1000 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	8 días/ 4 días	5 días	Amitriptilina/ 4 días Dexametasona/ 4 días Fenitoina/ 9 días Hidroxizina/ 4 días	5días/ 5días/ 5días/ 5 días
49 años/ M	No hay datos	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	No hay datos	Ibuprofeno/ sin datos Metamizol/ 4 días	Sin datos
19 años/ F	Infección bacteriana	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Mortal	5 días/ 8 días	5 días	Cotrimoxazol/ 12 días	15 días

#### 4.6.2.3.4 VANCOMICINA

##### 1- Casos de EM

Se encontraron 5 casos de EM asociados a vancomicina que acontecieron en pacientes con edades comprendidas entre los 26 y 71 años de edad, 3 de sexo femenino y 2 de sexo masculino. Las indicaciones encontradas fueron pirexia, infección estafilocócica y profilaxis. Las dosis registradas fueron de 1000 y 2000 mg/día. Todas las presentaciones farmacéuticas de vancomicina estaban constituidas por un solo principio activo, vancomicina. En el momento de la notificación el desenlace de los 5 casos fue de recuperación. La duración del tratamiento osciló entre 1 y 15 días; el periodo de latencia se situó entre 0 y 2 días. En 2 casos se notificaron otros fármacos sospechosos: gentamicina y ceftriaxona, ambos fármacos fueron antibióticos.



Tabla 73. Descripción de los casos de EM asociados a vancomicina

Edad / Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto vancomicina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
71 años/ M	Pirexia	No hay datos	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	15 días/ 15 días	0 días	Ceftriaxona/ 14 días	25 días
70 años/ F	Profilaxis NEOM	No hay datos	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	No hay	No procede
68 años/ F	No hay datos	1000 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	26 días/ 1 día	1 día	Gentamicina/ 1 día	1 día
57 años/ F	No hay datos	No hay datos	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	No hay	No procede
26 años/ M	Infección estafilocócica	2000 mg	Prurito, Rubefacción	EM	Sí	Recuperado	1 día/ 2 días	2 días	No hay	No procede

2- Casos de SSJ

Se encontraron 3 casos de SSJ asociados a vancomicina en pacientes 53, 21 y 15 años de edad, 2 de sexo masculino y 1 de sexo no conocido. Las indicaciones encontradas fueron septicemia y lesión traumática. Las dosis registradas fueron de 1000 y 2000 mg/día. En el momento de la notificación el desenlace de los 3 casos fue de recuperación. La duración del tratamiento osciló entre 10 y 12 días; el periodo de latencia se situó entre 10 y 12 días. En dos casos se notificaron otros fármacos sospechosos de la reacción: fenitoína, cotrimoxazol e imipenem + cilastatina.

Tabla 74. Descripción de los casos de SSJ asociados a vancomicina

Edad / Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto vancomicina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
53 años/ D	Septicemia	2000 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	Fenitoína/ Sin datos	Sin datos
21 años/ M	Septicemia	2000 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ 12 días	12 días	Cotrimoxazol/ 6 días Imipenem + cilastatina/ 5 días	6 días/ 5 días
15 años/ M	Lesión traumática	1000 mg	Erupción eritematosa	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ 10 días	10 días	No hay	No procede

3- Casos de NET

Se encontraron 6 casos de NET asociados a vancomicina con edades comprendidas entre los 77 y los 28 años, 3 de sexo femenino y 3 masculino. Las



principales indicaciones encontradas fueron agranulocitosis, artritis piógena, neumonía y septicemia estafilocócica. Las dosis registradas fueron de 1000 y 2000 mg/día. En el momento de la notificación el desenlace de 3 casos fue de recuperación, 2 casos fueron mortales y 1 caso de no recuperación. La duración del tratamiento osciló entre 1 y 20 días; el periodo de latencia se situó entre 0 y 35 días. En 5 de los 6 casos se notificaron otros fármacos sospechosos de la reacción: amikacina, ceftazidima, claritromicina, cotrimoxazol, omeprazol, rifampicina, teicoplanina y tobramicina.

Tablala 75. Descripción de los casos de NET asociados a vancomicina

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto vancomi- cina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
77 años/ F	Artritis piógena	2000 mg	No hay datos	NET	Sí	Mortal	8 días/ 17 días	17 días	No hay	No procede
68 años/ F	Septicemia estafilocócica	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	Teicoplanina/ sin datos	Sin datos
50 años/ M	Agranulocitosis	2000 mg	Reacción anafiloide	NET	Sí	Mortal	30 días/ 11 días	11 días	Amikacina/ sin datos Claritromicina/ sin datos Ceftazidima/ sin datos Omeprazol/ sin datos Rifampicina/ sin datos	Sin datos/ Sin datos/ 11 días/ 11 días/ 13 días
37 años/ F	No hay datos	2000 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	Sin datos/ 15 días	35 días	Ceftazidima/ 21 días Cotrimoxazol/ 8 días Tobramicina/ 15 días	9 días/ 8 días/ 29 días
34 años/ M	Neumonía bacteriana	2000 mg	No hay datos	NET	Sí	No recuperado	Sin datos/ 1 día	0 días	Fenitoina/ 13 días Imipenem/ 2 días Metamizol/ 2 días	14 días/ 2 días/ 1 día
28 años/ M	Septicemia estafilocócica	1000 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	Sin datos/ 20 días	20 días	No hay	No procede

4.6.2.3.5 LEVOFLOXACINO

1- Casos de EM

Se encontraron 6 casos de EM asociados a levofloxacinó desarrollados en pacientes con edades comprendidas entre los 84 y 28 años de edad; 3 de sexo femenino y 3 masculino. Las indicaciones encontradas fueron bronquiectasia, dermatitis, espondilolistesis, infección respiratoria y neumonía. Las dosis



registradas fueron de 500 y 1000 mg/día. Todas las presentaciones farmacéuticas están constituidas por levofloxacino como único principio activo. En el momento de la notificación el desenlace de 4 casos fue de recuperación y el de 2 casos de no recuperación. La duración del tratamiento osciló entre 3 y 11 días; el periodo de latencia fue de 0-14 días. En 3 de los 6 casos se notificaron otros fármacos sospechosos: amikacina, aztreonam, cloxacilina, diclofenaco, isoniazida/rifampicina y metamizol.

Tabla 76. Descripción de los casos de EM asociados a levofloxacino

Edad / Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto levofloxacino	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
84 años/ F	Neumonía	500 mg	No hay datos	EM	Sí	No recuperado	Sin datos/ 4 días	1 día	No hay	No procede
77 años/ M	Bronquiectasia	500 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	18 días/ 3 días	0 días	Amikacina/ 6 días Aztreonam/ 3 días Diclofenaco/ 7 días Metamizol/ 3 días	2 días/ 0 días/ 4 días/ 0 días
74 años/ F	Neumonía	500 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	66 días/ 3 días	0 días	No hay	No procede
34 años/ M	Espondilolistesis	500 mg	Agranulocitosis, Angioedema	EM	Sí	Recuperado	11 días/ 10 días	14 días	Cloxacilina/ 28 días	Posterior a inicio reacción
34 años/ M	Infección respiratoria	500 mg	Agranulocitosis, Fiebre	EM	No hay datos	Recuperado	Sin datos/ 10 días	10 días	Isoniazida + rifampicina/ 10 días	10 días
28 años/ F	Dermatitis	1000 mg	No hay datos	EM	No	No recuperado	Sin datos/ 11 días	12 días	No hay	No procede

## 2- Casos de SSJ

Se encontraron 4 casos de SSJ asociados a levofloxacino desarrollados en pacientes con edades comprendidas entre los 75 y 35 años (1 caso de edad desconocida); 2 de sexo femenino y 2 masculino. Las indicaciones principales fueron cirugía, infección respiratoria y neumonía. Las dosis registradas fueron de 500 y 1000 mg/día. En el momento de la notificación el desenlace de 3 de los casos fue de recuperación y el de 1 caso fue desconocido. La duración del tratamiento osciló entre 2 y 12 días; la latencia fue de 1-14 días. En 2 de los 4 casos se notificaron otros fármacos sospechosos: cotrimoxazol y teicoplanina.



Tabla 77. Descripción de casos de SSJ asociados a levofloxacin

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto levoflo- xacino	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
75 años/ F	Cirugía	500 mg	No hay datos	SSJ	No hay datos	Desconocido	Sin datos/ 6 días	7 días	Teicoplanina/ 5 días	6 días
56 años/ M	Neumonía	1000 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	9 días/ 2 días	1 día	No hay	No procede
35 años/ F	Infección respiratoria	Sin datos	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	7 días/ 12 días	14 días	Cotrimoxazol/ 15 días	14 días
Sin datos/ M	Neumonía	Sin datos	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	4 días	No hay	No procede

### 3- Casos de NET

Se encontraron 3 casos de NET asociados a levofloxacin en pacientes con edades comprendidas entre los 71 y los 59 años; los 3 casos de sexo femenino. Las indicaciones encontradas fueron: infección respiratoria, infección tracto urinario y pirexia. Las dosis registradas fueron 500 mg/día. En el momento de la notificación el desenlace de 1 caso fue de recuperación y los otros 2 casos fueron de desenlace mortal. La duración del tratamiento osciló entre 3 y 11 días; la latencia fue de 2-14 días. En 2 de los 4 casos se registraron otros fármacos sospechosos: ciprofloxacino y enalapril.

Tabla 78. Descripción de los casos de NET asociados a levofloxacin

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto levoflo- xacino	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
71 años/ F	Pirexia	500 mg	No hay datos	NET	No hay datos	Recuperado	Sin datos/ 11 días	14 días	Enalapril/ 6 días	4 días
71 años/ F	Infección respiratoria	500 mg	Angioedema	NET	Sí	Mortal	14 días/ 5 días	13 días	Ciprofloxacino/ 1 día	Posterior a inicio reacción
59 años/ F	Infección tracto urinario	500 mg	No hay datos	NET	Sí	Mortal	9 días/ 3 días	2 días	No hay	No procede

#### 4.6.2.3.6 OTROS ANTIBIÓTICOS

La descripción de los casos asociados a otros antibióticos con  $n \geq 3$  se detallan en los anexos I-XVII.



#### 4.7. GRUPO M: APARATO LOCOMOTOR

El grupo anatómico M fue el tercero más frecuentemente notificado ( $n = 184$ ), dentro del mismo destaca un grupo terapéutico con  $n > 50$  que fue el M01 ( $n = 114$ ) al que pertenecen los fármacos clasificados como antiinflamatorios.

El total de reacciones cutáneas graves (EM + SSJ + NET) que se encontraron asociadas a algún antiinflamatorio fue de 106 que se distribuyeron en 47 EM, 32 NET y 27 SSJ.

##### 4.7.1 FRECUENCIA DE FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

Se notificaron un total de 22 antiinflamatorios diferentes asociados al desarrollo de EM, SSJ o NET y cuyas frecuencias de aparición se distribuyeron tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 79. Frecuencia de fármacos antiinflamatorios

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje	Año de autorización de comercialización	Cociente frecuencia / años comercializados
IBUPROFENO	29	25,4	1983	1,11
PIROXICAM	27	23,7	1980	0,93
DICLOFENACO	15	13,2	1979	0,50
NAPROXENO	8	7,0	1977	0,25
INDOMETACINA	7	6,1	1965	0,16
CELECOXIB	4	3,5	2000	0,44
NABUMETONA	4	3,5	1993	0,25
ACECLOFENACO	3	2,6	1991	0,17
DEXKETOPROFENO	3	2,6	1996	0,23
MORNIFLUMATO	2	1,8	1984	0,08
ACEMETACINA	1	0,9	1989	0,05
AINE NO ESPECIFICADO	1	0,9	—	—
DROXICAM	1	0,9	1990	0,05
FENILBUTAZONA	1	0,9	1953	0,02
GLUCOSAMINA	1	0,9	1996	0,08
KETOROLACO	1	0,9	1991	0,06
MECLOFENAMATO	1	0,9	1984	0,04
NIFLUMATO	1	0,9	1972	0,03
NIMESULIDA	1	0,9	1996	0,08
PENICILAMINA	1	0,9	1975	0,03
ROFECOXIB	1	0,9	1999	0,10
TENOXICAM	1	0,9	1992	0,06
Total	114	100		



Los antiinflamatorios más frecuentes fueron ibuprofeno (n = 29; 25,4%), piroxicam (n = 27; 23,7%) y diclofenaco (n = 13,2%). De los antiinflamatorios notificados en 5 se ha retirado la autorización de comercialización en el mercado español debido principalmente a razones de seguridad: en 1995 se retiró droxicam, en 2002 nimesulida, en 2004 meclofenamato y rofecoxib y en 2007 acemetacina.

Dentro del grupo de los antiinflamatorios se incluyó a alopurinol, tal y como se puede apreciar en las siguientes tablas. Aunque es un fármaco que pertenece al grupo de antigotosos (M04) comercializado desde 1977, se incluyó en este grupo por ser el grupo de análisis más próximo desde el punto de vista de la clasificación ATC. El alopurinol, a diferencia de otros antigotosos, tiene un frecuencia de aparición en las reacciones cutáneas graves analizadas (n=45) considerable que tiene interés estudiar.

La distribución de los antiinflamatorios según su relación con el desarrollo de EM, SSJ o NET mostró que el antiinflamatorio más frecuente en EM fue ibuprofeno a la par que piroxicam; en la NET el antiinflamatorio más frecuente fue ibuprofeno y en el SSJ, fue piroxicam.

Tabla 80. Distribución de frecuencias de antiinflamatorios por reacción cutánea

Fármaco	Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson	Necrólisis epidérmica tóxica	Total
ACECLOFENACO	1	0	2	3
ACOMETACINA	1	0	0	1
AINE NO ESPECIFICADO	0	0	1	1
CELECOXIB	1	3	0	4
DEKETOPROFENO	1	1	1	3
DICLOFENACO	7	3	5	15
DROXICAM	0	0	1	1
FENILBUTAZONA	0	0	1	1
GLUCOSAMINA	0	0	1	1
IBUPROFENO	12	6	11	29
INDOMETACINA	2	4	1	7
KETOROLACO	0	0	1	1
MECLOFENAMATO	0	1	0	1
MORNIFLUMATO	1	0	1	2
NABUMETONA	2	0	2	4
NAPROXENO	6	0	2	8
NIFLUMATO	0	0	1	1
NIMESULIDA	1	0	0	1
PENICILAMINA	0	1	0	1
PIROXICAM	12	8	7	27
ROFECOXIB	1	0	0	1
TENOXICAM	0	1	0	1
<b>ALOPURINOL</b>	<b>8</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>45</b>
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>46</b>	<b>57</b>	<b>159</b>



Atendiendo a si se trata de antiinflamatorios esteroideos o antiinflamatorios de otro grupo y, a la estructura química a la que pertenecen observamos que los antiinflamatorios más frecuentes fueron los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) y dentro de éstos los derivados arilpropiónicos, seguidos de los derivados antranílicos y arilacéticos. Además de antiinflamatorios AINEs, se encontraron antirreumáticos específicos representados por 1 caso asociado a penicilamina y antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos representados por 1 caso asociado a glucosamina.

Tabla 81. Clasificación de los fármacos antiinflamatorios

Grupo antiinflamatorio	Fármaco	Frecuencia	Familia química
AINEs	IBUPROFENO	29	Derivado arilpropiónico
	PIROXICAM	27	Oxicam
	DICLOFENACO	15	Derivado arilacético
	NAPROXENO	8	Derivado arilpropiónico
	INDOMETACINA	7	Derivado indolacético
	CELECOXIB	4	Coxib pirazol-diaril sustituido
	NABUMETONA	4	Derivado arilpropiónico
	ACECLOFENACO	3	Derivado arilacético
	DEXKETOPROFENO	3	Derivado arilpropiónico
	MORNIFLUMATO	2	Derivado antranílico
	ACEMETACINA	1	Derivado ácido acético
	AINE NO ESPECIFICADO	1	—
	DROXICAM	1	Oxicam
	FENILBUTAZONA	1	Butilpirazolidina
	KETOROLACO	1	Derivado arilpropiónico
	MECLOFENAMATO	1	Derivado antranílico
	NIFLUMATO	1	Derivado antranílico
	NIMESULIDA	1	Sulfoanilida
	ROFECOXIB	1	Coxib derivado furanona
TENOXICAM	1	Oxicam	
Antiinflamatorio y antirreumático no esteroideo	GLUCOSAMINA	1	Derivado amino monosacárido
Antirreumático específico	PENICILAMINA	1	Dimetilcisteina
Antigotoso	ALOPURINOL	45	Inhibición xantina-oxidasa



#### 4.7.2 MEDIDAS DE ASOCIACIÓN PARA LOS DISTINTOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

En el estudio de las *odds ratio* de notificación con un intervalo de confianza del 95% para las 3 reacciones consideradas en los antiinflamatorios con una frecuencia  $\geq 3$ , varió desde el valor más pequeño de 0,66 para aceclofenaco al valor más alto que fue 3,42 para piroxicam y 13,02 para alopurinol; otros valores elevados de OR fueron para ibuprofeno, naproxeno y nabumetona, aunque en estos dos últimos fármacos el IC95% se desvía por debajo de 1.

Los valores de la razón entre proporciones de notificación (PRR) para las 3 reacciones consideradas con un intervalo del 95% coinciden en sus valores más altos y bajos con la OR. El cálculo de la ji-cuadrado, dio un valor máximo para piroxicam y alopurinol, el valor mínimo fue para celecoxib.

Tabla 82. Medidas de asociación de fármacos antiinflamatorios de  $n \geq 3$  con el desarrollo de EM + SSJ + NET

Grupo	Fármaco	N/Total de notificaciones	OR (IC95%)	PRR (IC95%)	X <sup>2</sup>
antiinflamatorio	AINEs				
	<b>IBUPROFENO</b>	<b>29/1871</b>	<b>2,31 (1,59-3,35)</b>	<b>2,28 (1,58-3,30)</b>	<b>19,17</b>
	<b>PIROXICAM</b>	<b>27/1185</b>	<b>3,42 (2,33-5,04)</b>	<b>3,37 (2,31-4,92)</b>	<b>43,94</b>
	DICLOFENACO	15/2406	0,9 (0,54-1,50)	0,90 (0,54-1,50)	0,16
	NAPROXENO	8/675	1,73 (0,86-3,49)	1,72 (0,86-3,44)	2,42
	INDOMETACINA	7/567	1,80 (0,85-3,81)	1,79 (0,86-3,76)	2,45
	CELECOXIB	4/674	0,86 (0,32-2,30)	0,86 (0,32-2,29)	0,005
	NABUMETONA	4/304	1,92 (0,72-5,17)	1,91 (0,72-5,07)	0,95
	ACECLOFENACO	3/651	0,66 (0,21-2,07)	0,67 (0,22-2,06)	0,22
	DEXKETOPROFENO	3/460	0,96 (0,31-2,98)	0,96 (0,31-2,96)	0,04
ANTIGOTOSO	<b>ALOPURINOL</b>	<b>45/566</b>	<b>13,02 (9,53-17,78)</b>	<b>12,06 (9,04-16,09)</b>	<b>436,69</b>

En el cálculo de las medidas de asociación entre la administración de antiinflamatorios ( $n \geq 3$ ) y el desarrollo de EM, el valor más alto de OR con un intervalo de confianza del 95% fue para piroxicam y alopurinol, el valor más bajo correspondió a diclofenaco. Los valores de PRR con un intervalo de confianza del 95% coinciden en sus valores más altos y bajos con la OR. El valor más alto de la ji-cuadrado fue para piroxicam y alopurinol, el valor más bajo para diclofenaco.

Tabla 83. Medidas de asociación de fármacos antiinflamatorios de  $n \geq 3$  con el desarrollo de EM

Grupo antiinflamatorio	Fármaco	N/Total de notificaciones	OR (IC95%)	PRR (IC95%)	X <sup>2</sup>
AINEs	<b>IBUPROFENO</b>	<b>12/1871</b>	<b>2,28 (1,28-4,07)</b>	<b>2,27 (1,28-4,40)</b>	<b>8,34</b>
	PIROXICAM	12/1185	3,66 (2,05-6,52)	3,63 (2,05-6,43)	22,19
	DICLOFENACO	7/2406	1,01 (0,48-2,13)	1,01 (0,48-2,12)	0
	NAPROXENO	6/675	3,13 (1,39-7,03)	3,11 (1,39-6,94)	8,47
ANTIGOTOSOS	<b>ALOPURINOL</b>	<b>8/566</b>	<b>5,03 (2,49-10,19)</b>	<b>4,97 (2,48-9,97)</b>	<b>24,97</b>

En el cálculo de las medidas de asociación entre la administración de antiinflamatorios ( $n \geq 3$ ) y el desarrollo de SSJ + NET, el valor más alto de OR con un intervalo de confianza del 95% fue para piroxicam y alopurinol, el valor más bajo correspondió a diclofenaco. Los valores de PRR con un intervalo de confianza del 95% coinciden en sus valores más altos y bajos con la OR. El valor más alto de la ji-cuadrado fue para piroxicam y el valor más bajo para celecoxib.

Tabla 84. Medidas de asociación de fármacos antiinflamatorios de  $n \geq 3$  con el desarrollo de SSJ + NET

Grupo antiinflamatorio	Fármaco	N/Total de notificaciones	OR (IC95%)	PRR (IC95%)	X <sup>2</sup>
AINEs	<b>IBUPROFENO</b>	<b>17/1871</b>	<b>2,32 (1,43-3,78)</b>	<b>2,31 (1,43-3,65)</b>	<b>12,31</b>
	<b>PIROXICAM</b>	<b>15/1185</b>	<b>3,26 (1,94-5,46)</b>	<b>3,23 (1,94-5,38)</b>	<b>22,48</b>
	DICLOFENACO	8/2406	0,83 (0,41-1,67)	0,83 (0,41-1,66)	0,28
	INDOMETACINA	5/567	2,23 (0,92-5,39)	2,21 (0,92-5,32)	3,31
	CELECOXIB	3/674	1,03 (0,33-3,22)	1,03 (0,33-3,20)	0,06
ANTIGOTOSOS	<b>ALOPURINOL</b>	<b>37/566</b>	<b>18,66 (13,21-26,34)</b>	<b>17,50 (12,66-24,20)</b>	<b>537,05</b>

#### 4.7.3 CONOCIMIENTO PREVIO

Tras la búsqueda de información que relaciona el consumo de antiinflamatorios y el desarrollo de EM, SSJ o NET en las fichas técnicas, en la base de datos de Micromedex<sup>®</sup> 2.0, en Meyler's Side Effects of Drugs (2006) y en Martindale The Complete Drug Reference (2005) encontramos:

- En 16 de los 21 antiinflamatorios notificados se encontró alguna referencia a su consumo y desarrollo de EM, SSJ o NET (ibuprofeno, piroxicam, diclofenaco, fenilbutazona, meclofenamato, naproxeno, niflumato, indometacina, celecoxib, nabumetona, dexketoprofeno, ketorolaco, nimesulida, rofecoxib, tenoxicam y penicilamina). En 5 de estos 16 antiinflamatorios no se advierte en ficha técnica del riesgo de estas reacciones: rofecoxib y meclofenamato para los que no hay ficha técnica



disponible (retirados ambos del mercado en el año 2004), fenilbutazona, niflumato y penicilamina para los que tampoco hay ficha técnica disponible a pesar de ser fármacos que se mantienen en el mercado desde los años 1953, 1972 y 1975 respectivamente.

- En 2 antiinflamatorios (acetametacina y droxicam) no se encontraron referencias al desarrollo de EM, SSJ o NET ya sea porque no se encontró el fármaco en las fuentes de información empleadas o no se halló la asociación con el desarrollo de estas reacciones. No hay ficha técnica disponible para acetametacina ni droxicam puesto que están retirados del mercado.
- En 1 antiinflamatorio (aceclofenaco) no se encontró referencias al desarrollo de EM, SSJ o NET pero sí se advierte de este riesgo en la ficha técnica.
- En 1 antiinflamatorio (glucosamina) no se encontró referencias al desarrollo de EM, SSJ o NET ni tampoco se apreció tal advertencia en la ficha técnica.

Tabla 85. Conocimiento previo del desarrollo de EM, SSJ o NET en los antiinflamatorios

Grupo antiinflamatorio	Fármaco	OR y límite	Ficha técnica	Micromedex®	Meyler's	Martindale
		inferior IC 95% > 1				
AINEs	IBUPROFENO	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	PIROXICAM	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	DICLOFENACO	No	Sí	Sí	Sí	Sí
	NAPROXENO	No	Sí	Sí	No	Sí
	INDOMETACINA	No	Sí	Sí	Sí	Sí
	CELECOXIB	No	Sí	Sí	Sí	No
	NABUMETONA	No	Sí	Sí	No	No
	ACECLOFENACO	No	Sí	No	No	No
	DEKETOPIROFENO	No	Sí	No	Sí	No
	MORNIFLUMATO	—	Sí	Sí	No	No
	ACEMETACINA	—	No disponible	—*	—*	No
	AINE NO ESPECIFICADO	—	—	—	—	—
	DROXICAM	—	No disponible	No	No	No
	FENILBUTAZONA	—	No disponible	Sí	No	Sí
	KETOROLACO	—	Sí	Sí	No	Sí
	MECLOFENAMATO	—	No disponible	Sí	No	No
	NIFLUMATO	—	No disponible	Sí	No	No
	NIMESULIDA	—	Sí	No	Sí	No
	ROFECOXIB	—	No disponible	Sí	No	No
TENOXICAM	—	Sí	No	Sí	Sí	
Antiinflamatorio y antirreumático no esteroideo	GLUCOSAMINA	—	No	No	No	No
Antirreumático específico	PENICILAMINA	—	No disponible	Sí	Sí	Sí
Antigotoso	ALOPURINOL	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

\* No se encontró el fármaco en esta fuente de información



#### 4.7.4 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CASOS DE REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADOS A FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

La mayoría de los casos de EM, SSJ y NET acontecieron en pacientes adultos, con una mediana de edad de 52 años en EM, 56 años en SSJ y 49 años en NET. En cuanto al sexo, se observó un porcentaje ligeramente mayor de mujeres en los casos de SSJ y NET, mientras que en los casos de EM el porcentaje de ambos sexos fue similar.

Las principales indicaciones de los antiinflamatorios fueron: dolor, enfermedad reumatológica y alteración musculoesquelética. El periodo de latencia medio asociado a los antiinflamatorios no superó los 7 días en EM y SSJ, mientras que en los casos de NET el periodo de latencia medio superó los 10 días. El mayor periodo medio de recuperación fue para los casos de NET, seguido de los casos de SSJ y los casos de EM (tabla 86). El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación y tan solo en los casos de NET se encontraron desenlaces mortales. El número medio de fármacos sospechosos notificados por reacción fue muy similar en todos los casos: 16 2 fármacos sospechosos.

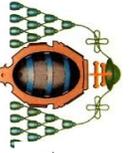


Tabla 87. Características generales de los casos asociados a antiinflamatorios n\* = 114

	EM (n=47 casos /48 antiinflamatorios)	SSJ (n=27 casos /28 antiinflamatorios)	NET (n=32 casos/38 antiinflamatorios)	SSJ + NET (n=59 casos/66 antiinflamatorios)	<i>p</i> (SSJ vs NET)	<i>p</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	52 (7,87)	56 (21,84)	49 (4,88)	55 (4,88)	0,87	0,82
Adulto	66% (31)	74% (20)	59,4% (19)	66% (39)		
Anciano	27,7% (13)	26% (7)	37,5% (12)	32,2% (19)		
Niño	2,1% (1)	—	3,1% (1)	1,7% (1)		
Desconocido	4,3% (2)	—				
<b>Sexo, % (n)</b>						
Femenino	48,9% (23)	59,3% (16)	65,6% (21)	62,7% (37)	0,51	0,16
Masculino	48,9% (23)	40,7% (11)	31,3% (10)	35,6% (21)		
Desconocido	2,1% (1)	—	3,1% (1)	1,7% (1)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>					0,57	0,25
Alteración musculoesquelética	10,6% (5)	3,7% (1)	6,3% (2)	5,1% (3)		
Dolor	34% (16)	26% (7)	40,6% (13)	33,9% (20)		
Enfermedad reumatológica	12,8% (6)	22,2% (6)	21,9% (7)	22% (13)		
Miositis	6,4% (3)	—	—	—		
Otros procesos inflamatorios	6,4% (3)	—	6,3% (2)	3,4% (2)		
Otras indicaciones	17% (8)	26% (7)	9,4% (3)	17% (10)		
Desconocido	12,8% (6)	22,2% (6)	15,6% (5)	18,6% (11)		
<b>Latencia, días media ±SEM (n)</b>	6,41 ± 1,21 (46)	6,32 ± 1,59 (25)	11,62 ± 2,87 (26)	9,02 ± 1,68 (51)	0,12	0,21
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	16,61 ± 4,25 (33)	23,11 ± 5,46 (18)	35,63 ± 11,07 (24)	30,26 ± 6,75 (42)	0,32	0,09
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,26	0,25
Recuperado	85,1% (40)	77,8% (21)	65,6% (21)	71,2% (42)		
Recuperado con secuelas	2,1% (1)	7,4% (2)	12,5% (4)	10,2% (6)		
No recuperado	4,3% (2)	7,4% (2)	9,4% (3)	8,5% (5)		
Mortal	—	—	9,4% (3)	5,1% (3)		
Desconocido	8,5% (4)	7,4% (2)	3,1% (1)	5,1% (3)		
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	1,51 ± 0,14	1,74 ± 0,24	2,13 ± 0,31	1,95 ± 0,20	0,33	0,07
<b>Fármacos antiinflamatorios, media ± SEM por caso</b>	1,02 ± 0,02	1,04 ± 0,04	1,19 ± 0,08	1,12 ± 0,05	0,12	0,07

n\*: es el número total de antiinflamatorios encontrados que no necesariamente coincide con el número de reacciones adversas analizadas ya que en una misma reacción puede haber 1, 2 ó más antiinflamatorios



#### 4.7.4.1 IBUPROFENO

La frecuencia de notificación de ibuprofeno fue de 29 que se distribuyó en 12 casos de EM, 6 casos de SSJ y 11 casos de NET.

El estudio de las características generales mostró que la mayoría de los casos asociados a ibuprofeno acontecieron en pacientes adultos con una mediana de edad de 45 años en EM; 47,5 años en SSJ y 40 años en NET. En cuanto al sexo, se encontró un mayor número de mujeres que hombres en SSJ y NET mientras que en EM se observó la situación inversa, manteniendo un comportamiento parecido al encontrado en las características de los casos asociados a antiinflamatorios en general.

Las indicaciones principales fueron: tratamiento del dolor, enfermedad reumatológica y alteraciones musculoesqueléticas. La latencia media para el desarrollo de las reacciones no superó los 7 días para EM, SSJ ni NET. En cuanto a la recuperación media se observó que fue superior en los casos de NET y SSJ, sin superar ninguna media los 22 días (tabla 86). En la mayoría de los casos se observó como desenlace la recuperación, siendo un caso de NET el único con desenlace mortal registrado. La dosis media de ibuprofeno fue mayor en EM y SSJ que en NET, no obstante, tan solo se tuvo conocimiento de la dosis de ibuprofeno en 1 de los 11 casos de NET. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativas en la características estudiadas cuando se compararon los casos de EM frente a los casos de SSJ + NET, ni cuando se compararon los casos de SSJ frente a NET (tabla 88).

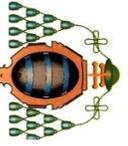


Tabla 88. Características generales de las reacciones cutáneas asociadas a ibuprofeno (n = 29)

	EM (n=12)	SSJ (n=6)	NET (n=11)	SSJ + NET(n=17)	<i>p</i> (SSJ vs NET)	<i>p</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	45 (30,87)	47,5 (37,81)	40 (4,84)	41 (4,84)	0,68	0,76
Adulto	58,3% (7)	83,3% (5)	54,5% (6)	64,7% (11)		
Anciano	33,3% (4)	16,7% (1)	36,4% (4)	29,4% (5)		
Niño	—	—	9,1% (1)	5,9% (1)		
Desconocido	8,3% (1)	—	—	—		
<b>Sexo, % (n)</b>					0,5	0,1
Femenino	41,7% (5)	66,7% (4)	81,8% (9)	76,5% (13)		
Masculino	50% (6)	33,3% (2)	18,2% (2)	23,5% (4)		
Desconocido	8,3% (1)	—	—	—		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>					0,88	0,95
Alteración musculoesquelética	8,3% (1)	—	9,1% (1)	5,9% (1)		
Dolor	33,3% (4)	33,3% (2)	36,4% (4)	35,3% (6)		
Enfermedad reumatológica	16,7% (2)	16,7% (1)	9,1% (1)	11,8% (2)		
Otras indicaciones	16,7% (2)	33,3% (2)	9,1% (1)	17,6% (3)		
Desconocido	25% (3)	16,7% (1)	27,3% (3)	23,5% (4)		
<b>Latencia, días media ±SEM (n)</b>	5,50 ± 1,66 (12)	6,83 ± 4,30 (6)	4,17 ± 1,22 (6)	5,50 ± 2,17 (12)	0,57	1
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	15,43 ± 8,19 (7)	21,60 ± 9,15 (5)	18,43 ± 3,20 (7)	19,75 ± 4,02 (12)	0,76	0,65
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,5	0,89
Recuperado	75% (9)	83,3% (5)	63,6% (7)	70,6% (12)		
Recuperado con secuelas	8,3% (1)	—	27,3% (3)	17,6% (3)		
No recuperado	—	16,7% (1)	—	5,9% (1)		
Mortal	—	—	9,1% (1)	5,9% (1)		
Desconocido	16,7% (2)	—	—	—		
<b>Dosis media ibuprofeno en mg ± SEM</b>	1320 ± 120,00 (5)	1133 ± 405,52 (3)	400 (1)	950 ± 340,34 (4)	0,46	0,37
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	2,08 ± 0,34	1,83 ± 0,54	2,18 ± 0,48	2,06 ± 0,36	0,64	0,96
<b>Fármacos antiinflamatorios, media ± SEM por caso</b>	1,08 ± 0,08	1,17 ± 0,17	1,18 ± 0,12	1,18 ± 0,10	0,94	0,47



En la mayoría de los casos asociados a ibuprofeno se encontraron 2 ó más fármacos sospechosos pertenecientes a diferentes grupos farmacológicos tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 89. Distribución de frecuencias de fármacos sospechosos administrados junto con ibuprofeno

Fármacos	EM (n*=12)	SSJ (n*=6)	NET (n*=11)
Acetilcisteína	—	1	—
Ambroxol	—	1	—
Amoxicilina	1	1	2
Ciclobenzaprina	1	—	—
Ciprofloxacino	—	—	1
Diclofenaco	—	1	1
Espiramicina	—	—	1
Levodopa	—	—	1
Lisina	—	—	1
Metamizol	1	1	1
Metotrexato	1	—	—
Metronidazol	1	—	1
Nadroparina	1	—	—
Naproxeno	1	—	—
Omeprazol	1	—	—
Oxcarbazepina	—	—	1
Paracetamol	2	—	—
Piroxicam	—	—	1
Tetrazepam	1	—	1
Troxerutina	1	—	—
Vacuna triple vírica (MSD)	1	—	—

n\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos sospechosos concomitantes

#### 4.7.4.2 PIROXICAM

La frecuencia de notificación de piroxicam fue de 27 que se distribuyó en 12 casos de EM, 8 casos de SSJ y 7 casos de NET.

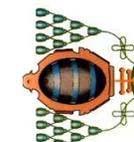
El estudio de las características generales mostró que la mayoría de los casos asociados a piroxicam se desarrollaron en pacientes adultos con una mediana de edad de 48 años en EM, 49 años en SSJ y 62 años en NET. En cuanto al sexo, se encontró una mayoría de casos de mujeres en NET, mientras que en los casos de EM y SSJ, el número de mujeres y hombres fue más parecido. Las indicaciones principales de piroxicam fueron las alteraciones musculoesqueléticas, dolor y enfermedad reumatológica. La latencia media para el desarrollo de las reacciones no superó los 7 días para los casos de EM y SSJ mientras que para los casos de NET la latencia media



superó los 20 días (tabla 90). La recuperación media fue mayor para los casos de NET y SSJ, de modo similar a lo encontrado en las características asociadas a los antiinflamatorios en general. El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación, el único caso mortal registrado se clasificó como una NET. La dosis media de piroxicam fue muy parecida para los casos de EM, SSJ y NET. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características estudiadas cuando se compararon los casos de EM asociados a piroxicam frente a los casos de SSJ + NET; tampoco se encontraron diferencias cuando se compararon los casos de SSJ frente a los casos de NET.

Tabla 90. Características generales de las reacciones cutáneas asociadas a piroxicam (n = 27)

	EM (n=12)	SSJ (n=8)	NET (n=7)	SSJ + NET(n=15)	$p$ (SSJ vs NET)	$p$ (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	48 (76,23)	49 (66,21)	62(82,21)	60 (82,21)	0,2	0,53
Adulto	66,7% (8)	87,5% (7)	57,1% (4)	73,3% (11)		
Anciano	25% (3)	12,5% (1)	42,9% (3)	26,7% (4)		
Desconocido	8,3% (1)	—	—	—		
<b>Sexo, % (n)</b>					0,41	0,35
Femenino	41,7% (5)	50% (4)	71,4% (5)	60% (9)		
Masculino	58,3% (7)	50% (4)	28,6% (2)	40% (6)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>					0,3	0,18
Alteración musculoesquelética	16,7% (2)	12,5% (1)	14,3% (1)	13,3% (2)		
Dolor	41,7% (5)	37,5% (3)	14,3% (1)	26,7% (4)		
Enfermedad reumatologica	8,3% (1)	25% (2)	57,1% (4)	40% (6)		
Miositis	8,3% (1)	—	—	—		
Otros procesos inflamatorios	8,3% (1)	—	—	—		
Otras indicaciones	8,3% (1)	12,5% (1)	—	6,7% (1)		
Desconocido	8,3% (1)	12,5% (1)	14,3% (1)	13,3% (2)		
<b>Latencia, días media ± SEM (n)</b>	3,33 ± 4,05 (12)	5,63 ± 9,13 (8)	22,25 ± 13,28 (4)	11,17 ± 3,74 (12)	0,08	0,07
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	13,25 ± 12,01 (8)	20,25 ± 29,92 (4)	86,50 ± 102,44 (4)	53,38 ± 27,69 (8)	0,29	0,19
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,9	0,08
Recuperado	91,7% (11)	62,5% (5)	57,1% (4)	60% (9)		
Recuperado con secuelas	—	12,5% (1)	14,3% (1)	13,3% (2)		
No recuperado	—	12,5% (1)	14,3% (1)	13,3% (2)		
Mortal	—	—	14,3% (1)	6,7% (1)		
Desconocido	8,3% (1)	12,5% (1)	—	6,7% (1)		
<b>Dosis media piroxicam en mg ± SEM (n)</b>	21 ± 2,33 (10)	27,50 ± 3,66 (8)	20, ± 0,00 (3)	25,45 ± 2,82 (11)	0,08	0,24
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	1,08 ± 0,08	1 ± 0,0	2,71 ± 1,09	1,80 ± 0,54	0,17	0,21
<b>Fármacos antiinflamatorios, media ± SEM por caso</b>	1 ± 0,00	1 ± 0,00	1,43 ± 0,20	1,20 ± 0,11	0,08	0,08





En cuanto a otros fármacos sospechosos asociados, se observó que para EM y SSJ en la mayoría de los casos es piroxicam el único fármaco sospechoso notificado, mientras que esta situación varía en los casos de NET en donde la media de fármacos sospechosos por reacción asciende a  $3,50 \pm 3,46$  fármacos sin llegar a establecerse una diferencia estadísticamente significativa. Los otros fármacos sospechosos notificados pertenecen a diversos grupos sin destacar ningún fármaco sobre otros, entre los grupos de fármacos se encontraron: antibióticos, antiinflamatorios, antipsicóticos, antiulcerosos, antagonistas de calcio, benzodiazepinas y bifosfonatos.

Tabla 91. Frecuencia de administración de otros fármacos administrados con piroxicam

Fármacos	EM (n*=12)	SSJ (n*=8)	NET (n*=7)
Acetilsalicílico	—	—	1
ácido	—	—	1
AINE no especificado	—	—	1
Alendronato	—	—	1
Amoxicilina	—	—	1
Cefuroxima	—	—	1
Flupentixol	—	—	1
Furosemida	—	—	1
Glucosamida	—	—	1
Ibuprofeno	—	—	1
Omeprazol	—	—	1
Sulfasalazina	—	—	1
Tetrazepam	1	—	—
Verapamilo	—	—	1

n\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos sospechosos concomitantes

#### 4.7.4.3 DICLOFENACO

##### 1- Casos de EM

Se encontraron 7 casos de EM asociados a diclofenaco que acontecieron en pacientes con edades comprendidas entre los 20 y 77 años, 5 fueron hombres y 2 mujeres. Las indicaciones encontradas fueron lumbago, mialgia, lesión traumática y bronquiectasia. Otros signos y síntomas notificados además del EM fue el de estomatitis. La dosis varió entre los 50 mg/día y los 150 mg/día. En el momento de la notificación el desenlace de 5 casos fue de recuperación, 1 caso fue de no recuperación y 1 caso desconocido. El periodo de latencia osciló entre los 4 y 22 días. En tres casos se notificaron otros fármacos concomitantes sospechosos de la reacción: amikacina, aztreonam, metamizol, levofloxacino, alopurinol y carbamazepina.

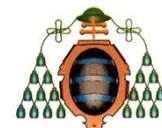


Tabla 92. Descripción de los casos de EM asociados a diclofenaco

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a diclofenaco	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
77 años/ M	Bronquiectasia	75 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	18 días/ 7 días	4 días	Amikacina/ 6 días Aztreonam/ 3 días Metamizol/ 3 días Levofloxacino/ 3 días	2 días/ 0 días/ 0 días/ 0 días
63 años/ F	No hay datos	150 mg	Estomatitis	EM	No	Recuperado	19 días/ 30 días	22 días	Carbamaze- pina/ 62 días	54 días
61 años/ F	Mialgia	75 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	Días/ 5 días	Sin datos	No hay	No procede
50 años/ M	No hay datos	150 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	34 días/ 16 días	15 días	Alopurinol/ 4 días	3 días
48 años/ M	Lumbago	150 mg	No hay datos	EM	No hay datos	No recuperado	No hay datos/ 4 días	4 días	No hay	No procede
48 años/ M	Lumbago	50 mg	No hay datos	EM	No	Desconocido	No hay datos / 11 días	11 días	No hay	No procede
20 años/ M	Lesión traumática	150 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	7días/ 6 días	7 días	No hay	No procede

2- Casos de SSJ

Se encontraron 3 casos de SSJ asociados a diclofenacos cuyas edades fueron de 24, 70 y 81 años, 2 pacientes fueron de sexo masculino y 1 de sexo femenino. Las indicaciones encontradas fueron de pirexia, artropatía y osteoartritis. La dosis fue de 100 mg/día para 2 casos y 150 mg/día para 1 caso. Otros signos y síntomas notificados asociados a SSJ fueron: estomatitis ulcerosa, beflaroespasmos, fotofobia, opacidad corneal, escleritis y conjuntivitis. En el momento de la notificación el desenlace fue de 2 casos recuperados y 1 caso no recuperado. El periodo de latencia fue de 6 y 89 días en los casos con datos conocidos. En 2 casos hay datos de otros fármacos sospechosos de la reacción: amoxicilina, dextrometorfano, ibuprofeno y metamizol.

Tabla 93. Descripción de casos de SSJ vs casos de NET asociados a diclofenaco

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y Síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a diclofenaco	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
81 años/ M	Artropatía	150 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	6 días/ 6 días	6 días	Ibuprofeno/ 6 días Metamizol/ 6 días	6 días/ 6 días
70 años/ M	Osteoartritis	100 mg	Estomatitis ulcerosa	SSJ	Sí	Recuperado	No hay datos/ 10 días	Sin datos	No hay	No procede
24 años/ F	Pirexia	100 mg	Blefaroespasmos Fotofobia Opacidad corneal Escleritis Conjuntivitis	SSJ	No hay datos	No recuperado	89 días/ 1 día	1 día	Amoxicilina/ sin datos Dextrometor- fano/ sin datos	Sin datos Sin datos



3- Casos de NET

Se encontraron 5 casos de NET asociados a diclofenaco que sucedieron en pacientes con edades comprendidas entre los 72 y 33 años de edad, 3 de sexo masculino y 2 de sexo femenino. Las indicaciones encontradas fueron neuralgia, lumbago cefalea y dolor de espalda. La dosis osciló entre los 50 mg/día a los 150 mg/día. Otros signos y síntomas notificados junto a NET fueron hepatitis tóxica y conjuntivitis. En el momento de la notificación el desenlace de 4 casos fue el de recuperación y el de 1 caso de no recuperación. El periodo de latencia varió desde 4 días a 49 días. Otros fármacos notificados como sospechosos de la reacción fueron: carbamazepina, ibuprofeno, levodopa-carbidopa, metamizol, tetrazepam y paracetamol.

Tabla 94. Descripción de los casos de NET asociados a diclofenaco

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a diclofenaco	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
72 años/ F	Neuralgia	100 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	32 días/ 19 días	18 días	Carbamazepina/ 15 días	13 días
71 años/ F	Lumbago	Sin datos	Hepatitis tóxica	NET	Sí	No recuperado	28 días/ sin datos	49 días	Ibuprofeno/ sin datos Levodopa- carbidopa/ sin datos Metamizol/ sin datos Oxcarbaze- pina/ sin datos Tetrazepam/ sin datos	Sin datos/ Sin datos/ Sin datos/ Sin datos
46 años/ M	Cefalea	50 mg	Conjunti- vitis	NET	No hay datos	Recuperado	1 día/ 1 día	2 días	No hay	No procede
45 años/ M	Dolor de espalda	100 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	7 días/ 6 días	7 días	Paracetamol/ 6 días Tetrazepam/ 6 días	7 días/ 7 días
33 años/ M	Lumbago	150 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	23 días/ 4 días	4 días	No hay	No procede

4.7.4.4 OTROS ANTIINFLAMATORIOS

a) Naproxeno

Se encontraron 6 casos de EM asociados a naproxeno que acontecieron en pacientes con edades comprendidas entre los 74 y 7 años, 5 casos de sexo femenino y 1 caso de sexo masculino. Además se encontraron 2 casos de NET asociados a naproxeno en pacientes con 74 y 49 años de edad, ambos de sexo femenino. Las dosis encontradas variaron desde 500 mg/días hasta 1.600 mg/día. El desenlace de todos los casos de EM y NET fue de recuperación. El periodo de latencia osciló desde los 0 días a los 37 días, siendo mayor para el único caso de NET del que se tiene datos que para



## RESULTADOS

los casos de EM. Otros fármacos sospechosos notificados fueron: ibuprofeno, metotrexato, omeprazol, amoxicilina-clavulánico, ciclofosfamida, citalopram, aceclofenaco y dexketoprofeno.

Tabla 95. Descripción de los casos de EM asociados a naproxeno

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto naproxeno	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
74 años/ F	Poliartropatía	Sin datos	No hay datos	EM	No	Recuperado	Sin datos/ sin datos	Sin datos	Ibuprofeno/ sin datos Metotrexato/ sin datos	Sin datos/ Sin datos
72 años/ F	Lumbago	1600 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	5 meses/ 1 día	0 días	No hay	No procede
60 años/ F	Mialgia	Sin datos	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	12 días/ 2 días	2 días	Omeprazol/ 2 días	2 días
55 años/ F	Infección respiratoria	1000 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	3 días/ 3 días	3 días	Amoxicilina- clavulánico/ 3 días	3 días
27 años/ M	Dolor	550 mg	No ha y datos	EM	No	Recuperado	18 días/ 22 días	22 días	No hay	No procede
7 años/ F	Gingivitis	1.000 mg	Prurito	EM	No	Recuperado	1 día/ 1 día	0 días	No hay	No procede
74 años/ F	Dolor	1.500 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	35 días/ 40 días	37 días	Ciclofosfamida/ 6 días Citalopram/ 18 días	3 días/ 15 días
49 años/ F	Lumbago	Sin datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	64 días/ Sin datos	Sin datos	Aceclofenaco/ sin datos Dexketoprofeno / 63 días	Sin datos /11 días

## b) Indometacina

Se encontraron 2 casos de EM asociados a indometacina, la edad de los pacientes fue de 49 y 58 años, uno fue de sexo femenino y otro masculino. Por otro lado, se encontraron 4 casos de SSJ asociados a indometacina, la edad de estos pacientes osciló entre 61 años y 55 años, en cuanto a la distribución por sexo encontramos 3 mujeres y 1 hombre. Asimismo, se encontró 1 caso de NET asociado a indometacina en un paciente de 76 años de edad y sexo masculino.

Las dosis encontradas variaron desde 25 mg/día hasta 150 mg/día. El desenlace de todas las reacciones fue de recuperación excepto para un caso de SSJ que fue desconocido en el momento de la notificación. La latencia respecto al inicio del tratamiento con indometacina fue muy variable para los diferentes casos. En 4 de los 5 casos de SSJ se notificaron otros fármacos sospechosos: alopurinol, colchicina, enalapril y lamotrigina. Para EM y NET no hay datos de otros fármacos sospechosos.



Tabla 96. Descripción de los casos de EM asociados a indometacina

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto indometacina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
58 años/ F	Artritis reumatoide	150 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	8 meses/ 8 meses	8 meses	No hay	No procede
49 años/ M	Osteoartritis	50 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	35 días/ 40 días	43 días	No hay	No procede
61 años/ F	Osteoartritis	150 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	15 días/ Sin datos	Sin datos	Alopurinol/ sin datos	Sin datos
56 años/ M	Gota	25 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	18 días/ 21 días	18 días	Alopurinol/ 21 días Colchicina/ 21 días Enalaprilol/ 4 años	18 días/ 18 días/ 4 años
56 años/ F	Sin datos	50 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ 2 días	2 días	Lamotrigina/ 6 meses	5 meses
55 años/ F	Sin datos	Sin datos	No hay datos	SSJ	No hay datos	Desconocido	Sin datos/ 1 día	2 días	Lamotrigina/ sin datos	4 meses
76 años/ M	Dolor	75 mg	Erupción Prurito	NET	Sí	Recuperado	16 días/ Sin datos	Sin datos	No hay	No procede

## c) Celecoxib

Se encontró 1 caso de EM asociado a celecoxib en un paciente de 74 años de edad y de sexo femenino. Por otro lado, se encontraron 3 casos de SSJ asociados a celecoxib en pacientes con 84, 66 y 59 años de edad, 2 de sexo masculino y 1 de sexo femenino. Las dosis encontradas fueron de 200 mg/día y 400 mg/día. El desenlace del EM y de dos de los casos de SSJ fue de recuperación, mientras que el desenlace de otro de los casos de SSJ fue de no recuperación en el momento de la notificación. La latencia respecto no superó los 16 días en ningún caso. En 2 casos de SSJ se notificaron otros fármacos sospechosos: metamizol y leflunomida.



Tabla 97. Descripción de los casos de EM asociados a celecoxib

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto celecoxib	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
74 años/ F	Dolor	400 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	16 días/ 16 días	16 días	No hay	No procede
84 años/ F	Dolor	200 mg	No hay datos	SSJ	No hay datos	Recuperado	15 días/ sin datos	Sin datos	Metamizol/ sin datos	Sin datos
66 años/ M	Artritis reumatoide	200 mg	Estomatitis ulcerosa	SSJ	No hay datos	No recuperado	14 días/ 14 días	13 días	Leflunomida/ 14 días	13 días
59 años/ M	No hay datos	Sin datos	No hay datos	SSJ	No hay datos	Recuperado	Sin datos/ 1 día	1 día	No hay	No procede

d) Nabumetona

Se encontraron 2 casos de EM asociados a nabumetona en pacientes de 78 y 73 años de edad, ambos de sexo femenino, y, 2 casos de NET asociados a nabumetona en pacientes de 87 y años de edad, uno de sexo masculino y otro de sexo femenino. La dosis encontradas fueron de 500 mg/ día y 1.000 mg/día. El desenlace de todos los casos fue de recuperación excepto un caso de NET cuyo desenlace fue mortal. La duración de las reacciones no superó los 13 días y la latencia no superó los 16 días. Tan solo en el caso de la NET con desenlace mortal se notificaron otros fármacos sospechosos, paracetamol, de la reacción.

Tabla 98. Descripción de los casos de EM asociados a nabumetona

Edad / Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto nabumetona	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
78 años/ F	Artropatía	1.000 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	11 días/ 7 días	5 días	No hay	No procede
73 años/ F	Dolor	500 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	Sin datos/ 16 días	16 días	No hay	No procede
87 años/ M	Dolor	1.000 mg	No hay datos	NET	No hay datos	Recuperado	13 días/ 4 días	10 días	No hay	No procede
86 años/ F	Lumbago	1.000 mg	No hay datos	NET	Sí	Mortal	1 día/ 3 días	3 días	Paracetamol/ 3 días	3 días

e) Aceclofenaco

Se encontró 1 caso de EM asociado a aceclofenaco en un paciente de 65 años de edad y de sexo masculino; asimismo, se encontraron 2 casos de NET asociados a pacientes con 88 y 49 años de edad, ambos de sexo femenino. La dosis observada fue de 200 mg/día. El desenlace fue de recuperación excepto para un



caso de NET cuyo desenlace en el momento de la notificación fue desconocido. La duración de la reacción fue mayor para el caso de NET para el que hay datos que respecto al caso de EM. La latencia en ninguno de los dos casos en los que hay datos, los 7 días. Otros fármacos sospechosos notificados fueron: sertralina, dexketoprofeno y naproxeno.

Tabla 99. Descripción de los casos de EM asociados a aceclofenaco

Edad/Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto aceclofenaco	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
65 años/ M	Lumbago	200 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	4 días/ 8 días	6 días	No hay	No procede
88 años/ F	Artritis reumatoide	200 mg	No hay datos	NET	Sí	Desconocido	Sin datos/ 5 días	1 día	Sertralina/ 1 día	1 día
49 años/ F	Lumbago	Sin datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	64 días/ Sin datos	Sin datos	Dexketopro-feno/ 63 días Naproxeno/ sin datos	11 días/ Sin datos

#### f) Dexketoprofeno

Se encontró 1 caso de EM asociado a dexketoprofeno en un paciente de 63 años de edad y sexo femenino; 1 caso de SSJ en un paciente de 77 años y sexo masculino; 1 caso de NET en un paciente de 49 años y sexo femenino. La única dosis conocida fue de 150 mg/día para el caso de EM. El desenlace fue de recuperación para SSJ y NET, sin embargo, para el EM, en el momento de la notificación el desenlace fue de no recuperación. La duración de la reacción fue mayor para NET que para SSJ, para EM la duración de la reacción fue desconocida. La duración del tratamiento con dexketoprofeno fue mayor en el caso de NET que para EM, para el SSJ la duración del tratamiento fue desconocida. La latencia fue mayor para NET que para EM, para SSJ este dato fue desconocido. Otros fármacos notificados como sospechosos fueron: betametasona, magnesio, ranitidina, sulodexida, vacuna antigripal, aceclofenaco y naproxeno; de estos fármacos hay algunos como suldexida que normalmente forman parte de tratamientos crónicos, mientras que el resto suelen ser tratamientos limitados a un periodo de tiempo determinado.



Tabla 100. Descripción de los casos asociados a dexketoprofeno

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto dexketo- profeno	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
63 años/ F	Fractura	150 mg	No hay datos	EM	Sin datos	No recuperado	Sin datos/ 6 días	1 día	No hay	No procede
77 años/ M	Sin datos	Sin datos	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	16 días/ Sin datos	Sin datos	Betametasona/ sin datos Magnesio/ sin datos Ranitidina/ sin datos Sulodexida / sin datos Vacuna antigripal/ 1 día	Sin datos/ Sin datos/ Sin datos/ 1 día
49 años/ F	Lumbago	Sin datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	64 días/ 63 días	11 días	Aceclofenaco/ sin datos Naproxeno/ sin datos	Sin datos/ Sin datos

#### 4.7.5 DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS ASOCIADOS A ALOPURINOL

Los casos de EM, SSJ y NET asociados a alopurinol se desarrollaron en adultos o ancianos, no encontrándose ningún caso en población infantil ni en adolescentes, con un ligero predominio de mujeres en SSJ y NET (tabla 99). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes al comparar los casos de EM, de mayoría anciana, frente a los casos de SSJ + NET, de mayoría adulta.

Las principales indicaciones fueron: gota, hiperuricemia y alteración de pruebas hemáticas. El periodo de latencia medio asociado a alopurinol no superó los 20 días, siendo mayor para los casos de SSJ y NET sin llegar a establecerse diferencias estadísticamente significativas con EM. El periodo medio de recuperación fue similar para todos los casos. El desenlace de la mayoría de los casos fue de recuperación y tan solo en los casos de NET y SSJ se encontraron desenlaces mortales, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas cuando se compara el desenlace de los casos de EM frente a los casos de SSJ + NET. En cuanto a la dosis media, resultó ser notablemente mayor en los casos de SSJ y NET que en EM, estableciéndose diferencias estadísticamente significativas.



Tabla 101. Características de los casos asociados a alopurinol (n = 45)

	EM (n=8)	SSJ (n=18)	NET (n=19)	SSJ + NET(n=37)	<i>p</i> (SSJ vs NET)	<i>p</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>	70,5 (50,78)	60,5 (34,85)	65 (29,86)	61 (29,86)	0,81	0,03*
Adulto	25% (2)	55,6% (10)	52,6% (10)	54,1% (20)		
Anciano	75% (6)	44,4% (8)	47,3% (9)	45,9% (17)		
<b>Sexo, % (n)</b>					0,61	0,3
Femenino	37,5% (3)	61,1% (11)	52,6% (10)	56,8% (21)		
Masculino	62,5% (5)	38,9% (7)	47,4% (9)	43,2% (16)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>					0,91	0,63
Gota	25% (2)	5,6% (1)	26,3% (5)	16,2% (6)		
Hiperuricemia	12,5% (1)	33,3% (6)	31,6% (6)	32,4% (12)		
Prueba hemática anormal	25% (2)	38,9% (7)	21,1% (4)	29,7% (11)		
Desconocido	37,5% (3)	22,2% (4)	21,1% (4)	21,6% (8)		
<b>Latencia, día media ±SEM (n)</b>	9,63 ± 4,47 (8)	17,11 ± 4,51 (18)	11,16 ± 2,77 (19)	14,05 ± 2,62 (37)	0,27	0,41
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>	13,71 ± 3,71 (7)	11,65 ± 2,30 (17)	15,95 ± 3,45 (19)	13,92 ± 2,12 (36)	0,31	0,96
<b>Desenlace, % (n)</b>					0,96	0,015*
Recuperado	100% (8)	55,6% (10)	47,3% (9)	51,4% (19)		
En recuperación	—	5,6% (1)	—	2,7% (1)		
No recuperado	—	11,1% (2)	5,3% (1)	8,1% (3)		
Mortal	—	16,7% (3)	36,8% (7)	27% (10)		
Desconocido	—	11,1% (2)	10,5% (2)	10,8% (4)		
<b>Dosis media de alopurinol en mg ± SEM (n)</b>	300 ± 0 (8)	267,86 ± 17,07 (14)	214,29 ± 27,95 (14)	241,07 ± 16,87 (28)	0,12	0,002*
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>	1,38 ± 0,18	2,06 ± 0,45	2,00 ± 0,38	2,03 ± 0,29	0,93	0,07



En la mayoría de los casos asociados a alopurinol se encontraron 2 ó más fármacos sospechosos pertenecientes a diferentes grupos farmacológicos tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 102. Distribución de otros fármacos administrados conjuntamente con alopurinol

Fármacos	EM (n=18)	SSJ (n=18)	NET (n=19)
Acetilcisteína	—	1	—
Acetilsalicílico ácido	—	1	—
Amoxicilina	1	2	—
Atorvastatina	—	1	—
Calcio	—	—	1
Calcitonina salmon sintética	—	—	1
Carbamazepina	—	—	1
Cloperastina	—	1	—
Colchicina	—	1	1
Cotrimoxazol	—	—	1
Diclofenaco	1	—	—
Enalapril	—	2	1
Furosemida	—	1	—
Gemcitabina	—	—	1
Gemfibrozilo	—	—	1
Hidroclorotiazida	—	—	2
Hierro	—	1	—
Indometacina	—	2	—
Loperamida	—	—	1
Metronidazol	—	1	—
Moxifloxacino	—	1	—
Nitroglicerina	—	1	—
Pentoxifilina	1	—	—
Pravastatina	—	—	1
Ranitidina	—	1	—
Simvastatina	—	—	2
Sulpirida	—	—	1
Torasemida	—	—	1
Tramadol	—	—	1
Triamtereno	—	1	—
Triflusal	—	—	1
Valsartan	—	—	1
Zolpidem	—	1	—

n\*: es el número de casos de la reacción analizada y no el número de fármacos sospechosos concomitantes



#### **4.8 GRUPO L: ANTINEOPLÁSICOS, INMUNOESTIMULANTES, INMUNOSUPRESORES**

El total de reacciones cutáneas graves (EM + SSJ + NET) que se encontraron asociadas a fármacos del grupo L fue de 49 que se distribuyeron en 19 EM, 19 NET y 11 SSJ.

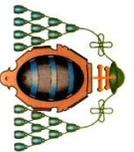
##### 4.8.1 FRECUENCIA DE FÁRMACOS GRUPO L

Se encontraron un total de 32 fármacos del grupo anatómico L asociados a reacciones de EM, SSJ o NET y distribuidos en 4 subgrupos terapéuticos. La frecuencia total de fármacos L fue de 59.

La mayor parte de los fármacos del grupo L observados, se centran en el subgrupo L01 de quimioterapia antineoplásica (57,6%, n = 34), seguido de los subgrupos L04 de inmunosupresores (23,7%, n = 14), L03 de inmunoestimulantes (11,9%, n = 7) y L02 de hormonoterapia antineoplásica (6,8%, n = 4). En la siguiente tabla se representa la distribución de la frecuencia de fármacos del grupo L en función de la reacción cutánea y el subgrupo terapéutico al que pertenecen.

Tabla 103. Clasificación de los fármacos del grupo terapéutico L

	Eritema multiforme	Síndrome de Stevens Johnson	Necrólisis epidérmica tóxica	Total
<b>Subgrupo L01: quimioterapia antineoplásica</b>				
<b>Agentes alquilantes</b>				
Mostazas nitrogenadas	0	0	2	2
Nitrosoureas	0	0	1	1
Otros	1	0	1	2
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Alcaloides de la vinca</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Anticuerpos monoclonales</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>Antimetabolitos</b>				
Análogos ácido fólico	1	1	2	4
Análogos de purina	1	0	0	1
Análogos de pirimidina	1	0	4	5
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
<b>Derivados de platino</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Inhibidores protein-quinasa</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
<b>Taxanos</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Otros antineoplásicos</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Total subgrupo L01</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>34</b>
<b>Subgrupo L02: hormonoterapia antineoplásica</b>				
Análogos gonadotrofinas	1	0	0	1
Antiestrógrenos	2	0	0	2
Antagonistas hormonales	1	0	0	1
<b>Total subgrupo L02</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
<b>Subgrupo L03: inmunoestimulantes</b>				
Estimulantes de colonia	0	0	1	1
Interferones	3	0	1	4
Otros	0	0	2	2
<b>Total subgrupo L</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>7</b>
<b>Subgrupo L04: inmunosupresores</b>				
Interfieren acción Ag-receptor	3	1	3	7
Interfieren división celular	1	4	1	6
Otros	0	0	1	1
<b>Total subgrupo L04</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>14</b>
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>27</b>	<b>59</b>





El subgrupo terapéutico más frecuentemente asociado al desarrollo de EM, SSJ y NET fue el L01 de quimioterapia antineoplásica (n = 34; 57,6%). Por otro lado, se obtuvo que el subgrupo L02 hormonoterapia antineoplásica fue el de menor frecuencia (n = 4; 6,8%) y únicamente se asoció al desarrollo de EM, a diferencia del resto de subgrupos que fueron notificados asociados al desarrollo de EM, SSJ y NET.

La frecuencia total de fármacos del grupo L fue 59 y se distribuyó de la siguiente manera:

Tabla 104. Frecuencia de fármacos del grupo L

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje	Año de autorización de comercialización	Cociente frecuencia / años comercializados
LEFLUNOMIDA	5	8,5	2000	0,56
METOTREXATO	4	6,8	1965	0,09
RITUXIMAB	4	6,8	1998	0,36
IMATINIB	3	5,1	2001	0,38
VINCRISTINA	3	5,1	1968	0,07
BORTEZOMIB	2	3,4	2004	0,4
CICLOFOSFAMIDA	2	3,4	1959	0,04
CISPLATINO	2	3,4	1981	0,07
EFALIZUMAB	2	3,4	2004	0,4
ETANERCEPT	2	3,4	2002	0,29
FLUOROURACILO	2	3,4	1964	0,04
GEMCITABINA	2	3,4	1995	0,12
INFLIXIMAB	2	3,4	1999	0,2
INTERFERON $\alpha + \beta$	2	3,4	2000 / 1998	0,22 / 0,18
PEGINTERFERON	2	3,4	2000	0,22
PROCARBAZINA	2	3,4	1965	0,05
TAMOXIFENO	2	3,4	1977	0,06
TEMOZOLOMIDA	2	3,4	1999	0,2
ANASTROZOL	1	1,7	1997	0,08
AZATIOPRINA	1	1,7	1972	0,03
BASILIXIMAB	1	1,7	1999	0,1
CAPECITABINA	1	1,7	2001	0,13
DASATINIB	1	1,7	2006	0,33
DOCETAXEL	1	1,7	1996	0,08
FILGRASTIM	1	1,7	1991	0,06
FLUDARABINA	1	1,7	1995	0,07
GLATIRAMERO	1	1,7	2001	0,13
LEUPRORELINA	1	1,7	1986	0,04
LEVAMISOL	1	1,7	1992	0,06
LOMUSTINA	1	1,7	1989	0,05
TALIDOMIDA	1	1,7	1957 / 2001	0,02 / 0,13
TRASTUZUMAB	1	1,7	2000	0,11
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100,0</b>		



## RESULTADOS

Los fármacos más frecuentes fueron leflunomida ( $n = 5$ ; 8,5%), metotrexato ( $n = 4$ ; 6,8%) y rituximab ( $n = 4$ ; 6,8%). De los fármacos más frecuentes, leflunomida y rituximab fueron los de más reciente introducción en el mercado y metotrexato el de mayor tiempo de comercialización.

De los fármacos del grupo L notificados se han retirado del mercado por diferentes motivos: efalizumab en 2009 por riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva y levamisol en 2005 por motivos comerciales. El resto de fármacos del grupo L encontrados están comercializados en el territorio español, con la excepción de lomustina que se adquiere como medicamento extranjero y talidomida que en 2001 fue aprobado por la FDA como medicamento huérfano en el tratamiento de mieloma múltiple en combinación con melfalan y prednisona (indicación del caso encontrado), adquiriéndose entonces como medicamento extranjero, en 2008 fue aprobado para la misma indicación por la EMA en Europa. Por otro lado, la comercialización de procarbazina durante el periodo de estudio fue interrumpida en diversos momentos.

La distribución de los fármacos del grupo L según su aparición en EM, SSJ y NET mostró que el fármaco más frecuente en los EM fue imatinib así como infliximab, peginterferon y tamoxifeno; en NET fue ciclofosfamida junto a efalizumab, gemcitabina, metotrexato, rituximab y vincristina; en SSJ el fármaco más frecuente leflunomida.



Tabla 105. Distribución de frecuencia de fármacos por reacción cutánea

Fármaco	Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson	Necrolisis epidérmica tóxica	TOTAL
ANASTROZOL	1	0	0	1
AZATIOPRINA	0	1	0	1
BASILIXIMAB	0	0	1	1
BORTEZOMIB	1	1	0	2
CAPECITABINA	0	0	1	1
CICLOFOSFAMIDA	0	0	2	2
CISPLATINO	0	1	1	2
DASATINIB	1	0	0	1
DOCETAXEL	0	0	1	1
EFALIZUMAB	0	0	2	2
ETANERCEPT	1	1	0	2
FILGRASTIM	0	0	1	1
FLUDARABINA	1	0	0	1
FLUOROURACILO	1	0	1	2
GEMCITABINA	0	0	2	2
GLATIRAMERO	0	0	1	1
IMATINIB	2	1	0	3
INFLIXIMAB	2	0	0	2
INTERFERON $\alpha + \beta$	1	0	1	2
LEFLUNOMIDA	1	3	1	5
LEVAMISOL	0	0	1	1
LEUPRORELINA	1	0	0	1
LOMUSTINA	0	0	1	1
METOTREXATO	1	1	2	4
PEGINTERFERON	2	0	0	2
PROCARBAZINA	1	0	1	2
RITUXIMAB	0	2	2	4
TALIDOMIDA	0	0	1	1
TAMOXIFENO	2	0	0	2
TEMOZOLOMIDA	1	0	1	2
TRASTUZUMAB	0	0	1	1
VINCRISTINA	0	1	2	3
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>27</b>	<b>59</b>

Teniendo en cuenta el subgrupo terapéutico al que pertenecen los fármacos encontrados, el mecanismo de acción principal y el tiempo de comercialización se encontraron 15 fármacos diferentes introducidos en el mercado en los últimos 15 años, en el que predominan los anticuerpos monoclonales y 17 principios activos comercializados desde hace más de 15 años que en su mayoría fueron agentes alquilantes o análogos de



bases púricas / pirimidínicas. El subgrupo terapéutico predominante fue el L01 de quimioterapia antineoplásica.

Tabla 106. Clasificación de fármacos grupo L y mecanismo de acción principal

	Subgrupo terapéutico	Fármaco	Frecuencia	Mecanismo de acción principal
<b>Comercializados en los últimos 15 años</b>	L01: quimioterapia antineoplásica	Rituximab	4	Ac monoclonal frente receptores CD20 de linfocitos B
		Imatinib	3	Inhibidor de tirosin cinasas del gen abl
		Bortezomib	2	Inhibidor actividad quimotripsina del proteosoma 26S
		Temozolomida	2	Agente alquilante de los ácidos nucleicos
		Capecitabina	1	Análogo de bases pirimidínicas
		Dasatinib	1	Inhibidor tirosin cinasa
		Trastuzumab	1	Ac monoclonal frente receptores HER2
	L03: inmunoestimulantes	Interferon $\alpha + \beta$	2	Inducen la producción de proteínas inhibidoras de la replicación de virus y células
		Peginterferon	2	Inducen la producción de proteínas inhibidoras de la replicación de virus y células
		Glatiramero	1	Inductor de linfocitos T supresores deficitarios e inhibidor linfocitos T autorreactivos
	L04: inmunosupresores	Leflunomida	5	Inhibidor enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa
		Efalizumab	2	Ac monoclonal frente a proteína del complemento C5 humano
		Etanercept	2	Proteína de fusión que inhibe la unión del TNF a los receptores
		Infliximab	2	Ac monoclonal frente a TNF-alfa
		Basiliximab	1	Ac monoclonal frente IL-2



Tabla 106 (continuación). Clasificación de fármacos grupo L y mecanismo de acción principal

	Subgrupo terapéutico	Fármaco	Frecuencia	Mecanismo de acción principal
<b>Comercializados hace más de 15 años</b>	L01: quimioterapia antineoplásica	Metotrexato	4	Análogo ácido fólico que inhibe síntesis bases púricas y pirimidínicas
		Vincristina	3	Derivado de la vinca que impide polimerización de microtúbulos
		Ciclofosfamida	2	Agente alquilante de ácidos nucleicos
		Cisplatino	2	Complejo de platino que se intercala entre hebras de ADN e impide replicación
		Fluorouracilo	2	Análogo de bases pirimidínicas
		Gemcitabina	2	Análogo de bases pirimidínicas
		Procarbazina	2	Agente alquilante de ácidos nucleicos
		Docetaxel	1	Taxano que forma estructuras microtubulares anómalas
		Fludarabina	1	Análogo de bases púricas
		Lomustina	1	Agente alquilante de ácidos nucleicos
	L02: hormonoterapia antineoplásica	Tamoxifeno	2	Antiestrogénico y agonista estrogénico parcial
		Anastrozol	1	Inhibidor selectivo de la aromatasa
		Leuprorelina	1	Análogo sintético de la GnRH que inhibe a las gonadotropinas
	L03: inmunoestimulantes	Filgrastim	1	Factor estimulantes de granulocitos
		Levamisol	1	Antihelmíntico empleado como inmunoestimulante
L04: inmunosupresores	Azatioprina	1	Interfiere en la síntesis de bases púrica	
	Talidomida	1	No bien conocido, inhibe TNF-alfa, quimiotaxis de neutrofilos y linfocitos	



#### 4.8.2 MEDIDAS DE ASOCIACIÓN PARA LOS DISTINTOS FÁRMACOS DEL GRUPO L

En estudio de las *odds ratio* de notificación con un intervalo de confianza del 95% para las 3 reacciones estudiadas de fármacos del grupo L con una frecuencia  $\geq 3$ , osciló desde el valor más pequeño que fue 1,29 para metotrexato al valor más alto que fue 2,96 para leflunomida. De estos 4 fármacos tan solo leflunomida y rituximab presentaron relevancia clínica que fue expresada por una  $OR \geq 2$  y un intervalo de confianza por encima de 1. Los valores de la razón entre proporciones de notificación (PRR) con un intervalo de confianza del 95%, coinciden en sus valores más altos y bajos con la OR. El cálculo de la ji-cuadrado dio un valor máximo para leflunomida y mínimo para metotrexato.

Tabla 107. Medidas de asociación de fármacos grupo L de  $n \geq 3$  con el desarrollo de EM + SSJ + NET

	Fármacos	N/Total de notificaciones	OR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	X <sup>2</sup>
Comercializados en los últimos 15 años	Imatinib	3/177	2,61 (0,83-8,19)	2,58 (0,84-7,95)	1,53
	Leflunomida	5/250	2,96 (1,22-7,20)	2,91 (1,22-6,98)	4,52
	Rituximab	4/222	2,70 (1,01-7,37)	2,70 (1,02-7,16)	2,75
Comercializados hace más de 15 años	Metotrexato	4/449	1,29 (0,48-3,479)	1,29 (0,49-3,43)	0,05

En los casos de EM no encontramos fármacos del grupo L con una frecuencia  $\geq 3$  por lo que no se calcularon medidas de asociación, pero sí se encontraron fármacos con  $n \geq 3$  cuando se consideraron los casos de SSJ + NET.

En el cálculo de las medidas de asociación entre la administración de fármacos de grupo L con  $n \geq 3$  y el desarrollo de SSJ + NET tan solo aparecieron 2 fármacos, ambos, comercializados en los últimos 15 años del estudio, presentaron una  $OR > 2$  y un intervalo de confianza por encima de 1, lo que indica una asociación de relevancia clínica. Los valores de la PRR fueron muy similares a los valores de la OR y la ji-cuadrado se situó en ambos casos por encima de 4.

Tabla 108. Medidas de asociación de fármacos grupo L de  $n \geq 3$  con el desarrollo de SSJ + NET

	Fármacos	N/Total de notificaciones	OR (IC 95%)	PRR (IC 95%)	X <sup>2</sup>
Comercializados en los últimos 15 años	Leflunomida	4/250	3,77 (1,40-10,18)	3,72 (1,40-9,90)	5,43
	Rituximab	4/222	4,37 (1,62-11,82)	4,31 (1,62-11,45)	7,08



#### 4.8.3 CONOCIMIENTO PREVIO

Tras la búsqueda de información que relaciona el consumo de fármacos del grupo L y el desarrollo de EM, SSJ o NET en las fichas técnicas, en la base de datos de Micromedex<sup>®</sup> 2.0, en Meyler's Side Effects of Drugs (2006) y en Martindale The Complete Drug Reference (2005) encontramos:

- En 23 de los 32 fármacos del grupo L notificados se halló alguna referencia a su consumo y el desarrollo de EM, SSJ o NET. De estos 23 fármacos, en todos se advierte en ficha técnica del riesgo de producirse alguna de estas reacciones salvo en el caso de ciclofosfamida (ficha técnica no disponible), interferon, filgrastim, levamisol (ficha técnica no disponible) y procarbazona (ficha técnica no disponible).
- En 9 de los 32 fármacos notificados no se encontró referencia al desarrollo de EM, SSJ o NET porque no se encontró el fármaco en cuestión en las fuentes de información utilizadas, o no se encontró asociación con el desarrollo de estas reacciones. Fueron los siguientes: basiliximab, capecitabina, cisplatino, fluorouracilo, glatiramero, leuprorelina, lomustina, trastuzumab y vincristina.



Tabla 109. Conocimiento previo de la asociación de fármacos L y desarrollo reacciones cutáneas graves

Subgrupo terapéutico	Fármaco	OR y límite					
		inferior IC 95% > 1	Ficha técnica	Micromdex®	Meyler's	Martindale	
Últimos 15 años	Rituximab	4	Sí	Sí	Sí	Sí	
	Imatinib	No	Sí	Sí	—*	Sí	
	L01: quimioterapia antineoplásica	Bortezomib	—	Sí	No	No	No
		Temozolomida	—	Sí	No	No	Sí
		Capecitabina	—	No	No	—*	No
		Dasatinib	—	Sí	No	—*	—*
		Trastuzumab	—	No	No	No	No
	L03: inmunoestimulantes	Interferon $\alpha + \beta$	—	No	Sí	No	No
		Peginterferon	—	Sí	Sí	—*	No
		Glatiramer	—	No	No	—	No
	L04: inmunosupresores	Leflunomida	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
		Efalizumab	—	Sí	Sí	—*	No
		Etanercept	—	Sí	Sí	Sí	No
		Infliximab	—	Sí	Sí	No	No
		Basiliximab	—	No	No	—*	No
Más de 15 años	Metotrexato	No	Sí	Sí	Sí	Sí	
	Vincristina	—	No	No	No	No	
	L01: quimioterapia antineoplásica	Ciclofosfamida	—	No disponible	Sí	Sí	Sí
		Cisplatino	—	No	No	No	No
		Fluorouracilo	—	No	No	No	No
		Gemcitabina	—	No	No	Sí	No
		Procarbazina	—	No disponible	Sí	No	No
		Docetaxel	—	Sí	Sí	Sí	No
		Fludarabina	—	Sí	No	No	No
	L02: hormonoterapia antineoplásica	Lomustina	—	No	No	No	No
		Tamoxifeno	—	Sí	Sí	No	No
		Anastrozol	—	Sí	No	—*	Sí
	L03: inmunoestimulantes	Leuprorelina	—	No	No	—*	No
		Filgrastim	—	No	No	Sí	No
		Levamisol	—	No disponible	No	Sí	No
L04: inmunosupresores		Azatioprina	—	Sí	No	No	No
		Talidomida	—	Sí	Sí	Sí	Sí

\*No se encontró el fármaco en esta fuente de información

#### 4.8.4 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CASOS DE REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADOS A FÁRMACOS DEL GRUPO L

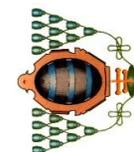
El estudio de las características generales de los casos de EM, SSJ y NET asociados a fármacos del grupo L mostró que la mayoría de los casos acontecen en



personas adultas y ancianos (mediana de edad: 55,5 años en EM, 57 años en SSJ y 63 años en NET). En cuanto al sexo de los pacientes, se observó un mayor porcentaje de mujeres que hombres en EM, SSJ y NET. Las indicaciones más frecuentes de tratamiento con fármacos del grupo L fueron: tumores hematológicos y tumores sólidos (tabla 110). El periodo de latencia medio no superó el mes de tratamiento con fármacos del grupo L, siendo la latencia media en el EM superior a la obtenida en el SSJ y NET. El periodo de recuperación medio no superó los 30 días, siendo la recuperación media en la NET superior que en el SSJ y EM. El principal desenlace fue la recuperación, no obstante se encontraron casos mortales en SSJ y, especialmente, en NET. En la mayoría de los casos de NET fue habitual la combinación de 2 ó más fármacos sospechosos, mientras que fueron menos frecuentes las combinaciones de fármacos sospechosos en EM y SSJ, hallándose diferencias estadísticamente significativas en el número medio de fármacos sospechosos por caso entre NET y SSJ, así como entre EM y SSJ + NET (tabla 110).

Tabla 110. Características generales de las reacciones cutáneas asociadas a fármacos del grupo L (n = 59)

		EM (n=19 casos/ 20 fármacos grupo L)	SSJ (n=11 casos/ 12 fármacos grupo L)	NET (n=19 casos/ 27 fármacos grupo L)	SSJ + NET (n=30 casos/ 39 fármacos grupo L)	<i>p</i> (SSJ vs NET)	<i>p</i> (EM vs SSJ + NET)
<b>Edad (mediana, mínimo y máximo)</b>		55,5 (14, 74)	57 (14,72)	63 (15, 80)	58 (14,80)	0,65	0,78
	Adulto	68,4% (13)	45,4% (5)	52,6% (10)	50% (15)		
	Adolescente	5,3% (1)	9% (1)	5,3% (1)	6,7% (2)		
	Anciano	21% (4)	36,6% (4)	42,1% (8)	40% (12)		
	Niño	—	—	—	—		
	Desconocido	5,3% (1)	9% (1)	—	3,3% (1)		
<b>Sexo, % (n)</b>	Femenino	78,9% (15)	72,7% (8)	57,9% (11)	63,3% (19)	0,42	0,25
	Masculino	21,1% (4)	27,3% (3)	42,1% (8)	36,7% (11)		
<b>Indicación terapéutica, % (n)</b>	Tumores hematológicos	25% (5)	33,3% (4)	18,5% (5)	23,1% (9)	0,36	0,66
	Tumores sólidos	20% (4)	—	37% (10)	25,6% (10)		
	Artritis reumatoide	20% (4)	25% (3)	3,7% (1)	10,3% (4)		
	Trastorno autoinmunitario	—	8,3% (1)	14,8% (4)	12,8% (5)		
	Otros	20% (4)	16,7% (2)	22,2% (6)	20,5% (8)		
	Desconocido	15% (3)	16,7% (2)	3,7% (1)	7,7% (3)		
<b>Latencia, día media ±SEM (n)</b>		24,27 ± 6,64 (15)	21,25 ± 4,74 (8)	19,36 ± 3,67 (26)	19,79 ± 2,99 (34)	0,76	0,58
<b>Recuperación, días media ± SEM (n)</b>		16,57 ± 5,16 (7)	22,83 ± 5,97 (6)	24,22 ± 3,34 (23)	23,93 ± 2,87 (29)	0,85	0,24
<b>Desenlace, % (n)</b>	Recuperado	73,4% (14)	72,7% (8)	52,6% (10)	60% (18)	0,44	0,19
	No recuperado	15,6% (3)	—	10,5% (2)	6,7% (2)		
	En recuperación	—	9,1% (1)	—	3,3% (1)		
	Mortal	—	9,1% (1)	26,3% (5)	20% (6)		
	Desconocido	10,5% (2)	9,1% (1)	10,5% (2)	10% (3)		
<b>Fármacos sospechosos, media ± SEM</b>		1,42 ± 0,14	1,45 ± 0,21	2,84 ± 0,38	2,33 ± 0,28	0,004*	0,01*
<b>Fármacos grupo L, media ± SEM por caso</b>		1,05 ± 0,05	1,09 ± 0,09	1,42 ± 0,19	1,30 ± 0,13	0,13	0,08





#### 4.8.5 DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS ASOCIADOS A FÁRMACOS DEL GRUPO L COMERCIALIZADOS EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS

A continuación se muestran la descripción de los casos de EM, SSJ o NET asociados a fármacos del grupo L comercializados en los últimos 15 años con una frecuencia  $\geq 3$ :

a) Imatinib (n= 3; año comercialización: 2001)

- Paciente de 71 años de edad y sexo femenino que tras 8 días de iniciar tratamiento con imatinib a la dosis de 400 mg/día para la indicación de leucemia, desarrolla un EM de 24 días de duración y del cual se recupera. No se notificaron más fármacos como sospechosos ni como no sospechosos de desarrollar la reacción.
- Paciente de 70 años de edad y sexo femenino que tras 41 días de iniciar tratamiento con imatinib a la dosis de 400 mg/día para la indicación de leucemia mieloide crónica, desarrolla un EM de 17 días de duración y del cual se recupera. Otro fármaco notificado como sospechoso de desarrollar el EM fue amoxicilina (antibiótico), con una latencia de 2 días, también se notificaron pero como no sospechosos los siguientes fármacos: alopurinol (antigotoso) y deflazacort (corticoide).
- Paciente de 58 años de edad y sexo masculino que tras 393 días de iniciar tratamiento con imatinib a la dosis de 600 mg/ día para la indicación de leucemia mieloide crónica, desarrolla un SSJ de 15 días de duración y del cual se recupera. No se notificaron más fármacos como sospechosos ni como no sospechosos de desarrollar la reacción.

Tabla 111. Descripción de los casos asociados a imatinib

Edad/Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a imatinib	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
71 años/ F	Leucemia no específica	400 mg/día	No hay datos	EM	No	Recuperado	24 días/ 8 días	8 días	No hay	No procede
70 años/ F	Leucemia mieloide crónica	400 mg/día	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	17 días/ 41 días	12 días	Amoxicilina/ 3 días	2 días
58 años/ M	Leucemia mieloide crónica	600 mg/día	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	15 días/ 393 días	28 días	No hay	No procede

b) Leflunomida (n= 5; año comercialización: 2000)

- Paciente de 70 años de edad y de sexo femenino que tras 15 días después de iniciar el tratamiento con leflunomida a la dosis de 10 mg/día para la indicación de artritis



## RESULTADOS

reumatoide, desarrolla un EM cuyo desenlace se desconoce en el momento de la notificación. Otros fármacos sospechosos de desarrollar el EM fue infliximab que tuvo una latencia de 110 días, también se notificaron pero como no sospechosos metilprednisolona (corticoide) y ácido etidróico (bifosfonato).

- Paciente de 71 años de edad y de sexo femenino que tras 62 días después de iniciar el tratamiento con leflunomida a la dosis de 20 mg/día para la indicación de artritis reumatoide, desarrolla una NET del que no se recuperó en el momento de la notificación. No hubo más fármacos sospechosos de desarrollar la reacción pero sí hubo otros fármacos no sospechosos: indometacina (AINE), deflazacort (corticoide) y omeprazol (inhibidor bomba de protones).
- Paciente de 72 años de edad y de sexo femenino que tras 116 días después de iniciar el tratamiento con leflunomida a la dosis de 20 mg/día para la indicación de artritis reumatoide, desarrolla un SSJ con desenlace mortal y que tuvo los siguientes signos y síntomas notificados: angioedema, fiebre, encefalopatía, elevación de transaminasas y fallo multiorgánico. No hubo más fármacos sospechosos de desarrollar la reacción pero sí hubo otros fármacos no sospechosos: hidroclorotiazida (diurético), lorazepam (benzodiazepina), captopril (IECA), omeprazol (inhibidor de la bomba de protones), naproxeno (AINE) y jarabe con jalea real.
- Paciente de 69 años de edad y sexo femenino que tras 175 días después de haber iniciado tratamiento con leflunomida a la dosis de 20 mg/día para la indicación de artritis reumatoide, desarrolla un SSJ de 56 de duración y del cual se recupera. No se notificaron más fármacos ni sospechosos ni no sospechosos.
- Paciente de 66 años de edad y sexo masculino que tras 13 días después de haber iniciado tratamiento con leflunomida a la dosis de 20 mg/día para la indicación de artritis reumatoide, desarrolla un SSJ de 14 días de duración y del cual no se recupera en el momento de la notificación. Se notifica además celecoxib (AINE) como fármaco sospechoso de desarrollar la reacción, con una latencia de 13 días, asimismo, se notifica como fármaco no sospechoso metilprednisolona (corticoide).



Tabla 112. Descripción de los casos asociados a leflunomida

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a leflunomida	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
70 años/ F	Artritis reumatoide	10 mg/día	No hay datos	EM	No	Desconocido	No hay datos/ 25 días	15 días	Infliximab/ 95 días	110 días
71 años/ F	Artritis reumatoide	20 mg/día	No hay datos	NET	No hay datos	No recuperado	No hay datos/ 62 días	62 días	No hay	No procede
72 años/ F	Artritis reumatoide	20 mg/día	Angioedema Fiebre Encefalopatía Transaminasas elevadas Fallo multiorgánico	SSJ	Sí	Mortal	No hay datos/ 125 días	116 días	No hay	No procede
69 años/ F	Artritis reumatoide	20 mg/día	No hay datos	SSJ	No	Recuperado	56 días/ 210 días	175 días	No hay	No procede
66 años/ M	Artritis reumatoide	20 mg/día	Estomatitis ulcerosa	SSJ	No hay datos	No recuperado	14 días/ 14 días	13 días	Celecoxib/ 14 días	13 días

## c) Rituximab (n=4; año comercialización: 1998)

- Paciente de 66 años de edad y de sexo femenino que tras 7 días de iniciar tratamiento con rituximab a la dosis de 500 mg/ciclo para la indicación de linfoma, desarrolla una NET de 13 días de duración y del cual se recupera. Otros fármacos sospechosos notificados fueron aciclovir (antivírico), ciclofosfamida (antineoplásico), filgrastim (factor estimulante de colonias), prednisolona (corticoide) y vincristina (antineoplásico).
- Paciente de 19 años de edad y sexo femenino que tras 54 días de iniciar tratamiento con rituximab para la indicación lupus eritematoso sistémico, desarrolla una NET de desenlace desconocido en el momento de la notificación. No se registraron más fármacos sospechosos de desarrollar la reacción pero sí fármacos no sospechosos: enalapril (IECA), furosemida (diurético), acenocumarol (anticoagulante oral).
- Paciente de 39 años de edad y sexo femenino que tras 13 días de iniciar tratamiento con rituximab para la indicación de púrpura trombocitopénica trombótica, desarrolla un SSJ de 12 días de duración del cual se recupera. Otros fármacos notificados como sospechosos fueron lorazepam (benzodiazepina) y vincristina (antineoplásico).
- Paciente de 14 años de edad y sexo femenino que meses después de iniciar tratamiento con rituximab para la indicación lupus eritematoso sistémico, desarrolla un SSJ del cual se recupera. Otro fármaco notificado como sospechoso de desarrollar la reacción fue prednisona (corticoide).



Tabla 113. Descripción de los casos asociados a rituximab

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto a rituximab	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
66 años/ F	Linfoma	500 mg/ciclo	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	13 días/ 1 día	7 días	Aciclovir/ 1 día Ciclofosfamida/ 1 día Filgrastim/ 1 día Prednisolona/ 1 día Vincristina/ 1 día	9 días/ 7 días/ 2 días/ 7 días/ 7 días
19 años/ F	Lupus eritematoso sistémico	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Desconocido	Sin datos/ 25 días	54 días	No hay	No procede
39 años/ F	Púrpura trombocitopénica trombótica	No hay datos	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	12 días/ 13 días	13 días	Lorazepam/ 21 días Vincristina/ 14 días	20 días/ 13 días
14 años/ F	Lupus eritematoso sistémico	No hay datos	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Meses	Prednisona/ Años	Años

## 5. Discusión





### 5.1 FRECUENCIA DE GRUPOS TERAPÉUTICOS Y FÁRMACOS

De acuerdo con los registros obtenidos del SEFV-H (Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano) los 10 fármacos más frecuentes son: antiepilépticos (carbamazepina, fenitoina y lamotrigina), antigotosos (alopurinol), AINEs (ibuprofeno, metamizol, paracetamol y piroxicam), antibióticos derivados sulfamidas (sulfametoxazol-trimetoprim) y derivados de penicilina (amoxicilina).

Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en 2 grandes estudios europeos de casos-controles que relacionan el desarrollo de SSJ y NET con la administración de medicamentos. El primero de ellos, el estudio SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions) (Roujeau et al, 1995), se llevó a cabo entre febrero de 1989 y enero de 1993. En él participaron hospitales de Alemania, Francia, Italia y Portugal. Los resultados de la investigación confirmaron que los fármacos con mayor riesgo de desarrollar SSJ y NET eran AINEs (antiinflamatorios no esteroideos: diclofenaco, ketoprofeno, paracetamol y piroxicam), alopurinol, antibióticos sulfamidas (sulfametoxazol-trimetoprim), antiepilépticos (ácido valproico, carbamazepina, fenitoina y fenobarbital), clormezona y derivados de penicilina (amoxicilina). El segundo estudio de casos-controles, el estudio EuroSCAR (European case-control surveillance of Severe Cutaneous Adverse Reactions) (Mockenhaupt et al, 2008), se llevó a cabo entre abril de 1997 y diciembre de 2001 y en él participaron hospitales de Alemania, Austria, Francia, Israel, Italia y Países Bajos. Los resultados de este estudio confirmaron nuevamente que los fármacos con mayor riesgo asociado de desarrollar SSJ y NET son AINEs (paracetamol y piroxicam), alopurinol, antibióticos sulfamidas (sulfametoxazol-trimetoprim) y antiepilépticos (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital y en menor proporción lamotrigina), además de 2 fármacos de reciente comercialización por entonces: nevirapina (antirretroviral) y lamotrigina (antiepiléptico), comercializados tras el inicio del estudio SCAR.

Los datos obtenidos en este trabajo confirman que, de los medicamentos comercializados en España, los grupos terapéuticos con mayor riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas graves en España son: AINEs, antibióticos sulfamidas, antiepilépticos, antigotosos y derivados de penicilina, tal y como se muestran en los estudios europeos SCAR y EuroSCAR. Asimismo, los fármacos más destacados de cada grupo terapéutico coinciden, mayoritariamente, con los más frecuentes registrados en otros estudios europeos (Atzori et al, 2012) y americanos (Papay et al, 2012).



Los fármacos encontrados pertenecen principalmente a 3 grupos anatómicos de la clasificación ATC: el grupo J (antiinfecciosos sistémicos), grupo N (sistema nervioso) y grupo M (aparato locomotor). La reacción más frecuentemente notificada, de acuerdo a los datos del Sistema Español de Farmacovigilancia, es EM seguida de NET y SSJ.

En los resultados obtenidos observamos un ligero porcentaje superior de casos desarrollados en mujeres que en hombres, lo que coincide con lo publicado hasta ahora, este porcentaje es menos acusado en el EM. Principalmente fueron casos desarrollados en adultos. Además, llama la atención que la población infantil encontrada en FEDRA<sup>®</sup> se haya concentrado principalmente en los casos de EM, lo que podría explicarse por el hecho de que el EM está muy frecuentemente asociado a infecciones, especialmente a infecciones del virus del herpes simple (Lamoreux et al, 2006), y es precisamente durante la infancia cuando suele acontecer la infección inicial por el virus del herpes simple tipo I (VHS-I).

## 5.2 REACCIONES CUTÁNEAS Y ANTIEPILÉPTICOS

Los fármacos antiepilépticos encontrados se asociaron con mayor frecuencia al desarrollo de SSJ y NET, a pesar de que en el total de las 3 reacciones cutáneas analizadas (EM, SSJ y NET), la más frecuente en FEDRA<sup>®</sup> es EM.

Los anticonvulsivos más destacados fueron carbamazepina, fenitoina y lamotrigina, coincidiendo con los datos registrados en los estudios SCAR (Roujeau et al, 1995) y EuroSCAR (Mockenhaupt et al, 2008). La única diferencia que encontramos respecto a los estudios SCAR y EuroSCAR estriba en la proporción de lamotrigina, ya que en nuestro trabajo representa el segundo antiepiléptico más frecuente, mientras que en el estudio EuroSCAR representa el cuarto antiepiléptico más frecuente y en el estudio SCAR apenas hay casos con lamotrigina. Este hecho se podría explicar por las fechas de inicio de comercialización. Lamotrigina es un antiepiléptico del grupo de “nuevos anticonvulsivos” que fue introducido en el mercado en fechas más recientes que carbamazepina y fenitoina, concretamente la autorización de comercialización en España es de 1993, mientras que la fecha de autorización para los otros 2 fármacos es de 1964 y 1945, respectivamente. El estudio SCAR se llevó a cabo entre 1989 y 1993, durante este periodo es razonable pensar que no se recogieran o se recogieran muy pocos casos relacionados con lamotrigina. Sin embargo, el estudio EuroSCAR se llevó a cabo entre 1997 y 2001 tiempo suficiente para la introducción de lamotrigina en los diferentes países



participantes y para registrar casos de SSJ y NET relacionados con su administración. Nuestro estudio abarca un periodo mayor (1982-2009) por lo que no es de extrañar que la proporción de casos asociados a lamotrigina sea mayor, pareciéndose más a los resultados obtenidos en otros trabajos como el publicado recientemente basado en los datos de notificación del sistema de farmacovigilancia de la FDA (Food and Drug Administration) (Papay et al, 2012).

Aunque no destaquen por su frecuencia, es preciso señalar la presencia en FEDRA<sup>®</sup> de antiepilépticos que no aparecen en los estudios europeos SCAR y/o EuroSCAR, probablemente debido a las fechas de autorización, así encontramos: 3 casos asociados a gabapentina (comercializado en el año 1995), 1 caso asociado a topiramato (comercializado en el año 1998), 4 casos con oxcarbazepina (comercializado en el año 2000), 2 casos con levetiracetam (comercializado en el año 2000) y 1 caso con pregabalina (comercializado en el año 2004).

Gabapentina y topiramato se introdujeron en el mercado en fechas cercanas a la aprobación de lamotrigina, sin embargo, los casos registrados con gabapentina y topiramato son menos que con lamotrigina. Esta situación se podría entender si el consumo de lamotrigina fuera de una proporción mucho mayor que gabapentina y topiramato. Sin embargo, de acuerdo con el informe publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (De la Fuente et al, 2010) entre los años 2000 y 2006 el consumo de gabapentina fue muy superior al de lamotrigina y éste equivalente al de topiramato. En concreto, en el año 2006 las DDD/1000 habitantes/día consumidos en España fueron 1,57 para gabapentina, 0,73 para lamotrigina y 0,81 para topiramato (De la Fuente et al, 2009). Por otra parte, existen importantes diferencias en los mecanismos de acción de lamotrigina y gabapentina. Lamotrigina actúa principalmente bloqueando los canales de sodio, tal y como actúan los otros anticonvulsivos que encontramos con mayor frecuencia asociados al desarrollo de SSJ y NET (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital y valproato), mientras que gabapentina actúa principalmente bloqueando canales de calcio y topiramato, mediante un mecanismo complejo, bloquea canales de sodio y receptores AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y potencia la acción de GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico). Esta posible explicación necesitaría de estudios complementarios sobre la relación entre los mecanismos de acción de los fármacos y el desarrollo de reacciones cutáneas. Otra alternativa, se podría encontrar en la estructura química, ya que tanto



carbamazepina como fenitoina, fenobarbital y lamotrigina son antiepilépticos de estructura aromática y, precisamente, los anticonvulsionantes aromáticos se han relacionado con el desarrollo de síndromes de hipersensibilidad que abarcan al SSJ y NET (Phillips y Mallal, 2010).

El síndrome de hipersensibilidad o síndrome DRESS (Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Signs) está descrito como una reacción idiosincrásica relacionada con la administración de antiepilépticos aromáticos, sulfamidas, AINEs, corticoides y alopurinol (Meik et al, 2010). Dentro del DRESS se pueden diferenciar reacciones de hipersensibilidad propiamente dichas, EM, SSJ y NET. Se considera que el DRESS es una reacción secundaria a metabolitos reactivos, especialmente originados por la degradación de los queratinocitos; en el caso de los antiepilépticos aromáticos, el metabolito reactivo es un epóxido. Un déficit de epóxido hidrolasa, provocaría exceso del epóxido, que es un metabolito intermedio del proceso de detoxificación de los anticonvulsionantes (Andreoli et al, 2008).

Diversos autores, han observado que no existen alteraciones en los genes que regulan la actividad epóxido hidrolasa en todos los pacientes con historia de hipersensibilidad. Por ello, se ha propuesto la hipótesis de los haptenos según la cual, los metabolitos reactivos quedarían unidos covalentemente a moléculas HLA-II de la superficie de los queratinocitos, siendo reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario (Phillips y Mallal, 2010). No obstante, no todos los fármacos que forman metabolitos reactivos se han asociado a una mayor incidencia de reacciones idiosincrásicas. Existe otra teoría, la teoría del daño, que establece que el sistema inmunitario no diferencia entre moléculas propias o ajenas, sino que sólo responde ante una molécula ajena en caso de que ésta se asocie a una señal de alarma (muerte o estrés celular), como puede ser la unión a unas determinadas moléculas HLA (se han asociado ciertas mutaciones en los genes que regulan las moléculas HLA con el desarrollo de DRESS).

De los tres fármacos: lamotrigina, gabapentina y topiramato, el primero, es un antiepiléptico aromático que se ha relacionado con el desarrollo de DRESS (Crespo et al, 2009), aunque el mecanismo por el que se produce es menos claro que con carbamazepina, fenitoina y fenobarbital. Lamotrigina, se metaboliza principalmente por glucuronidación, no obstante, también sufre, aunque en menor proporción, procesos de oxidación por los



que se formarían reactivos desencadenantes de la reacción (Hirsch et al, 2006). La alteración genética de los procesos de glucuronidación podría afectar al metabolismo de lamotrigina, favoreciendo el desarrollo de estas reacciones adversas (Wadelius et al, 1996). El topiramato, es al igual que lamotrigina un antiepiléptico de estructura aromática, sin embargo, hay pocos casos descritos de reacciones de hipersensibilidad, EM, SSJ o NET asociados a topiramato, esto puede ser debido a que a diferencia de otros anticonvulsivos aromáticos, el topiramato se metaboliza en menor proporción (se elimina por la orina de forma inalterada más del 60% de la dosis) por lo que se formarían menos metabolitos reactivos susceptibles de producir reacciones cutáneas graves. De hecho, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital y lamotrigina son metabolizados en un 90-100%. Gabapentina no es un antiepiléptico aromático y se elimina por vía renal de manera inalterada prácticamente el 100% de la dosis, por lo que el riesgo de desarrollar metabolitos reactivos es bajo.

Otro aspecto destacado obtenido en nuestro estudio es el número de casos asociados a ácido valproico, situándose como el cuarto antiepiléptico de mayor frecuencia, en una proporción mayor a la hallada en los estudios europeos SCAR y EuroSCAR. Al analizar detalladamente los casos asociados a ácido valproico de nuestro trabajo, se observa que en la mayoría de los casos de EM, SSJ y NET, este antiepiléptico estaba asociado a lamotrigina, y en los pocos casos en los que no estaba asociado con lamotrigina, lo estaba con fenitoina o carbamazepina. El ácido valproico inhibe los procesos de glucuronidación que constituyen la principal vía de metabolización de lamotrigina. Algunos estudios (Philips y Mallal, 2010) señalan que como consecuencia del bloqueo de la glucuronidación aumentan los procesos oxidativos como vía de metabolización alternativa de lamotrigina, formándose metabolitos epóxidos reactivos desencadenantes de las reacciones cutáneas. Esto dificulta la posibilidad de discernir si el riesgo asociado al ácido valproico para desarrollar reacciones cutáneas severas es debido al fármaco en sí o a la asociación con lamotrigina, siendo necesarios más estudios a este propósito (Guevara-Campos et al, 2010).

En relación a la *odds ratio* (OR) de notificación estudiada, en 5 de los 7 antiepilépticos encontrados de frecuencia  $\geq 3$ , el valor de la OR calculado fue superior a 2 y además, el intervalo de confianza se situó por encima de 1. Es decir, hallamos 5 antiepilépticos cuya relación con el desarrollo de EM, SSJ y NET es clínicamente



relevante: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, valproato y lamotrigina. Si tenemos en cuenta además los criterios utilizados en Eudravigilance, para la generación de señales de reacción adversa a un medicamento ( $PRR > 2$ , ji-cuadrado  $> 4$  y como mínimo 3 notificaciones con el fármaco y la reacción de interés), estos 5 antiepilépticos podrían ser objeto de generación de señal de reacción adversa, no obstante, para todos ellos, es conocido el riesgo y se recoge en la ficha técnica correspondiente la advertencia del riesgo de desarrollar reacciones adversas cutáneas graves.

En las características de los casos encontrados de EM, NET y SSJ asociados a anticonvulsionantes, cabe señalar que se desarrollaron en un porcentaje ligeramente superior de mujeres que de hombres, sin llegar a ser estadísticamente significativo, concordando con algunos trabajos publicados. Se ha estimado que a pesar de ser reacciones de baja incidencia, se desarrollan preferentemente en mujeres que en hombres, en una proporción que llega a ser de 1,5-3 para las mujeres y 1-2 para los hombres (French et al, 2009).

La mediana de edad de los casos registrados en FEDRA<sup>®</sup> se sitúa en torno a los 40 años, lo que coincide asimismo con las diversas revisiones bibliográficas en las que se describen estas patologías como reacciones idiosincrásicas que pueden aparecer a cualquier edad, si bien su prevalencia es mayor en adultos (Ward et al, 2010). El periodo de latencia medio no sobrepasa las 4 semanas desde inicio de tratamiento con el antiepiléptico sospechoso, por lo que se incluyen dentro del periodo ventana descrito de 1-8 semanas desde inicio de tratamiento con fármacos de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas graves (Roujeau et al, 1995). El periodo medio de recuperación fue próximo a 2 semanas para los casos de EM y SSJ, mientras que para NET se encontró un periodo de recuperación medio de 3 semanas. Parece lógico pensar que de las 3 reacciones cutáneas estudiadas, la más severa, NET, presente un periodo de recuperación mayor que SSJ y EM, así como un mayor porcentaje de desenlaces mortales, llegando a ser esta diferencia estadísticamente significativa. La mayoría de los casos fueron expuestos a 1 ó 2 fármacos sospechosos, siendo la media mayor en NET con 2 ó más fármacos sospechosos por caso (Garaizar et al, 2003). Este mayor número de fármacos sospechosos asociados a las formas más graves de alteraciones cutáneas probablemente se relacione con una mayor tendencia de los notificadores a recabar información más completa de las medicaciones concomitantes que cuando informan de los casos más leves.



Los otros fármacos sospechosos concomitantes a los antiepilépticos que encontramos pertenecen a diferentes grupos farmacológicos, si bien es cierto, que destaca como ya se dijo anteriormente, que en la mayoría de los casos de ácido valproico, éste se administra simultáneamente a un tratamiento con lamotrigina.

Estas características generales de los casos asociados a antiepilépticos, se mantienen cuando evaluamos los casos asociados a cada anticonvulsionante por separado, salvo para fenitoina en lo referente a la distribución por género de los pacientes, en donde encontramos una mayor proporción de hombres que de mujeres. Este hecho podría ser explicado por los efectos producidos por la fenitoina durante el embarazo. Los antiepilépticos son fármacos en los que se ha demostrado la existencia de una relación entre su administración y el desarrollo de malformaciones congénitas, por ello, se evita su utilización durante el embarazo salvo que se estén tomando para prevenir crisis de gran mal. En estos casos, no se debería interrumpir su administración ya que se puede producir un estatus epilepticus que puede conducir a una hipoxia grave en la madre y feto, pero además de estos efectos congénitos comunes a la mayoría de los antiepilépticos, la fenitoina administrada antes del parto produce déficit de vitamina K, y por tanto, déficit de los factores de coagulación relacionados con esta vitamina, incrementado el riesgo de sangrado en la madre o en el recién nacido, que puede prevenirse o corregirse con la administración profiláctica de esta vitamina a la madre en el último mes de embarazo y al recién nacido inmediatamente después del nacimiento. Por todo esto se entiende que la fenitoina sea un fármaco a evitar en mujeres en edad fértil, a favor de otros con menos efectos teratogénicos y menor riesgo para la madre (clonazepam y etosuximida). Sin embargo, los riesgos de la fenitoina durante el embarazo no son especialmente mayores que los otros antiepilépticos frecuentes en FEDRA<sup>®</sup> en los que la proporción de mujeres es mayor que la de hombres. La fenitoina es un fármaco que además de efectos teratogénicos, se caracteriza por su relación con múltiples efectos adversos (hiperplasia gingival, hipertricosis, acné, déficits vitamínicos, neurotoxicidad, etc.) y múltiples interacciones farmacológicas, a lo que se añade el hecho de ser un fármaco de estrecho margen terapéutico que precisa de monitorización de sus niveles plasmáticos y de presentar una farmacocinética no lineal, por lo que es fácil entender que se evite su utilización en grupos de población especiales, fundamentalmente en niños, embarazadas o mujeres en edad fértil, en los que el control de la dosis de fármaco puede ser más complejo.



### 5.3 REACCIONES CUTÁNEAS Y ANALGÉSICOS

En las notificaciones encontradas en FEDRA<sup>®</sup> que implicaban a los fármacos analgésicos, éstos fueron asociados principalmente a NET, seguidos de SSJ y EM. Los analgésicos encontrados pertenecen a 3 grupos: AINEs, opioides y antimigrañosos, siendo el grupo más destacado el de los AINEs, lo que coincide con los múltiples trabajos que existen en relación al EM, SSJ y NET.

Dentro de los analgésicos AINEs, los fármacos implicados con más frecuencia fueron metamizol y paracetamol, seguidos de ácido acetilsalicílico. Estos analgésicos AINEs, son los denominados analgésicos antitérmicos, considerados como una subdivisión de los AINEs, con un perfil farmacológico y toxicológico superponible, pero que carecen de efecto antiinflamatorio (Cuellar, 2012).

En los trabajos de referencia europeos SCAR (Roujeau et al, 1995) y EuroSCAR (Mockenhaupt et al, 2008), se observa que entre los múltiples fármacos sospechosos de desarrollar SSJ y NET se encuentran los analgésicos derivados de pirazolona (metamizol, propifenazona, fenazona) y paracetamol. A pesar de estos hallazgos, no se establece, sino más bien se reduce, la asociación de riesgo entre la administración de estos fármacos y el desarrollo de reacciones cutáneas severas. Los distintos investigadores de los estudios SCAR y EuroSCAR consideran la existencia de un factor de confusión por indicación. Tanto el EM, como SSJ y NET, comienzan con un cuadro prodrómico en el que hay fiebre, dolor, malestar general, mialgias, etc. Estos síntomas inespecíficos favorecerían a los pacientes al consumo de analgésicos y antipiréticos con el fin de combatirlos, esto es, tanto los derivados de pirazolonas como el paracetamol, que serían administrados una vez instaurados los primeros síntomas de las reacciones cutáneas y no antes de que éstas tuvieran lugar, por lo que no se podría establecer una relación causa-efecto. En estos estudios, para evitar el factor de confusión por indicación, se descartaron aquellos pacientes en los que el tiempo transcurrido desde la primera administración del analgésico hasta el diagnóstico de la reacción cutánea fuera igual o inferior a 4 días. De este modo, la asociación por el consumo de estos fármacos se reduce y los investigadores dudan de que exista una relación causal con estos fármacos.

El analgésico más frecuente recogido en FEDRA<sup>®</sup> fue metamizol, mientras que para otros estudios europeos (estudios SCAR y EuroSCAR) y americanos (Papay et al, 2012) fue paracetamol. Esta situación se entiende por el hecho de que el metamizol es un



analgésico no autorizado en múltiples países debido al riesgo asociado de agranulocitosis. Como consecuencia, su utilización en humanos está prohibida en más de 30 países, entre ellos, Australia, Estados Unidos, Japón y países de la Unión Europea como Reino Unido, mientras que en otros, como Alemania, su utilización está restringida a indicaciones puntuales (Davrieux et al, 2007). Por todo ello, no es de extrañar que en nuestro trabajo se encuentren una proporción mayor de casos asociados a metamizol que lo encontrado en los estudios de referencia europeos. Con una frecuencia muy parecida a metamizol, se sitúa paracetamol como segundo analgésico más frecuente de FEDRA<sup>®</sup>.

Hay que destacar que según el informe publicado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Abecia et al, 2010), los analgésicos no opioides con mayor consumo en España durante el periodo 1992-2006 fueron metamizol con 2,68 DDD/1.000 habitantes/día en 2006 y, especialmente, paracetamol con 14,52 DDD/1.000 habitantes/día para ese mismo año. Esto es, en España, al igual que en muchos países de nuestro entorno, el analgésico más consumido es paracetamol, sin embargo, a diferencia del resto de países, el analgésico que con más frecuencia se asocia a reacciones cutáneas graves es metamizol y no paracetamol tal y como ocurre en nuestro entorno, lo que posiblemente se deba, como se explicó anteriormente, al escaso consumo de metamizol por otros países. Llama la atención que los casos asociados a metamizol son principalmente casos de NET más que SSJ o EM, mientras que paracetamol se ha encontrado fundamentalmente ligado a los casos de EM.

Como tercer analgésico más frecuente pero, en una proporción que representa menos de la mitad de los casos de metamizol o paracetamol, nos encontramos al ácido acetilsalicílico. De los 10 casos asociados a ácido acetilsalicílico en 3 se empleaba crónicamente a dosis baja como profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular, es decir, en 3 casos no fue utilizado como analgésico sino como antiagregante de uso crónico. Esta menor proporción de ácido acetilsalicílico respecto a paracetamol coincide con los datos de los estudios SCAR (Roujeau et al, 1995) y EuroSCAR (Mockenhaupt et al, 2008).

Otros fármacos analgésicos implicados en las notificaciones registradas en FEDRA<sup>®</sup> fueron propifenazona y pirazinobutazona (retirado del mercado en 2007), ambos, derivados pirazólicos. A diferencia del metamizol, analgésico con mayor número de casos registrados, tan solo se encontraron 2 casos asociados a propifenazona y 2 casos asociados



a pirazinobutazona, lo que muy posiblemente sea debido a un mayor consumo en España de metamizol como derivado pirazólico que de los otros fármacos del mismo grupo.

Asimismo, nos encontramos con un analgésico AINE derivado nicotínico, clonixino, asociado a 1 caso de EM. Esta baja presencia de clonixino asociado a reacciones cutáneas concuerda con lo encontrado en la literatura.

Además de AINEs, otros analgésicos registrados pero con menor frecuencia (1-3 casos) pertenecieron a los grupos de los opioides (fentanilo y tramadol) y antimigrañosos (dihidroergotamina y sumatriptan). Con respecto a los fármacos opioides existen muy pocos casos registrados en los estudios europeos SCAR (Roujeau et al, 1995) y EuroSCAR (Mockenhaupt et al, 2008), como sucede con los datos de FEDRA<sup>®</sup>, no obstante, hay que tener en cuenta varias consideraciones entre nuestro estudio y los estudios europeos. El fentanilo aunque es un fármaco comercializado desde los años 60, su consumo se ha visto incrementado con la aparición, a finales de los años 90, de una nueva presentación en forma de parches transdérmicos. A pesar de esto, el número de casos asociados a este fármaco no se ha visto incrementado tal y como se puede apreciar desde el estudio SCAR que finaliza antes de la comercialización de parches transdérmicos, al estudio EuroSCAR y los datos de registro en FEDRA<sup>®</sup>. Respecto al otro opioide encontrado, tramadol, la autorización de comercialización en España es del año 1992, por esas fechas el estudio SCAR ya había finalizado, por lo que en él no se encuentran casos asociados a tramadol. Sin embargo, en el estudio EuroSCAR aparecen casos de SSJ y NET asociados al analgésico y además, en una mayor proporción que en nuestro trabajo. No obstante, los investigadores (Ward et al, 2010) no consideran que el tramadol esté asociado a un aumento del riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas graves puesto que asignan, al igual que con los derivados pirazólicos y con el paracetamol, la existencia de un factor de confusión por indicación en la utilización. Las diferencias en las proporciones encontradas en el estudio EuroSCAR con los datos registrado de FEDRA<sup>®</sup> se podrían explicar mediante los diferentes perfiles de consumo de analgésicos existente entre los distintos países, lo cual no se ha abordado en el presente trabajo.

Un tercer grupo de analgésicos encontrados en los datos del SEFV-H fue el de los antimigrañosos: dihidroergotamina y sumatriptan, con 2 casos y 1 caso respectivamente. En los 2 casos asociados a dihidroergotamina, el fármaco antimigrañoso estaba combinado con propifenazona, analgésico derivado pirazólico, por lo que es difícil establecer si el



riesgo está asociado al empleo de dihidroergotamina, propifenazona o la combinación de ambos (Pueyo-Fresbeda et al, 1986). No encontramos casos de dihidroergotamina en los estudios SCAR y EuroSCAR. El otro antimigajoso, sumatriptan, es un fármaco comercializado con posterioridad al estudio SCAR, por lo que no hay registros en el mismo. Sin embargo, tampoco se encuentran datos de sumatriptan en el estudio EuroSCAR, por lo que los pocos casos registrados en FEDRA<sup>®</sup> mantienen la tendencia de otros trabajos europeos.

En 2 de los 5 analgésicos de frecuencia  $\geq 3$  encontrados, la *odds ratio* de notificación calculado nos dio un valor  $\geq 2$  y un intervalo de confianza situado por encima del valor 1, por lo que hallamos una relación clínicamente significativa entre el consumo de ciertos analgésicos y el desarrollo de reacciones cutáneas severas (EM, SSJ y NET). Estos fármacos son: metamizol y paracetamol. Si tenemos en cuenta, además, los criterios empleados en Eudravigilance para la generación de señales, tanto metamizol como paracetamol, podrían ser objeto para la generación de señales, de hecho, para metamizol es conocida su relación con el desarrollo de reacciones cutáneas graves y se advierte en ficha técnica, cosa que no sucede con paracetamol que resulta ser el analgésico más frecuente presente en los estudios europeos sobre SSJ y NET. Llama la atención también que de los distintos analgésicos estudiados tan solo se encuentra referencia al riesgo asociado de desarrollo de reacciones cutáneas severas en la ficha técnica de metamizol y propifenazona, para el resto, no hay referencias de estas reacciones.

Si al igual que en los estudios SCAR y EuroSCAR, descartáramos los casos con un periodo igual o inferior a 4 días desde la toma del analgésico hasta el diagnóstico de la reacción adversa con el fin de evitar el factor de confusión por indicación, el número de casos asociados a cada analgésico se reduce, para la mayoría de ellos, a más de la mitad, reduciéndose consecuentemente el riesgo asociado. No obstante, para realizar concienzudamente esta re-selección de casos y no eliminar casos fulminantes de desarrollo rápido de la reacción tras la administración del analgésico, serían precisos datos más detallados no aportados en las notificaciones de FEDRA<sup>®</sup>, datos que, en general, se podrían encontrar fácilmente en las historias clínicas de los pacientes. Esta información más detallada sería en relación a la presencia de signos o síntomas inespecíficos presentes en los individuos al inicio del tratamiento con el analgésico y que puedan relacionarse con



los signos prodrómicos de las reacciones cutáneas estudiadas, lo que sería fundamental para excluir los casos afectados por el factor de confusión y recalcular el riesgo asociado.

Los casos encontrados de EM y SSJ asociados a analgésicos se desarrollaron en adultos, principalmente en hombres, mientras que las reacciones más severas, las reacciones de NET, se desarrollaron fundamentalmente en mujeres. Estas diferencias se mantienen cuando se analizan los casos individuales asociados a metamizol o a paracetamol. En los trabajos que existen en relación a los antiinflamatorios no esteroideos grupo al que pertenecen la mayor parte de los analgésicos encontrados, establecen que mayoritariamente los casos de SSJ y NET se desarrollan en mujeres y en pacientes adultos-ancianos (Ward et al, 2010). La mayor frecuencia de casos de hombres con SSJ asociado a analgésicos observado en nuestro estudio comparado con otros estudios europeos, podría deberse a diferencias en los patrones de consumo. Sin embargo, no existen estudios comparativos de consumo entre países, en los que se haya analizado diferencias de género. Otra posibilidad podría estar basada en alguna diferencia racial que justifique la diferente respuesta.

El periodo de latencia medio, definido como el periodo de tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con el fármaco sospechoso hasta la fecha de diagnóstico de la reacción, no supera los 10 días, incluyéndose dentro del periodo de ventana de 1-8 semanas que se sugiere para los fármacos sospechoso (Roujeau et al, 1995). No obstante, haría falta estudiar lo que se ha denominado como factor de confusión por indicación. En cuanto al periodo de recuperación y los desenlaces mortales, resultó ser lógicamente mayor para los casos más severos, esto es, para los casos de NET. La mayoría de los casos se asociaron a 2 o más fármacos sospechosos, una media que resulta ser mayor que el encontrado en el estudio de los casos asociados a antiepilépticos. Los fármacos sospechosos administrados conjuntamente con AINEs pertenecen a diversos grupos farmacológicos, destacando principalmente la asociación con otros AINEs y antibióticos.

Las características de los casos asociados para cada analgésico individual se mantienen similares a las características generales observadas para todos los analgésicos en global.

#### **5.4 REACCIONES CUTÁNEAS Y ANTIBIÓTICOS**

Los antibióticos registrados estuvieron principalmente asociados a los casos de EM más que SSJ y NET. Este hecho se puede entender si tenemos en cuenta que el EM, a



diferencia del SSJ y NET, se relaciona más con un origen infeccioso que farmacológico, especialmente infecciones por el virus del herpes simple y por *Mycoplasma pneumoniae* (Lamoreux et al, 2006). Es probable, que parte de los antibióticos asociados al desarrollo del EM estuvieran indicados para el tratamiento de una infección desencadenante del proceso cutáneo, esto se podría dilucidar accediendo a datos, no disponibles en FEDRA<sup>®</sup>, sobre la etiología infecciosa, esto es, si es una infección el origen del desarrollo del EM, de modo que el antibiótico administrado no sería considerado como fármaco sospechoso de la reacción, reduciéndose la imputabilidad del mismo en el desarrollo de EM.

Aunque se encontraron cerca de 50 antibióticos diferentes, la mayoría derivados de penicilinas y cefalosporinas, solo 2 destacaron por encima de los demás: amoxicilina y cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprim).

Los sulfamidas (v.g. cotrimoxazol) como fármacos de alto riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas severas son bien conocidos desde antes de iniciarse estudios europeos (Roujeau et al, 1995 y Mockenhaupt et al, 2008) sobre la asociación entre la administración de medicamentos y el desarrollo de NET y SSJ. En estas publicaciones, los derivados sulfamidas, especialmente cotrimoxazol, seguido de amoxicilina, constituyen los antibióticos más frecuentes presentes en los distintos casos, lo que coincide con los resultados obtenidos de FEDRA<sup>®</sup>. No obstante, en nuestro trabajo, amoxicilina llega a ser más frecuente que cotrimoxazol, sobrepasando la proporción encontrada en los estudios de referencia. Es interesante destacar que en España el antibiótico más consumido en el año 2009 fue amoxicilina (Lázaro Bengoa et al, 2010), ya sea amoxicilina sola (4,4 DDD/1.000 habitantes/día) como amoxicilina combinada con ácido clavulánico (7,6 DDD/1.000 habitantes/día), mientras que cotrimoxazol presenta unas tasas muchos más bajas de consumo (0,3 DDD/1.000 habitantes/día). Este perfil de consumo, aunque no se ha abordado para los países de nuestro entorno en este estudio, posiblemente se repita. A pesar de que cotrimoxazol presenta unas tasas de consumo mucho menores que las de amoxicilina, el riesgo asociado a cotrimoxazol (OR: 8,96, IC 95% 6,26-12,82) es mayor que el riesgo que encontramos asociado a amoxicilina (OR: 1,56 IC 95%: 1,11-2,21). Al intentar buscar una explicación, si tenemos en cuenta que el metabolismo que tiene lugar a nivel de los queratinocitos se ha descrito como fase inicial de los procesos cutáneos de SSJ y NET, encontramos que según la información técnica correspondiente, la amoxicilina se elimina del organismo de forma inalterada en un 60-70% (Ficha técnica de amoxicilina),



mientras que en el cotrimoxazol, la parte correspondiente a sulfametoxazol se elimina de forma inalterada en un 20% y la parte correspondiente a trimetoprim en un 90% ( Catálogo de medicamentos 2012). Observamos, por tanto, que cotrimoxazol es un antibiótico con un alto grado de metabolización, especialmente la parte correspondiente a sulfametoxazol, por lo que existe un mayor riesgo de formación de metabolitos reactivos que inicien en el proceso de destrucción cutánea. Sin embargo, esta explicación no es suficiente para entender este comportamiento. Existe otro grupo de antibióticos, los macrólidos, que sufren, asimismo, un alto grado de metabolización y que además presentan un mayor consumo que cotrimoxazol (1,8 DDD/1000 habitantes/día en el año 2009), pero sin embargo, el riesgo asociado a desarrollar reacciones cutáneas graves es menor que con cotrimoxazol. Tal vez sea aquí donde los factores genéticos adquieran gran relevancia en estas reacciones. De hecho, se conoce la existencia de una relación entre determinadas mutaciones a nivel del HLA-B y fármacos como el cotrimoxazol en el desarrollo de estas reacciones cutáneas (HLA-B\*3802 y sulfamoxazol), incluso para aminopenicilinas (HLA-A2 y HLA-DRW52) pero aún no se han encontrado ninguna relación para los macrólidos (Wei et al, 2012).

Por otro lado, también resultaría interesante plantearse, al igual que algunos investigadores lo han hecho con los analgésicos (Roujeau et al, 1995 y Mockenhaupt et al, 2008), la posibilidad de que en algunos antibióticos como la amoxicilina, exista un factor de confusión por indicación. No hay que olvidar que estas reacciones cutáneas comienzan con un cuadro poco específico que recuerda a un proceso catarral, de modo que es posible que, en algunos casos, se hayan empleado antibióticos para la profilaxis de infecciones respiratorias que se hayan confundido con los signos prodrómicos de un EM, SSJ o una NET.

Además de cotrimoxazol y amoxicilina, se observaron, con una frecuencia notablemente inferior, otros antibióticos: del grupo de las quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino), claritromicina y vancomicina. Los derivados de cefalosporinas y las quinolonas representan en los estudios SCAR (Roujeau et al, 1995) y EuroSCAR (Mockenhaupt et al, 2008) el tercer y cuarto grupo de antibióticos más frecuentes, lo que coincide con los resultados de nuestro trabajo. Del grupo de las quinolonas destacaron dos fármacos: ciprofloxacino y levofloxacino. En el grupo de las cefalosporinas la frecuencia entre los distintos antibióticos es muy similar, destacando cefaclor sobre los demás aunque



su frecuencia es inferior a la encontrada con las quinolonas ciprofloxacino y levofloxacino.

Otro aspecto de interés es que en ambos grupos de antibióticos, quinolonas y cefalosporinas, encontramos fármacos comercializados en los años 90 coincidiendo con el final del estudio SCAR y principio del estudio EuroSCAR, de modo que algunos de estos fármacos no aparecen, o aparecen pero con menor frecuencia en estos estudios europeos (Lam et al, 2008). Entre las dos quinolonas más frecuentes, ciprofloxacino y levofloxacino, llama la atención que ciprofloxacino a pesar de tener 10 años más de presencia en el mercado español que levofloxacino, la frecuencia de casos de ambos es muy similar. El primer caso publicado de NET asociado a levofloxacino es del año 2002, desde entonces pocos han sido los casos publicados relacionados con levofloxacino y el desarrollo de EM, SSJ o NET, alegando en la mayoría de ellos que se trata de una asociación poco frecuente y más común para otros fármacos sospechosos administrados concomitantemente (Teo y Pang, 2010). En nuestro trabajo llegamos a encontrar hasta 13 casos de levofloxacino asociado a EM, SSJ y NET, por lo que resultaría interesante hacer un seguimiento en el tiempo de notificaciones de reacciones cutáneas severas por levofloxacino y no sería descabellado pensar que a corto plazo llegara a situarse como la quinolona más frecuentemente asociada a EM, SSJ y NET en las notificaciones registradas en FEDRA<sup>®</sup>, dejando de considerarse como fármaco poco usual en el desarrollo de reacciones cutáneas severas (Mandal et al, 2004).

Vancomicina se sitúa como el cuarto fármaco más frecuente de FEDRA<sup>®</sup>, sin embargo, son muy pocos los casos publicados con vancomicina y no es considerado como fármaco de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas severas (Roujeau et al 1995; Mockenhaupt et al, 2008; Papay et al, 2012), asociación que sí encontramos como clínicamente relevante en nuestro trabajo.

En 11 de los 22 antibióticos de frecuencia  $\geq 3$ , la *odds ratio* de notificación tuvo un valor superior a 2 y un intervalo de confianza situado por encima de 1, esto es, en 11 fármacos la asociación entre su administración y el desarrollo de EM, SSJ o NET es clínicamente significativa, entre estos antibióticos se encuentran derivados de sulfamidas, derivados de cefalosporina, espiramicina, metronidazol y vancomicina. Si se consideran los criterios de Eudravigilance para la generación de señales de reacción adversa, estos 11 antibióticos cumplen los criterios para ser objeto de señal, además, resulta destacable que



en la ficha técnica de estos 11 fármacos tan solo se advierte de la posibilidad de desarrollo de EM, SSJ o NET en 5 de ellos; mientras que para cotrimoxazol que es un fármaco con una relación claramente establecida en distintas publicaciones (Roujeau et al, 1995; Mockenhaupt et al, 2008), ni tan siquiera está disponible su ficha técnica, si bien es cierto que en el prospecto de algunas de las especialidades, fundamentalmente jarabes, que contienen el antibacteriano lo advierten.

En cuanto a las características generales de los casos asociados a antibióticos, destacar que se desarrollaron en un porcentaje muy similar de hombres y mujeres, siendo la proporción de hombres ligeramente superior a mujeres, mientras que en otros estudios publicados se describen más casos de mujeres (Wanat et al, 2009 y Hällgren et al, 2003). La mayoría de las reacciones acontecieron en adultos, sin embargo, a diferencia de las reacciones asociadas a otros grupos terapéuticos como analgésicos, antiepilépticos o antiinflamatorios, el porcentaje de casos desarrollados en niños está incrementado, especialmente en EM y SSJ. Si bien es cierto que el origen etiológico más frecuente del EM es infeccioso, en los casos de SSJ y NET el origen etiológico principal en adultos es la administración de fármacos. Existe una hipótesis que sugiere que el desarrollo de reacciones adversas a medicamentos está potenciado en las infecciones víricas por una interacción virus-fármacos (Levy, 1997). Esta hipótesis se ha sugerido tras observar en los enfermos de VIH una mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos, especialmente a sulfonamidas, así como el incremento de erupciones cutáneas asociadas a ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa. La interacción virus-fármaco puede conducir a cambios en el metabolismo de los fármacos así como cambios en mecanismos inmunológicos que favorece el desarrollo de reacciones cutáneas. No es de extrañar que el desarrollo de SSJ, NET y EM tras la administración de fármacos esté potenciado en infecciones víricas (Kannenbergh et al, 2012). Se ha observado una incidencia 3 veces mayor de SSJ y NET en pacientes infectados por el VIH, lo que probablemente sea debido a un estado de “acetilación lenta” que afecta al metabolismo de los fármacos, sumado al desorden inmunológico, así como la presencia de infecciones concomitantes que contribuyen de manera muy considerable a su desarrollo (Paquet y Piérard, 2010).

El periodo de latencia medio no superó los 7 días, por lo que estaría dentro del periodo ventana de 1-8 semanas (Roujeau et al, 1995) que se establece para los fármacos con una asociación muy estrecha con el desarrollo de reacciones cutáneas. No obstante,



sería interesante conocer la indicación del tratamiento antiinfeccioso y averiguar la relación entre el proceso infeccioso y el patológico cutáneo.

Por otro lado, la sepsis es una de las complicaciones más graves que sufren los pacientes de SSJ y NET, para tratarla se administran antibióticos, estos antibióticos pueden estar relacionados estructuralmente con fármacos que hayan iniciado el proceso cutáneo, de modo que por un proceso de reactividad cruzada, se puede agravar la situación del paciente, estos antiinfecciosos utilizados para tratar la sepsis deben ser considerados como fármacos de alto riesgo y evitarse aunque no sean responsables de la reacción en el paciente (Paquet et al, 2002).

El periodo de recuperación fue más corto para los casos menos graves, esto es, se recuperaron más rápidamente los casos de EM y más lentamente los casos de NET. El desenlace mortal de las reacciones fue nuevamente mayor en los casos más graves, especialmente, los casos de NET, encontrándose diferencias estadísticamente significativas respecto al EM ( $p=0,05$ ). El número medio de fármacos sospechosos por reacción llegó a ser también superior para los casos de SSJ y NET, encontrándose diferencias estadísticamente significativas con respecto a EM ( $1,1 \pm 0,3$  antibióticos en EM y  $1,2 \pm 0,5$  antibióticos en SSJ + NET;  $p=0,04$ ). Estos otros fármacos sospechosos pertenecen a multitud de grupos farmacológicos sin que haya alguno destacado especialmente.

Estas características generales se repiten individualmente para cada antibiótico obtenido de FEDRA<sup>®</sup> pero llama la atención los casos asociados a cefaclor ( $n=10$ ) puesto que todos, salvo un adulto de 60 años, se desarrollan en niños y adolescentes con edades comprendidas entre 1 y 14 años, coincidiendo con lo que, curiosamente, se cita en la ficha técnica (2001) “(...)se han comunicado reacciones similares a la enfermedad del suero (eritema multiforme, exantemas y otras manifestaciones cutáneas acompañadas de artritis/artralgia, con o sin fiebre). Tales reacciones han ocurrido más frecuentemente en niños que en adultos (...)”. No se ha encontrado en la literatura científica el porqué de esta situación. No obstante, se podría especular que entre la población infantil y la adulta exista algún proceso metabólico del cefaclor que presente distinto grado de desarrollo o maduración, de modo que los más jóvenes tengan un mayor riesgo de exponerse a metabolitos reactivos responsables de la reacción cutánea.



## 5.5 REACCIONES CUTÁNEAS Y ANTIINFLAMATORIOS

Se encontró que la mayoría de los antiinflamatorios registrados en FEDRA<sup>®</sup> estaban asociados al desarrollo de EM, a continuación en frecuencia se encontraron los casos asociados a NET y por último los casos de SSJ.

Todos los fármacos antiinflamatorios hallados pertenecen al grupo de los AINEs, salvo dos de ellos: glucosamina (antiinflamatorio y antirreumático no esteroideo) y penicilamina (antirreumático específico).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen uno de los grupos de fármacos más consumidos en Europa y Estados Unidos (Ward et al, 2010). Estos fármacos, se han relacionado con el desarrollo de una gran variedad de reacciones cutáneas, entre las que se incluyen el EM, SSJ y NET. A pesar de que existen múltiples referencias en la literatura científica sobre AINEs y el desarrollo de SSJ y NET, la mayoría de estas referencias son descripciones de casos individuales o de una pequeña serie de casos, a lo que se suma la dificultad de establecer la causalidad a estos fármacos, ya que en ocasiones, se utilizan para tratar los signos y síntomas iniciales del SSJ o NET cuya causa original es otra diferente al empleo del antiinflamatorio (Mockenhaupt et al, 2003).

En el estudio SCAR, de los 245 casos de SSJ y NET identificados, en 64 se encontró que hubo una administración previa de AINEs (Ward et al, 2010): 15 derivados de oxicam (piroxicam, tenoxicam), 12 derivados de ácido propiónico (ibuprofeno, ketoprofeno), 5 diclofenaco y 32 salicilatos. Cuando se evalúa cada grupo de AINEs, los autores del estudio encuentran que los derivados de oxicam son los de mayor riesgo asociado (RR: 22; IC95% 6,2-74), seguido de los derivados de ácido propiónico (RR 1,7; IC95% 0,6-5,3), diclofenaco (RR: 2,8; IC 95%: 0,7-10) y salicilatos (RR: 1,3; 0,7-2,4). En el año 2003 Mockenhaupt et al publicaron un trabajo en el que analizan el riesgo asociado de la utilización de AINEs con el desarrollo de SSJ y NET en base a 3 fuentes: el estudio SCAR, una base de datos alemana con registros de reacciones cutáneas severas desde 1990 hasta 2000 y los datos de notificación espontánea de reacciones adversas de la FDA entre 1980 y 1997 (Mockenhaupt et al, 2003). Los autores encontraron que de los 373 casos de SSJ y NET identificados, 72 casos estuvieron expuestos a AINEs (excluyen a la Aspirina<sup>®</sup>): 25 derivados de oxicam (piroxicam y tenoxicam), 16 casos derivados de ácido propiónico (ibuprofeno, ketoprofeno), 14 diclofenaco y 17 casos de AINEs no especificados. El mayor riesgo asociado lo encuentran con los derivados de oxicam (RR:



34; IC 95% 11-105), seguido de diclofenaco (RR: 4,1; IC 95% 1,5-11) y los derivados de ácido propiónico (RR: 1,9; IC 95% 0,7-5,0).

En nuestro trabajo encontramos que de los 899 casos de EM, SSJ y NET, 106 casos estuvieron asociados al consumo de 1 ó más antiinflamatorios, principalmente, AINEs (excluidos derivados pirazólicos, ácido acetilsalicílico y paracetamol) de los cuales: 45 fueron derivados de ácido propiónico, 29 derivados de oxicam, 18 derivados arilacéticos (diclofenaco, aceclofenaco), 7 indometacina, 5 coxib, 4 derivados antranílicos, 1 acetmetacina, 1 fenilbutazona y 1 nimesulida. Hay que tener en cuenta además que encontramos otros 80 casos de analgésicos antitérmicos considerados subfamilia de los AINEs, analizados anteriormente en el grupo de analgésicos (metamizol, paracetamol, ácido acetilsalicílico, propifenazona, clonixino).

El antiinflamatorio más frecuente que encontramos fue ibuprofeno (derivado de ácido propiónico), seguido de piroxicam (derivado de oxicam). Si bien es cierto que en los estudios anteriormente citados son los derivados de oxicam y ácido propiónico los AINEs más frecuentemente relacionados con SSJ y NET, en ellos los derivados de oxicam (piroxicam) ocupan el primer puesto en frecuencia, a diferencia de nuestro trabajo, que son los derivados de ácido propiónico (ibuprofeno) los que ocupan el primer lugar. Sin embargo, al establecer el grado de asociación con el desarrollo de reacciones cutáneas mediante el cálculo de la *odds ratio* de notificación, se observa que el riesgo asociado a piroxicam (O.R. 3,42; IC 95% 2,33-5,44) es mayor que para ibuprofeno (O.R. 2,30; IC 95% 1,59-3,35). En España, el AINE más consumido en el año 2006 fue ibuprofeno con una DDD 21,30/1.000 habitantes/día mientras que el total de todos los AINEs del grupo oxicam supuso una DDD 4,66/1.000 habitantes/día para el mismo año (García del Pozo y De Abajo, 2010). Tal y como observamos en otros grupos terapéuticos, como los antibióticos, nos encontramos con 2 fármacos que destacan sobre los demás fármacos del mismo grupo por el riesgo asociado de desarrollar reacciones cutáneas severas, nuevamente nos encontramos con 2 fármacos, 1 de los cuales es el más consumido (ibuprofeno) de todo el grupo, mientras que el otro (piroxicam) a pesar de tener unas tasas de consumo mucho menores que el primero presenta un riesgo asociado superior al fármaco de mayor consumo.

Tanto ibuprofeno como piroxicam son fármacos que experimentan un alto grado de metabolización, por lo que el riesgo de producir metabolitos inductores de la reacción



adversa sería parecida para ambos; sin embargo, es para los fármacos del subgrupo oxicam, al que pertenece el piroxicam, para los que se ha encontrado una relación entre mutaciones del HLA-B y el desarrollo de SSJ y NET (mutación HLA-B\*7301; Wei et al, 2012), mutaciones que aún no se han observado para otros AINEs.

Como tercer grupo de AINEs encontramos los derivados arilacéticos, lo que coincide con los grandes estudios citados, siendo el riesgo asociado inferior que para los derivados oxicam y de ácido propiónico. Otros AINEs registrados en FEDRA<sup>®</sup> fueron indometacina y los fármacos del grupo de los coxib (celecoxib y rofecoxib). El denominado grupo de los “coxib”, es un subgrupo de antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa COX-2, que fueron desarrollados con el fin de mejorar el perfil de seguridad de los AINEs no selectivos para la COX-2, especialmente a nivel de reacciones gastrointestinales. Sin embargo, el incremento de eventos cardiovasculares con el uso de los “coxib” ha hecho reconsiderar el balance beneficio-riesgo de los mismos, con la consecuente retirada del mercado de alguno de ellos. Los primeros “coxib” del mercado fueron derivados sulfonamidas (celecoxib y valdecoxib) y una metilsulfona, rofecoxib. En 2004 se retiró del mercado a rofecoxib por incrementar el riesgo de problemas cardiovasculares y en 2005 fue retirado valdecoxib por riesgo cardiovascular e incremento de reacciones cutáneas (Ward et al, 2010). Poco después del inicio de comercialización de estos fármacos (que no aparecen en el estudio SCAR, mientras que en el estudio EuroSCAR aparece solo 1 caso) comienzan a describirse los primeros casos que relacionan su administración con el desarrollo de NET y SSJ (La Grenade et al, 2005).

De los otros AINEs, en fecha de diciembre de 2012, existe algún caso descrito en Pubmed<sup>®</sup>: 3 artículos para nimesulida (Malheiro et al, 2005; Chatterjee et al, 2008; Droga et al, 2011), 2 artículos para niflumato (Sturkenboom et al 2005; De Suremain et al, 1995) y 1 artículo para morniflumato (Raymond et al 1995). No se han publicado casos asociados a meclofenamato, acemetacina ni fenilbutazona. Para los otros antiinflamatorios no AINEs como glucosamina no hay casos publicados y para penicilamina sí es conocido su asociación con reacciones cutáneas como EM, SSJ y NET.

De acuerdo a la *odds ratio* calculada para los 9 fármacos antiinflamatorios con frecuencia  $\geq 3$ , obtuvimos un valor  $\geq 2$  y un intervalo de confianza por encima del valor 1, esto es, encontramos una relación clínicamente significativa en 2 fármacos: piroxicam (O.R. 3,42; IC 95% 2,33-5,44) e ibuprofeno (O.R. 2,30; IC 95% 1,59-3,35), que además



cumplen con los criterios de Eudravigilance para la generación de señales. No obstante, se advierte del riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas graves en sus fichas técnicas.

En 7 de los 22 antiinflamatorios encontrados no es posible acceder a la ficha técnica, 4 de ellos ya están retirados del mercado, los otros 3 fármacos (fenilbutazona, niflumato y penicilamina) se mantienen en el mercado desde los años 1953, 1972 y 1975 respectivamente, aun así, no es posible acceder a su ficha técnica.

En relación a las características generales de los casos asociados a antiinflamatorios, se observó un porcentaje ligeramente superior de mujeres en los casos de SSJ y NET de edad adulta o anciana, coincidiendo con lo descrito en otros trabajos, mientras que en los casos de EM, se observó una frecuencia similar en hombres y en mujeres (Kasemsarn et al, 2011). Las principales indicaciones fueron el tratamiento de dolor y enfermedades reumatológicas, acorde con las indicaciones aprobadas para los distintos fármacos. El periodo de latencia medio en los casos de EM y SSJ no supera los 7 días, mientras que para NET es de 12 días, situándose todos ellos dentro del intervalo de 1-8 semanas establecidos en otros estudios (Roujeau et al, 1995). No obstante, para aquellos antiinflamatorios con un periodo de latencia situado entre 1-4 días, habría que considerar el factor de confusión por indicación propuesto por Mockenhaupt et al (2003), para lo que es necesario el acceso de datos que no son recogidos en la información registrada por FEDRA<sup>®</sup> (Mockenhaupt et al, 2003).

En cuanto al periodo medio de recuperación, tal y como se ha visto con otros grupos de fármacos, son las reacciones más severas, las NET, las que presentan un periodo de recuperación mayor, seguido de SSJ y EM. Por otro lado, los únicos casos mortales se centran en las NET. Todas estas características se mantienen en mayor o menor medida en los antiinflamatorios analizados individualmente.

En relación al alopurinol, fármaco antigotoso estudiado en el grupo de los antiinflamatorios, aparece como uno de los fármacos con mayor riesgo asociado de desarrollar SSJ y NET en los estudios SCAR (Roujeau et al, 1995), EuroSCAR (Mockenhaupt et al, 2008) así como en otros trabajos internacionales (Somkrua et al, 2011). En nuestro estudio, alopurinol, fue el quinto fármaco más frecuentemente relacionado con EM, SSJ y NET, hallando una relación clínicamente significativa entre su administración y el desarrollo de reacciones cutáneas graves, al obtener una OR > 2 y un intervalo de confianza por encima del valor 1.



La mediana de edad de los casos encontrados asociados a alopurinol se sitúa sobre los 60 años. Esta mediana es superior a la encontrada para otros fármacos, ya que el alopurinol es un fármaco indicado para el tratamiento de la hiperuricemia que es propio de patologías que se desarrollan principalmente en adultos y ancianos. Al igual que en otros fármacos y en otros estudios internacionales, se observó un porcentaje ligeramente superior de mujeres que hombres en SSJ y NET, relación que se invierte en los casos de EM. El periodo de latencia medio se sitúa en torno a los 15 días, ajustándose al periodo de 8 semanas establecido para considerar a un fármaco como sospechoso de desarrollar reacciones cutáneas graves. El periodo de recuperación, como en otros fármacos evaluados, es mayor para los casos de NET y SSJ, que son los casos más graves. Como era de esperar, los casos mortales se concentraron nuevamente en NET y SSJ.

#### **5.6. REACCIONES CUTÁNEAS Y FÁRMACOS DEL GRUPO L (ANTINEOPLÁSICOS, INMUNOESTIMULANTES E INMUNOSUPRESORES)**

Al grupo anatómico L pertenecen fármacos antineoplásicos, inmunoestimulantes e inmunosupresores. A este amplio grupo anatómico pertenecen algunos de los denominados fármacos biológicos (hormonas, vacunas, interferones, hemoderivados, anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes). Concretamente los anticuerpos monoclonales, interferones y proteínas recombinantes, fueron introducidos en terapéutica a finales de la década de los 90, suponiendo una revolución principalmente en el abordaje de enfermedades neoplásicas y enfermedades de origen inmunitario como la artritis reumatoide. Se diferencian de los tradicionales fármacos “químicos” en que la sustancia activa es un producto biológico obtenido de una fuente biológica o extraída de ésta.

En los estudios europeos sobre el desarrollo de reacciones cutáneas graves SCAR (Roujeau et al, 1995) y EuroSCAR (Mockenhaupt et al, 2008), se centran en la búsqueda de relaciones de causalidad entre la administración de fármacos tradicionales y el desarrollo de SSJ y NET, esto se puede entender por un lado, al hecho de que estos trabajos partieron del conocimiento que hasta entonces se disponía basado fundamentalmente en la administración de fármacos tradicionales y, por otro lado, a que los medicamentos biotecnológicos (anticuerpos monoclonales, interferones y proteínas recombinantes) no se introdujeron en terapéutica hasta finales de la década de los 90,



insuficiente para la recogida de datos en el estudio SCAR finalizado en 1993, así como para el estudio EuroSCAR que finalizó en 2001.

Existen muy pocos casos publicados de EM, SSJ o NET asociados a la administración de fármacos biotecnológicos. Este hecho se podría explicar mediante el consumo de este tipo de fármacos con respecto a otros fármacos más tradicionales. Si se considera que la utilización de fármacos biotecnológicos se restringe a un grupo determinado de pacientes que cumplen una serie de criterios de acuerdo a cada fármaco biológico, se podría pensar que su empleo no es tan habitual en terapéutica como el empleo de fármacos clásicos como penicilinas, antiepilépticos o AINEs, utilizados en distintas patologías muy frecuentes en la población, siendo algunos de ellos, como ciertos AINEs o analgésicos, accesibles sin necesidad si quiera de receta médica, de modo que la frecuencia de reacciones cutáneas graves asociadas a los fármacos tradicionales podría ser mayor, por ello, resultaría muy interesante completar el estudio de notificaciones con estudios de consumo y comparar los resultados entre uno y otro tipo de medicamento.

En el presente trabajo se encontraron 8 anticuerpos monoclonales en las notificaciones de EM, SSJ y NET, si bien es cierto, que su frecuencia es baja. Los anticuerpos con mayor presencia en las reacciones evaluadas fueron: rituximab ( $n = 4$ ) e imatinib ( $n = 3$ ). De estos 2 anticuerpos, rituximab presentó una OR  $> 2$  y un intervalo de confianza por encima de 1, lo que indica el establecimiento de una relación clínicamente relevante con el desarrollo de EM, SSJ o NET, sin embargo, no cumple con los criterios de generación de señales de reacción adversa de Eudravigilance. De los 8 anticuerpos hallados, se encontró referencia en la ficha técnica de todos ellos, excepto basiliximab, del desarrollo de SSJ, NET o EM como una reacción de frecuencia muy rara ( $< 1/10.000$ ).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico/murino que se une específicamente al antígeno CD20 expresado en los linfocitos pre-B y B maduros. En Europa está indicado para el tratamiento de linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y artritis reumatoide (ficha técnica, 2012). La fecha de su primera autorización europea es de 1998, siendo uno de los primeros anticuerpos monoclonales utilizados en farmacoterapia. Las principales reacciones adversas de rituximab están relacionadas con la perfusión, siendo la más preocupante el síndrome de liberación de citoquinas. Esta reacción está mediada por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos,



consecuente de la lisis repentina de un elevado número de linfocitos B y la activación del complemento para su eliminación (Barbaud et al, 2011). Se puede evitar administrando un analgésico/antipirético y un antihistamínico antes de la administración de rituximab, y perfundir éste a una velocidad adecuada, especialmente en la primera administración (ficha técnica, 2012). En su ficha técnica, se informa que, entre otras reacciones adversas, el rituximab puede producir ocasionalmente erupciones y eritema cutáneo. Cuatro años después de su primera autorización, Lowndes et al (2002) publican el único caso de síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con rituximab, mientras que no hay casos de necrólisis epidérmica tóxica conocida relacionada con el fármaco.

Se encontraron otros múltiples fármacos no biológicos del grupo L, todos ellos con una frecuencia baja en las notificaciones de reacciones cutáneas graves, lo que coincide con los trabajos SCAR (Roujeau et al, 1995) y EuroScar (Mockenhaupt et al, 2008) en los que este grupo de fármacos no fueron muy destacados por su frecuencia. Entre los fármacos no biológicos más frecuentes de nuestro estudio encontramos: leflunomida (n = 5) que está comercializado desde el año 2000 y, metotrexato (n = 4) que está comercializado desde el año 1965, para ambos existen publicados casos aislados de reacciones cutáneas graves asociadas a su administración (Teraki et al, 2006 y Gaigl et al, 2007).

De los 4 fármacos del grupo L con frecuencia  $\geq 3$  (leflunomida, metotrexato, imatinib y rituximab), tan solo se encontró en leflunomida y rituximab una OR  $> 2$  con un intervalo de confianza por encima de 1, cumpliendo únicamente leflunomida los criterios utilizados en Eudravigilance para la generación de señales.

Por tanto, en nuestro trabajo, a pesar de que se encontraron múltiples fármacos del grupo L, ninguno tuvo una presencia destacada en las notificaciones registradas en FEDRA<sup>®</sup>. De hecho, la frecuencia total del grupo L fue de n = 59, muy lejos de la frecuencia del grupo N (n = 405), del grupo J (n = 400), y del grupo M (n = 184); nuevamente, por ello, sería interesante conocer los datos de consumo de fármacos del grupo L, N, J y M para conocer su influencia en la aparición y notificación de reacciones graves. Por otro lado, la posible relación causal encontrada entre reacciones EM, SSJ, NET y la administración de fármacos del grupo L, se podría reducir si tenemos en cuenta a otros fármacos sospechosos concomitantes y cuyo riesgo asociado es mejor conocido,



especialmente si pertenecen a los grupos N, J o M, de modo que, si del total de notificaciones asociadas a fármacos del grupo L se tuviera tan solo en cuenta las notificaciones asociadas a fármacos del grupo L como único fármaco sospechoso, el número de notificaciones se reduciría y la relación causal podría ser aún más baja.

También resulta destacado que precisamente fármacos del grupo L comienzan a ser utilizados para tratar los casos de EM, SSJ y NET debido a las acciones de muchos de ellos sobre el sistema inmune (García-Doval et al, 2000). Un ejemplo de ello es el uso de inmunosupresores como ciclosporina. El empleo de ciclosporina se basa en su actividad sobre los linfocitos T, el TNF- $\alpha$  y su efecto antiapoptótico en el sistema Fas-ligando. Existen pocos casos de NET tratados con ciclosporina, estos estudios no han sido controlados y aunque los autores refieren un resultado positivo en la epidermis de los pacientes, la comparación de resultados obtenidos con ciclosporina frente a los resultados del tratamiento único de soporte vital, muestran que la ciclosporina tiene pocos efectos sobre el infiltrado de células inflamatorias de la piel, así como en las tasas de morbilidad y mortalidad con ciclosporina. También se ha utilizado ciclofosfamida por su supuesta actividad sobre los linfocitos T citotóxicos, pero tampoco se ha llegado a demostrar su eficacia clínica (Harr y French, 2010). El empleo de fármacos anti TNF- $\alpha$ , concretamente, infliximab abre una nueva vía de tratamiento del SSJ/NET. En los pocos casos en los que se ha administrado infliximab, se ha observado que la progresión del daño epidérmico se frena a las 24 horas tras la administración del fármaco, seguida de un proceso de reepitelización a los 5 días. Resultados similares se han encontrado tras la administración en un paciente de etanercept 25 mg en los días 4 y 8 del diagnóstico. Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos debe ser aún contrastada en estudios que incluyan a más pacientes (Abe, 2008).

En las características generales de los casos asociados a fármacos del grupo L, destaca el porcentaje de mujeres afectadas sobre el porcentaje de hombres y el desarrollo principalmente en adultos, coincidiendo con las características observadas con otros grupos de fármacos analizados y con los distintos grandes trabajos realizados sobre el tema, salvo que en el EM la proporción de mujeres es mayor que la tendencia observada en otros grupos estudiados como los antiepilépticos, analgésicos, antibióticos y antiinflamatorios. El periodo medio de latencia se sitúa dentro del periodo ventana de 8 semanas tras el inicio



del tratamiento para fármacos sospechosos y el periodo medio de recuperación fue mayor para los casos más graves de NET y SSJ, que fueron, nuevamente, los dos grupos de reacciones cutáneas con desenlaces mortales. Los casos de NET fueron los que mayor número de fármacos sospechosos por notificación presentaron, manteniendo la tendencia general observada en los otros grupos analizados.

### **5.7 SESGOS DE LAS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A MEDICAMENTOS**

Las reacciones adversas constituyen un serio problema de salud pública en términos de mortalidad, morbilidad y costes (Krauss, 2006). El sistema de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas por profesionales sanitarios, además de ser relativamente sencillo, constituye uno de los métodos de mayor coste-efectividad para la generación de señales sobre reacciones adversas graves y raras no descubiertas durante los ensayos clínicos (Figueiras, 2009). Cuando no se notifican reacciones adversas, las señales no son detectadas y es difícil establecer factores de riesgo. Sin embargo, a pesar de que el sistema de notificación espontánea es el sistema más utilizado en el registro de reacciones adversas, presenta una serie de limitaciones, siendo, posiblemente, el más destacado el de la infranotificación. De hecho, se ha estimado que tan solo se notifican alrededor del 10% de las reacciones adversas que ocurren (Mittmann et al, 2004).

En 1976 Inman propuso algunas actitudes como posibles causas de la infranotificación, a estas actitudes conocidas como “los siete pecados capitales”, se han ido añadiendo otras que se resumen en las siguientes (Inman y Weber, 1985):

- Complacencia: creencia de que en el mercado tan solo hay fármacos seguros.
- Temor a posibles demandas.
- Culpabilidad de que el tratamiento pueda haber causado un daño en el paciente.
- Ambición por recoger y publicar una serie individual de casos.
- Ignorancia sobre qué, cómo y cuándo notificar una reacción adversa.
- Retraimiento: creer que solo se debe notificar una reacción adversa cuando se está seguro de que está relacionada con el consumo de un medicamento.



- Indiferencia: creer que un caso de un médico individual no puede aportar mucho al conocimiento médico.
- Inseguridad: creer que es imposible establecer cuándo un medicamento es responsable de una reacción adversa en particular.
- Falta de incentivos.
- Letargo: falta de interés o de tiempo u otras excusas para no cubrir una tarjeta de notificación.

Estas actitudes se pueden clasificar en tres grupos: actitudes relacionadas con la actividad profesional (falta de incentivos, temor a demandas y ambición por publicar), actitudes sobre el conocimiento de reacciones adversas (complacencia, inseguridad, indiferencia, ignorancia y retraimiento) y excusas dadas por el profesional sanitario (Álvarez-Requejo, 1998).

López-González et al (2009), han publicado una revisión sobre la influencia de las distintas actitudes en la infranotificación de reacciones adversas y encontraron, a falta de más estudios sobre el tema, que las actitudes más influyentes en la infranotificación son: 95% ignorancia (creer que tan solo las reacciones adversas graves deben notificarse), 72% retraimiento (considerar ridículo notificar meras sospechas de reacciones adversas), 77% letargo (falta de interés o de tiempo u otras excusas para no cubrir una tarjeta de notificación), 67% indiferencia (creer que un caso de un médico individual no contribuye al conocimiento médico) y 47% complacencia (creer que tan solo los medicamentos seguros son los que están en el mercado).

Mittmann et al (2004), realizaron un estudio sobre la infranotificación de NET en el Sistema de Farmacovigilancia Canadiense. Revisaron los casos notificados de NET en el Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program (CADRMP) desde enero de 1995 hasta diciembre de 2000, comparándolos con los casos de NET registrados durante el mismo periodo de tiempo en los 22 centros hospitalarios con unidades de quemados de Canadá y los casos que al alta hospitalaria fueron registrados por el Canadian Institute for Health Information (CIHI) con el código 695.1 de Clasificación Internacional de Enfermedades ICD-9-CM. Hallaron que, teniendo en cuenta únicamente los datos aportados por las unidades de quemados, tan solo el 10% (25 de 250) de las NET fueron notificadas al CADRMP, y, si se tienen en cuenta únicamente los datos registrados en el



CIHI, tan solo el 4% (25 de 674) de las NET fueron notificadas. Los investigadores destacan el pequeño porcentaje de notificación encontrado, a pesar de que la NET es una reacción adversa grave, visible y más fácil de reconocer que otras como la agranulocitosis o fallo hepático, por lo que creen muy necesario la necesidad de reforzar la importancia de la notificación de reacciones adversas.

Otras limitaciones características de los estudios basados en la notificación espontánea y que, por tanto, comparte nuestro trabajo, es que no permiten cuantificar incidencias debido a que se desconoce el número exacto de sujetos expuestos al medicamento. Las fuentes de datos sobre el uso de medicamentos en una población incluyen estudios de mercado y análisis de bases de datos de ventas o de prescripción. Sin embargo, hay que tener en cuenta la prescripción de medicamentos no es necesariamente igual al uso de medicamentos.

Otros inconvenientes se refieren al sesgo de selección de medicamentos, ya que el sistema da prioridad a la notificación de sospechas de reacciones adversas graves y a las que involucran a medicamentos nuevos, sin que por ello rechace las que no cumplen estas condiciones. De hecho, el pico de notificación espontánea de reacciones adversas de un medicamento se encuentra al final del segundo año de comercialización, para posteriormente reducirse considerablemente a pesar de que la tasa de prescripción se haya incrementado, es lo que se conoce como efecto Weber (Wallenstein y Fife, 2001). Por otro lado, la identificación de eventos adversos y las tasas de notificación pueden ser mayores si se emite algún tipo de advertencia sobre el fármaco en estudio o recomendaciones de vigilancia específicos. Otro sesgo del método es que en ocasiones es difícil la detección de reacciones adversas de aparición retardada (Wallenstein y Fife, 2001).

## **5.8 FACTORES FARMACOGENÉTICOS**

El SSJ y la NET afectan aproximadamente a 1,5 – 2 personas por millón de habitantes y año, son reacciones para los que existe una predisposición genética en los que además, la exposición a determinados fármacos juega un papel esencial (en el 60-80 % de los casos, mientras que en el EM se reduce a menos de la mitad los casos debidos a la administración de fármacos) así como ciertos grupos étnicos, de hecho, en algunos países



como Taiwán, la incidencia de casos de SSJ y NET es 3 veces mayor a la media (Kim et al, 2010 y Roujeau et al, 2009).

El estudio del fluido del interior de las ampollas de la piel afectada por SSJ/NET, ha mostrado una alta proporción de linfocitos T, principalmente células T CD8<sup>+</sup> y células NK (Chung y Hung, 2012). Pero además de linfocitos T, se ha descubierto una gran variedad de citoquinas, especialmente citoquinas inductoras de la apoptosis: TNF- $\alpha$ , ligando Fas soluble y TNF relacionado con ligandos inductores de apoptosis, sin embargo, la citoquina más importante para estos procesos de destrucción celular, la granulosa, ha sido descubierta en el interior de vesículas de linfocitos T citotóxicos, células NK y macrófagos (Lonjou et al, 2008).

Mediante la hipótesis del hapteno y el concepto p-i (interacción farmacológica directa con inmunorreceptores) se puede explicar el hecho de que algunos fármacos puedan inducir un tipo de reacción inmune, en las que interaccionen moléculas HLA específicas, receptores TCRs y fármacos o péptidos derivados (Ko et al, 2011). Hasta hace muy pocos años no ha sido posible identificar las moléculas HLA específicas implicadas en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos, hoy día se conocen algunas asociaciones como: HLA-B\*1502 y las reacciones de SSJ/NET por carbamazepina, HLA-B\*5801 y alopurinol, HLA-B\* 3801 y lamotrigina, HLA-B\*7301 y oxicams, HLA-B\* 3802 y sulfametoxazol, HLA-B\*5701, HLA-B\*1502 y fenitoina y las reacciones de hipersensibilidad por abacavir, HLA-A2, HLA-DRW52 y las reacciones de hipersensibilidad por aminopenicilina, HLA-DRB1\*0101, HLA-Cw8-B14 y reacciones de hipersensibilidad por nevirapina (Wei et al, 2012 y Tassaneeyakul, et al, 2009).

Se ha demostrado que el alelo HLA-B\*1502 está presente en el 100% de los casos de SSJ y NET relacionados con carbamazepina en sujetos originarios de China, Taiwán y Singapur. Sin embargo, no todos los sujetos portadores del alelo HLA-B\*1502 desarrollan un SSJ o NET con la administración de carbamazepina, por lo que se sugiere que un segundo factor adicional estaría implicado en la reacción. Este factor se podría encontrar en las moléculas TCR. Concretamente, se ha observado que moléculas TCR con una determinada secuencia en la cadena  $\beta$  de la región variable (VB-11-ISGSY, VB-11-GLAGVDN) podrían estar relacionadas con reacciones de hipersensibilidad asociada a carbamazepina (Aihara, 2011; Pavlos et al, 2012).



No obstante, además del alelo HLA-B\*1502 se han observado otros alelos relacionados con el desarrollo de SSJ y NET asociado a carbamazepina en diferentes grupos étnicos: HLA-B\*1501 en japoneses y el HLA-A\*3101 en el norte de Europa (Wei et al, 2012; McCormack et al, 2011).

Todo indica que una vez conocidos y evaluados los fármacos más frecuentes en el desarrollo de SSJ y NET, se puede investigar acerca de los factores genéticos que pueden predisponer al desarrollo de la reacción, como determinados alelos HLA y secuencias de TCR, para posteriormente desarrollar test de laboratorios que permitan identificar, en un periodo de tiempo relativamente corto, a pacientes de alto riesgo antes de iniciar el tratamiento con fármacos sospechosos. Sería algo similar a lo que se realiza actualmente en pacientes VIH a quienes antes de comenzar el tratamiento con abacavir, se realiza un test para detectar a los sujetos portadores del alelo HLA-B\*5701, que está asociado a reacciones de hipersensibilidad, de modo que en los sujetos positivos para el alelo, se evita la administración de abacavir y el consiguiente riesgo (Zineh et al, 2011; Ma et al, 2012).

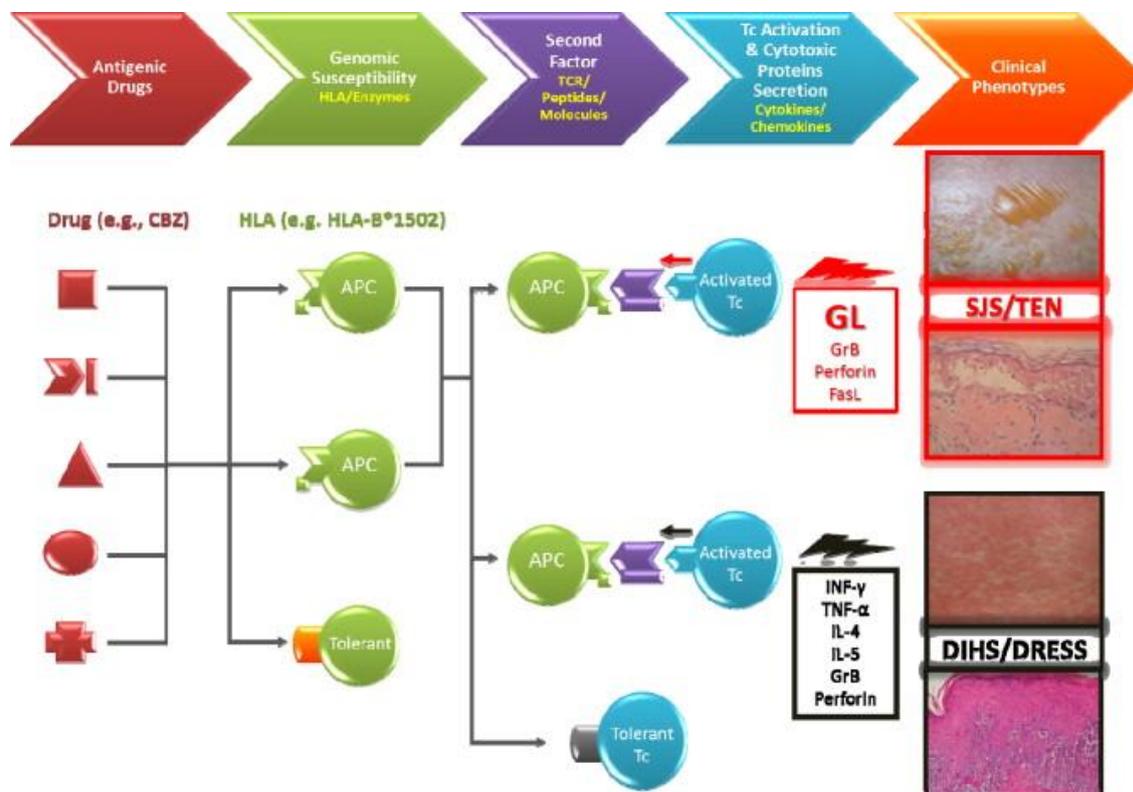


Figura 14. Patofisiología del SSJ y NET (Chung et al 2012)



A nivel internacional existe en marcha un proyecto conocido como RegiSCAR (Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Graves), que tiene como objetivo (Protocolo de estudio RegiSCAR, <http://regiscar.uni-freiburg.de>):

1. Registrar los casos de reacciones cutáneas graves (SCAR), que incluye SSJ, NET, pustulosis exantemática aguda generalizada y síndromes de hipersensibilidad con síntomas sistémicos, así como los fármacos asociados mediante la colaboración con los sistemas de farmacovigilancia.
2. Recogida de muestras biológicas (plasma, piel, linfocitos, ADN) de los afectados para el estudio de los mecanismos farmacoepidemiológicos.
3. Establecer una cohorte de pacientes para conocer desenlaces, factores pronósticos, secuelas e impacto en la calidad de vida

En el proyecto RegiSCAR participan Alemania, Austria, Francia, Israel y Holanda, además, se han incorporado en una segunda fase Reino Unido, Sudáfrica, Taiwán y Vietnam. Sería muy interesante que desde España se participara en algún estudio internacional sobre reacciones cutáneas severas, como es el proyecto RegiSCAR, ya que el número de casos, al menos el número de casos de SSJ, NET y EM que se desarrollan en nuestro país, de acuerdo a los datos de farmacovigilancia, no son nada desdeñables y pueden suponer una importante aportación para el avance en el conocimiento de estas reacciones.

Con objeto de facilitar la detección primaria y por lo tanto la mejora de la evolución clínica de estas reacciones adversas, las agencias de medicamentos nacionales de la UE (Unión Europea) han acordado a través del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA (Agencia Europea del Medicamento), 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 SSJ y NET (Pharmacovigilance Working Party, 2011)

Tras la información recibida del RegiSCAR, el PRAC 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 (Pharmacovigilance Working Party, 2011):



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

Si bien muchos de los fármacos de esta lista son de los fármacos más frecuentes encontrados en FEDRA<sup>®</sup>, existen otros que hemos observado con frecuencia que no aparecen como ibuprofeno, metamizol, paracetamol y amoxicilina que deberían estar incluidos en esta lista, especialmente fármacos como paracetamol en la que no hay advertencia en ficha técnica. Entre los principios activos de la lista anterior comercializados en España sulfametoxazol y sulfadiazina no disponen de ficha técnica en la Agencia Española del Medicamento, por lo que también sería interesante que las agencias de medicamentos nacionales revisaran estos listados emitidos por RegiSCAR e incorporaran la información pertinente en las fichas técnicas correspondientes.

## 6. Conclusiones





## CONCLUSIONES

1. Los fármacos que con más frecuencia están relacionados con el desarrollo de EM, SSJ y NET, de acuerdo a los datos registrados en España son:
  - Antiepilépticos (carbamazepina, fenitoina y lamotrigina), antigotosos (alopurinol), AINEs (ibuprofeno, metamizol, paracetamol y piroxicam), antibióticos sulfamidas y derivados de penicilina (amoxicilina), lo que concuerda con lo que hay hasta ahora en la literatura. Estos fármacos pertenecen a 3 grupos anatómicos: el grupo N (sistema nervioso), J (antiinfecciosos sistémicos) y M (aparato locomotor), dentro de los cuales destacan los subgrupos terapéuticos: N03 (antiepilépticos), N02 (analgésicos), J01 (antibacterianos) y M01 (antiinflamatorios).
  - En general, los fármacos implicados y sus frecuencias de asociación a las reacciones cutáneas analizadas coinciden con las encontradas en estudios previos. Sin embargo, para algunos fármacos como levofloxacino, comercializado desde 1998, son muy pocos los casos publicados y en España hay registrados más de 10 casos. Entre los medicamentos de reciente comercialización destaca rituximab como el más frecuentemente asociado a las reacciones cutáneas estudiadas.
2. Los fármacos con mayor riesgo asociado fueron: fenitoina, amoxicilina, lamotrigina, cotrimoxazol, alopurinol, carbamazepina, metamizol, paracetamol, ibuprofeno y piroxicam. Para todos ellos, excepto para metamizol, nuestras observaciones coinciden con los estudios europeos previamente publicados y con la información contenida en las fichas técnicas. Metamizol es un medicamento no autorizado en la mayoría de los países europeos pero es muy prescrito en España. Quizás por eso disponemos de información más amplia sobre su seguridad.
3. Las reacciones cutáneas severas se desarrollan principalmente en mujeres y en edad adulta. Sin embargo, para casos concretos como la fenitoina, se encuentra una mayor proporción de hombres, lo que podría deberse a una menor prescripción en mujeres en edad fértil debido a su potencial teratógeno y características farmacocinéticas. También se observa mayor frecuencia de presentación en el sexo masculino para los casos de EM y SSJ asociados a paracetamol y metamizol, lo que podría deberse a diferencias de consumo entre géneros. Los casos mortales se registran principalmente en NET y en menor proporción en SSJ y EM.



4. El periodo de latencia fue de 1 a 8 semanas, coincidiendo con lo descrito en la literatura. Los mayores periodos de latencia y recuperación se localizaron en los casos de NET. El periodo de recuperación medio osciló entre 2 y 4 semanas, siendo mayor para los casos más graves de NET, seguido de los casos de SSJ y EM. Sin embargo, la latencia y duración de los tratamientos con analgésicos y antibióticos no suele superar la semana, coincidiendo con los resultados de otros trabajos europeos en los que se propone un posible factor de confusión por indicación con este tipo de fármacos.

## 7. Bibliografía





ABE R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. *J Dermatol Sci* 2008 Dec; 52(3):151-159.

ABECIA LC, GARCÍA DEL POZO J, DE ABAJO FJ. Informe sobre la utilización de analgésicos no opioides en España (1992-2006) elaborado para la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Accesible en Internet mediante la página web: <http://195.64.186.11/profHumana/observatorio/informes.htm> Consultado en noviembre de 2012.

AGUIRRE C, TRES JC, GARCÍA M, NAVARRO C, GOMAR MJ. Los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. 1ª edición. Oviedo. Ed Universidad de Oviedo, 2010 pag: 121-130.

AIHARA M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol* 2011 Mar; 38 (3): 246-54.

AL-JOHANI KA, FEDELE S, PORTER SR. Erythema multiforme and related disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Orall Radiol Endod* 2007; 103: 642-654.

ÁLVAREZ-REQUEJO A, CARVAJAL A, BÉGAUD B, MORIDE Y, VEGA T, ARIAS LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 Aug; 54 (6): 483-438.

ANDREOLI MX, TELLEZ M, GUGLIELMONE A, VELÁZQUEZ CM, DILSIZIAN VN. Progresión a

necrólisis epidérmica tóxica por uso de lamotrigina: A propósito de un caso. *Rev Argent Dermatol* 2008; 89 (3): 188-192.

ATZORI L, PINNA AL, MANTOVANI L, FERRELI C, PAU M, MULARGIA M, et al. Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 year observational survey of the dermatology department-cagliari university (Italy). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Nov; 26 (11): 1424-1430.

AUQUIER-DUNANT A, MOCKENHAUPT M, NALDI L, CORREIRA O, SCHRÖDER W, ROUJEAU JC. Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1019-1024.

BARBAUD A, GRANEL F, WATON J, POREAUX C. How to manage hypersensitivity reactions to biological agents?. *Eur J Dermatol* 2011 Sep-Oct; 21 (5): 667-674.

BASTUJI-GARIN S, RZANY B, STERN RS, SHEAR NH, NALDI L, ROUJEAU JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993 Jan; 129 (1): 92-96.

BOUSQUET C, LAGIER G, LILLOLE LOUËT A, LE BELLER C, VENOT A, JAULENT M-C. Appraisal of the MedDRA conceptual structure for describing and grouping adverse drug reactions. *Drug Saf* 2005 Jan; 28 (1): 19-34.

CAPELLÀ D, LAPORTE JR. La notificación de reacciones adversas a medicamentos. En Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª edición. Barcelona. Masson-Salvat 1993 pag: 147-170.



- CARVAJAL A, MARTÍN LH. Reacciones adversas a medicamentos. Interacciones farmacológicas. En Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez-Sierra R y Cadavid I. *Farmacología Fundamental*, Madrid 2003. McGraw-Hill pag 61–75.
- CHARTTERJEE S, PAL J, BISWAS N. Nimesulide-induced hepatitis and toxic epidermal necrolysis. *J Postgrad Med* 2008 Apr-Jun; 54 (2): 150-151.
- CHUNG W-H, HUNG S-I. Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. *J Dermatol Sci* 2012 Jun; 66 (3):190–196.
- CID CONDE L, NOVOA E, PADRÓN B. Necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) secundaria a alopurinol. *Farm Hosp*. 2009; 33(4): 229–233.
- CRESPO PÉREZ L, MOREIRA VICENTE V, CANO RUIZ A, GOBERNADO SERRANO JM, COBO IBAÑEZ N, MILICUA SALAMERO JM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an entity to be remembered. *Gastroenterol Hepatol* 2009 Dec; 32 (10): 687–692.
- CROSI A, BORGES S, ESTÉVEZ F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Méd Urug* 2004; 20 (3):172–177.
- CUÉLLAR RODRÍGUEZ S. Fármacos analgésicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012, pags: 1-80.
- DAVRIEUX M, GUTIÉRREZ S, MARÍN M, PEIRI D, PAIS T. Agranulocitosis por dipirona: a propósito de un caso clínico. *Arch Pediatr Urug* 2007 Mar; 78 (1): 35-40.
- DE LA FUENTE HONRUBIA C, GARCÍA DEL POZO J, DE ABAJO FJ. Informe sobre la utilización de antiepilépticos en España (1992-2006) elaborado para la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Accesible en Internet mediante la página web: <http://195.64.186.11/profHumana/observatorio/informes.htm> Consultado en noviembre de 2012.
- DE ROJAS MV; DART JK, SAW VP. The natural history of Stevens Johnson síndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. *Br J Ophthalmol* 2007 Aug; 91 (8): 1048-1053.
- DE SUREMAIN N, LE ROUX P, SMITH-XIBERRAS F, BRIQUET MT, LE LEYER B. Drug eruptions by niflumic acid. *Arch Pediatric* 1995 Jul; 2 (7): 698.
- Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano.
- DROGA S, SURI D, SAINI AG, RAWAT A, SODHI KS. Fatal bronchiolitis obliterans complicating Stevens-Johnson syndrome following treatment with nimesulide. *Ann Trop Paediatr* 2011; 31 (3): 259-261.
- Drug eruptions. Disponible bajo suscripción en la página web: <http://www.uptodate.com/contents/drug-eruptions> Consultado el 30/03/2012.
- DrugDex Evaluations. Micromedex® 2.0 (base de datos en Internet). Disponible bajo suscripción en:



<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch> Consultado entre octubre 2011-julio 2012.

Estructura y principios de la clasificación ATC. Disponible en la página web de la OMS: [http://www.whooc.no/atc/structure\\_and\\_principles](http://www.whooc.no/atc/structure_and_principles) Consultado en octubre de 2012

FADEYIBI IO, ADEMILUYI SA, AJOSE FO, JEWOW PI, AKINOLA OI. Severe idiosyncratic drug reactions with epidermal necrolysis: A 5-year study. *Indian J Plast Surg* 2011 Sep-Dec; 44 (3): 467-473.

FERNANDO SL. The management of toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol* 2012 Aug; 53 (3): 165-171.

Fichas técnicas de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Accesible en Internet mediante la página web: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> Consultado entre octubre 2011-diciembre 2012.

FIGUEIRAS A. La nueva era en la seguridad del medicamento. Un reto para la salud pública. Discurso de ingreso en la Academia de Farmacia de Galicia, mayo 2009. Disponible en la página web: <http://www.150facultadefarmacia.com/simal/AFG/discursos/figueiras.pdf> Consultado en septiembre de 2012.

FRENCH LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006 Mar; 55 (1): 9-16.

FRENCH LE; TRENT JT, KERDEL FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006 Apr; 6 (4): 543-549.

FRITSCH PO, SIDOROFF A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000 Nov-Dec; 1 (6): 349-360.

GAIGL Z, SEITZ CS, BRÖKER EB, TRATMANN A. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis-like skin toxicity. *Eur J Dermatol* 2007 March-Apr; 17 (2): 168-169.

GARAIZAR C, VILLAVERDE A, PÉREZ T, HERRERA M, ÁLVAREZ A. Fármacos antiepilépticos utilizados en la infancia. Nuevos productos y nuevos conceptos. *An Pediatr* 2003; 58 (2): 136-145.

GARCÍA DEL POZO J, DE ABAJO FJ. Informe sobre la utilización de antiinflamatorios no esteroides en España (1992-2006) elaborado para la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Accesible en Internet mediante la página web: <http://195.64.186.11/profHumana/observatorio/informes.htm> Consultado en noviembre de 2012.

GARCÍA-DOVAL I, ROUJEAU JC, CRUCES PARDO MJ. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifiliogr.* 2000; 91:541-551.

GARCÍA-DOVAL I, LECLEACH L, BOCQUET H, OTERO XL, ROUJEAU JC. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Arch Dermatol* 2000; 136: 323-327.

GUÉANT JL, GUÉANT-RODRIGUEZ RM, GASTIN IA, CORNEJO-GARCÍA JA, VIOLA M, BARBAUD A, et al. Pharmacogenetic determinants of immediate and delayed reactions of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008 Jan; 14 (27): 2770-2777.



- GUEVARA-CAMPOS J, GONZÁLEZ-DE GUEVARA L, BERARDI-LORENZÓN ML, IBRAHIM G, MEJÍAS P, AGELVIS MC. Necrólisis epidérmica tóxica asociada al uso de ácido valproico. *Rev Neurol* 2010; 50 (7): 444-445.
- HÄLLGREN J, TENGVALL-LINDER M, PERSSON M, WAHLGREN CF. Stevens-Johnson syndrome associated with ciprofloxacin: A review of adverse cutaneous events reported in Sweden as associated with this drug. *J Am Acad Dermatol* 2003 Nov; 49: S267-269.
- HARR T, FRENCH LE. Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin North Am* 2012 Jul; 94 (4): 727-742.
- HARR T, FRENCH LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010 Jan; 5:39.
- HAZIN R, IBRAHIMI OA, HAZIN MI, KIMYAI-ASADI A. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Med* 2008 Jan; 40(2):129-138.
- HIRSCH LJ, WEINTRAUB DB, BUCHSBAUM R, SPENCER HT, STRAKA T, HAGER M, et al. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 2006 Feb; 47 (2): 318-322.
- HOSAKA H, OHTOSHI S, NAKADA T, IJIMA M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Frozen-section diagnosis. *J Dermatol* 2010 May; 37 (5): 407-412.
- IBÁÑEZ C, PEDRÓS C, MACIÁ MA, TORELLÓ J, MADURGA M. Procedimientos de trabajo para la generación de señales en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. 1ª edición. Oviedo. Ed Universidad de Oviedo, 2010 pag 145:155.
- INMAN WHW, WEBER JCP. The United Kingdom. En: Inman WHW. Monitoring for drug safety. 2ª edición. MTP Press Limited 1985 pag 37.
- KANNENBERG SM, JORDAAN HF, KOEGELENBERG CF, VON GROOTE-BIDLINGMAIER, VISSER WI. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in South Africa: a 3-year prospective study. *QJM* 2012 Sep 105 (9): 839-46.
- KASEMSARN P, KULTHANAN K, TUCHINDA P, DHANA N, JONGAREARNPRASERT K. Cutaneous reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Drugs Dermatol* 2011 Oct; 10 (10): 1160-1167.
- KELLY JP, AUQUIER A, RZANY B, NALDI L, BASTUJI-GARIN S, CORREIA O, et al. An International Collaborative case-control Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR). Design and Methods. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(9): 1099-1108.
- KHALILI B, BAHNA SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Sept; 97 (3): 272-280.
- KIM SH, YE YM, PALIKHE NS, KIM JE, PARK HS. Genetic and ethnic risk factors associated with drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010 Aug; 10 (4): 280-290.



KIM HI, KIM SW, PARK GY, KWON EG, KIM HH, JEONG JY, et al. Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. *Korean J Intern Med* 2012 Jun; 27 (2): 203-210.

KO TM, CHUNG WH, WEI CY, SHIH HY, CHEN JK, LIN CH, ET AL. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Dec; 128 (6): 1266-1276.

KRAUSS G. Current understanding of delayed anticonvulsant hypersensitivity reactions. *Epilepsy Current* 2006; 6 (2): 33-37.

LA GRENADE L, LEE L, WEAVER J, BONNEL R, KARWOSKI C, GOVERNALE L, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf* 2005 Jan; 28 (10): 917-924.

LAGUNA C, MARTÍN B, TORRIJOS A, GARCÍA-MELGARES ML, FEBRER I. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica y revisión de la literatura especializada. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (3): 177-185.

LAM A, RANDHAWA I, KLAUSTERMEYER W. Cephalosporin Induced Toxic Epidermal Necrolysis and Subsequent Penicillin Drug Exanthem. *Allergol Int* 2008 Sept; 57 (3): 281-284.

LAMOREUX MR, STERNBACH MR, HSU WT. Erythema multiforme. *Am Fam Physician* 2006 Dec 1; 74 (11): 1883-1888.

LAPORTE JR. Farmacovigilancia orientada a los pacientes: reflexiones de treinta años de experiencia. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo

FJ. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. 1ª edición. Oviedo. Ed Universidad de Oviedo, 2010 pag: 67-77.

LAPORTE JR, TOGNONI G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª edición, Barcelona. Masson-Salvat 1993, pag: 1-24.

LÁZARO BENGEOA E, MONTERO COROMINAS D, DE ABAJO IGLESIAS FJ. Informe sobre la utilización de antibióticos en España (1992-2009) elaborado para la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Accesible en Internet mediante la página web: <http://195.64.186.11/profHumana/observatorio/informes.htm> Consultado en noviembre de 2012.

LETKO E, PAPALIODIS DN, PAPALIODIS GN, DAOUD YJ, AHMED AR, FOSTER CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Immunol*. 2005 Apr; 94(4):419-436.

LEVI N, BASTUJI-GARIN S, MOCKENHAUPT M, ROUJEAU J-C, FLAHAULT A, KELLY JP, ET AL. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009 Feb; 123 (2): 297-304.

LEVY M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. *Drug Saf* 1997 Jan; 16 (1): 1-8.

Ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.

LONJOU C, BOROT N, SEKULA P, LEDGER N, THOMAS L, HALEVY



- S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008 Feb; 18 (2): 99-107.
- LOPEZ-GONZALEZ E, HERDEIRO MT, FIGUEIRAS A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009 Jan; 32 (1): 19-31.
- Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002 Dec; 13 (12): 1948-1950.
- MA JD, LEE KC, KUO GM. Clinical application of pharmacogenomics. *J Pharm Pract* 2012 Aug; 25 (4): 417-427.
- MADURGA M, DE ABAJO FJ, MARTÍN-SERRANO G, MONTERO D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. En: Grupo IFAS (editores). *Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea*. Madrid, Jarpio editores, 1998 pag: 37-61.
- MADURGA M, LÁZARO E, GRANADOS R, MARTÍN-SERRANO G. FEDRA. La base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia a Medicamentos de Uso Humano. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ. *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. 1ª edición. Oviedo. Ed Universidad de Oviedo, 2010 pag: 131-135.
- MADURGA M, LÁZARO E, MARTÍN-SERRANO G, QUIROGA MC. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: su historia en cifras. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ. *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. 1ª edición. Oviedo. Ed Universidad de Oviedo, 2010 pag: 31-46.
- MALHEIRO D, CADINHA S, RODRIGUES J, VAZ M, CASTELBRANCO. Nimesulide-induced fix drug eruption. *Allergol Immunopathol* 2005 Sep-Oct; 33 (5): 285-287.
- MANDAL B, STEWARD M, SINGH S, JONES H. Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis (TEN) in a nonagering: a case report. *Age Ageing* 2004 Jul; 33(4): 405-406.
- MANSO G. La situación actual del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo F. *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. 1ª edición. Oviedo. Ed Universidad de Oviedo, 2010 pag: 19-22.
- MCCORMACK M, ALFIREVIC A, BOURGEOIS S, FARRELL JJ, KASPERAVIČIŪTĖ D, CARRINGTON M, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011 Mar 24; 364 (12): 1134-1143.
- MEIK S, ARIAS M, FERNÁNDEZ L, LÓPEZ MC, ABELDAÑO A, PELLERANO G. Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (síndrome de DRESS): comunicación de 4 casos. *Dermatol Argent* 2010; 16 (4): 272-277.
- MITTMANN N, KNOWLES SR, GOMEZ M, FISH JS, CARTOTTO R, SHEAR NH. Evaluation of the extent of under-reporting of serious adverse drug reactions: the case of toxic epidermal necrolysis. *Drug Saf* 2004 Jan; 27 (7): 477-487.
- MOCKENHAUPT M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions.



Chem Immunol Allergy 2012; 97: 1-17.

MOCKENHAUPT M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011 Nov; 7 (6): 803–813.

MOCKENHAUPT M, KELLY JP, KAUFMAN D, STERN RS. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003 Oct; 30 (10): 2234–2240.

MOCKENHAUPT M, VIBOUD C, DUNANT A, NALDI L, HALEVY S, BOUWES BAVINCK JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008 Jan; 128 (1): 35–44.

#### Monografía

sulfametoxazol/trimetoprim. Catálogo de medicamentos 2006. Colección Consejo Plus 2006. Elaborado por el Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; pags: 1526-1528.

MURATA J, ABE R. Soluble Fas ligand: is it a critical mediator of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome?. *J Invest Dermatol* 2007 Apr; 127 (4): 744-745.

OLIVEIRA A, SANCHES M, SELORES M. O Espectro Clínico Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica tóxica. *Acta Med Port* 2011; 24 (S4): 995-1002.

PALOP R, ADÍN J. El sistema español de farmacovigilancia: organización y funciones. En: De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R. *La Farmacovigilancia en España*. 1ª

edición. Madrid. Ed Instituto de Salud Carlos III, 1992 pag: 19-34.

PAPAY J, YUEN N, POWELL G, MOCKENHAUPT M, BOGENRIEDER T. Spontaneous adverse event reports of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: detecting associations with medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 Mar; 21 (3): 289–96.

PAQUET P, JACOB E, DAMAS P, PIÉRARD GE. Recurrent fatal drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative beta-lactam cross-reactivity: Case report and scrutiny of antibiotic imputability. *Crit Care Med* 2002 Nov; 30 (11): 2580–2583.

PAQUET P, PIÉRARD GE. New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf* 2010 Mar 1; 33 (3): 189–212.

Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of erythema multiforme. Disponible bajo suscripción en la página web: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-erythema-multiforme> Consultado el 30/03/2012.

PAVLOS R, MALLAL S, PHILLIPS E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012 Aug; 13 (11): 1285-1306.

PEREIRA FA, MUDGIL AV, ROSMARIN DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007 Feb; 56 (2): 181–200.

PETKOV T, PEHLIVANOV G, GROZDEV I, KAVAKLIEVA S, TSANKOV N. Toxic epidermal necrolysis as a dermatological manifestation of drug hypersensitivity



- syndrome. *Eur J Dermatol* 2007 Sep-Oct ; 17 (5): 422-427.
- Pharmacovigilance Working Party. Número 1.109. Septiembre 2011
- PHILLIPS EJ, MALLAL SA. Pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2010 Jul; 11 (7): 973–987.
- Procolo de Estudio REGISCAR. Registro Internacional de Reacciones Cutáneas Severas a fármacos y recolección de muestras biológicas. Accesible en la página web: <http://regiscar.uni-freiburg.de/> Consultado el 2 noviembre de 2012.
- PUEYO FRESNEDA JA, DE LA TORRE CALATAYUD A. Agranulocytosis caused by dipyron. Apropos of a case. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1986 Jan-Feb; 33 (1): 51.
- RAYMOND F, PAILLAT A, GAMBERT C, GARNIER P. [Lyll syndrome following administration of erythromycin-sulfafurazole and morniflumate]. *Arch Pediatr* 1995 May; 2 (5): 494–495.
- RAWLIN M. Exanthems and drug reactions. *Aust Fam Physician* 2011 Jul; 40 (7): 486-489.
- REBORA A. Human endogenous retroviruses and their possible impact on dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2005 May; 52 (5): E7.
- ROUJEAU JC, BRICARD G, NICOLAS JF. Drug-induced epidermal necrolysis: Important new piece to end the puzzle. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Dec; 128 (6): 1277–1278.
- ROUJEAU JC, KELLY JP, NALDI L, RZANY B, STERN RS, ANDERSON T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995 Dec 14; 333 (24): 1600–1607.
- ROUJEAU JC, STERN RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N England J Med* 1994 Nov 10; 331 (19): 1272-1285.
- SALADRIGAS MV. El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. *Rev Med Leng Trad* 2004; 5 (15): 58-60 Disponible en la página web <http://medtrad.org/pana.htm> Consultado en octubre 2012.
- SALGUEIRO ME, GIL MA, JIMENO FJ, PÉREZ B, SAINZ M, ESTEBAN C. La farmacovigilancia y los profesionales sanitarios. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. 1ª edición. Oviedo. Ed Universidad de Oviedo, 2010 pag 93-96.
- SANCHIS JM, BAGÁN JV, GAVALDÁ C, MURILLO J, DIAZ JM. Erythema multiforme: diagnosis, clinical manifestations and treatment in a retrospective study of 22 patients. *J Oral Pathol Med* 2010 Nov; 39 (10): 747–752.
- SCHNECK J, STAT D, FAGOT JP, SEKULA P, MATH D, SASSOLAS B, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 33-40.
- SEHGAL VN, SRIVASTAVA G. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. *J Dermatolog Treat* 2005 Jan; 16 (5-6): 278–286.
- Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Clinical manifestations; pathogenesis and diagnosis. Disponible bajo suscripción en la página web <http://www.uptodate.com/contents/stevens-johnson-syndrome-and-toxic->



[epidermal-necrolysis](#) Consultado el 30/03/2012.

SOKUMBI O, WETTER DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol* 2012 Aug; 51 (8): 889-902.

SOMKRUA R, EICKMAN EE, SAOKAEW S, LOHITNAVY M, CHAIYAKUNAPRUK N. Association of HLA-B\*5801 Allele and Allopurinol-Induced Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMC Med Genet* 2011 Sep 9; 12 (1): 118.

STURKENBOOM M, NICOLosi A, CANTARUTTI L, MANNINO S, PICELLI G, SAMARCIA A, GIAQUINTO C; NSAIDS PEDIATRIC RESEARCH GROUP. Incidence of mucocutaneous reactions in children treated with niflumic acid, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs or nonopioid analgesics. *Pediatrics* 2005 Jul; 116 (1): e26-33.

TAN SK, TAY YK. Profile and pattern of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in Singapore: treatment outcomes. *Acta Derm Venereol* 2012 Jan; 92 (1): 62-66.

TASSANEYAKUL W, JANTARAROUNGTONG T, CHEN P, LIN PY, TIAMKAO S, KJUNARKONSIRI U, et al. Strong association between HLA-B\*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2009 Sept; 19 (9): 706-709.

TEO WL, PANG SM. Levofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Ann Acad Med Singapore* 2010 Aug; 39 (8): 660-661.

TERAKI Y, HITOMI K, SATO Y, HAMAMATSU Y, IZAKI S. Leflunomide-induced toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 2006 Nov; 45 (11): 1370-1371.

TOHYAMA M, HASHIMOTO K. Immunological mechanisms of epidermal damage in toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012 Aug; 12 (4): 376-382.

TORRES MJ, BLANCA M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin N Am* 2010 Jul; 94 (4): 805-820, xii.

TRAVASSOS AR, ANTUNES J, ALMEIDA LS, PACHECO D, SILVA R, FILIPE P. The importance of patch tests in the differential diagnosis of adverse drug reactions. *An Bras Dermatol* 2011; 86 (a Supl 1):S21-23.

UPDAYA GM AND RUXANA K. Toxic epidermal necrolysis and agranulocytosis: rare adverse effects of ciprofloxacin. *Indian J Med Sci* 2009 Oct; 63 (10): 461-463.

VALEYRIE-ALLANORE L, SASSOLAS B, ROUJEAU J-C. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf.* 2007 Jan; 30 (11): 1011-1030.

VILLAFAINA A, GAVILÁN E, ATANASIO JA. Implicaciones y consecuencias de la polimedición. En *Polimedición y salud: estrategias para la adecuación terapéutica*, 2011 pag: 34-36. Accesible en Internet en <http://www.polimedicado.com>

VONDRATELN CR, VILLAGRÁN M, RODRÍGUEZ N, RODRÍGUEZ S, ACOSAT CA, ALCÁNTAR E, et al. Abordaje terapéutico del síndrome de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Brocq-Lyell). *Dermatología Rev Mex.* 2009; 53 (6): 288-294.



## BIBLIOGRAFÍA

WADELIUS M, KARLSSON T, WADELIUS C, RANE A. Lamotrigine and toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1996 Oct 12; 348 (9033): 1041.

WALLENSTEIN EJ, FIFE D. Temporal patterns of NSAID spontaneous adverse event reports: the Weber effect revisited. *Drug Saf* 2001 Jan; 24 (3): 233–237.

WANAT KA, ANADKAT MJ, KLEKOTKA PA. Seasonal variation of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Am Acad Dermatol* 2009 Apr; 60 (4): 589–594.

WARD KE, ARCHAMBAULT R, MERSFELDER TL. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2010 Feb 1; 67 (3): 206–213.

WATANABE R, WATANABE H, SOTOZONO C, KOKAZE A, IJIMA M. Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). *Eur J Dermatol* 2011 Nov-Dec 21 (6): 889–894.

WEI CY, KO TM, SHEN CY, CHEN YT. A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012 Jan; 27 (1): 132–141.

ZAJICEK R, PINTAR D, BROZ L, SUCA H, KÖNIGOVA R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson síndrome at the Prague Burn Centre 1998-2008. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 May; 26 (5): 639-643.

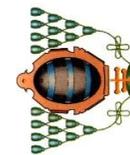
ZINEH I, MUMMANENI P, LYNDLY J, AMUR S, LA GRENADE LA, CHANG SH, et al. Allopurinol

pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness. *Pharmacogenomics* 2011 Dec; 12 (12): 1741-1749.

## 8. Anexos



Anexo I. Descripción de los casos asociados a claritromicina



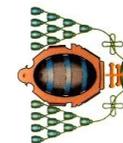
Casos de claritromicina											
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto claritromicina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento		Latencia respecto a otros fármacos
68 años/ M	Obstrucción vías respiratorias	500 mg	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	22 días/ 6 días	8 días	Cefonicida/ días	4	8 días
57 años/ M	Neumonía	1000 mg	No hay datos	EM	No hay datos	No recuperado	Sin datos/ 13 días	15 días	No hay		No procede
39 años/ F	Celulitis	500 mg	Diarrea	EM	No hay datos	Recuperado	3 días/ 1 día	1 día	No hay		No procede
18 años/ F	Amigdalitis aguda	1000 mg	No hay datos	EM	No	Desconocido	Sin datos/ 2 días	2 días	Metamizol/ día	1	1 día
17 años/ F	Enfermedad respiratoria	500 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	15 días/ 3 días	3 días	Acetilcisteína/ 3 días		3 días
25 años/ F	Enfermedad respiratoria	1000 mg	No hay datos	SSJ	No hay datos	Desconocido	Sin datos/ Sin datos	1 día	No hay		No procede
21 años/ M	Enfermedad respiratoria	500 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ 1 día	3 días	Amoxicilina/ 1 día Paracetamol/ 1 día		2 días/ 2 días
9 años/ F	Neumonía	250 mg	No hay datos	SSJ	No hay datos	Desconocido	Sin datos/ Sin datos	10 días	No hay		No procede
86 años/ F	Infección respiratoria	500 mg	No hay datos	NET	Sí	Mortal	11 días/ 7 días	7 días	Tetrazepam/ 20 días		14 días
50 años/ M	Agranulocitosis	1000 mg	Reacción anafiloide	NET	Sí	Mortal	30 días/ Sin datos	Inicio tratamiento tras reacción	Amikacina/ sin datos Ceftazidima/ sin datos Omeprazol/ sin datos Rifampicina/ sin datos Vancomicina 13 días		Inicio tratamiento tras reacción/ 11 días/ 11 días/ 11 días/ 11 días
47 años/ M	Infección respiratoria	No hay datos	Hepatitis	NET	Sí	Recuperado	19 días/ 8 días	2 días	Disulfiram/ 31 días		25 días

## Anexo II. Descripción de los casos asociados a cefaclor

Casos de cefaclor										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto cefaclor	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
14 años/ M	Faringitis aguda	500 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	10 días/ 3 días	4 días	No hay	No procede
13 años/ M	Amigdalitis aguda	1000 mg	No hay datos	EM	Sí	No recuperado	Sin datos/ 4 días	10 días	Amoxicilina- clavulánico/ 6 días	6 días
9 años/ F	Parotiditis	No hay datos	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	4 días/ 7 días	8 días	No hay	No procede
5 años/ M	Otitis externa	1000 mg	Artralgia Artrosis	EM	No hay datos	Recuperado	14 días/ Sin datos	Sin datos	No hay	No procede
4 años/ M	Bronquitis aguda	No hay datos	Artralgia Artrosis	EM	No hay datos	Recuperado	Sin datos / Sin datos	Sin datos	No hay	No procede
3 años/ M	Otitis media	475 mg	Urticaria	EM	No hay datos	Recuperado	8 días/ 8 días	8 días	No hay	No procede
3 años/ M	Amigdalitis aguda	562 mg	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	5 días/ 6 días	8 días	No hay	No procede
1 años/ F	No hay datos	360 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	2 días/ 7 días	7 días	No hay	No procede
60 años/ M	Bronquitis crónica	1500 mg	No hay datos	SSJ	No hay datos	Recuperado	10 días/ 5 días	4 días	No hay	No procede
18 años/ F	Nasofaringitis	1500 mg	No hay datos	NET	Sí	No recuperado	Sin datos/ 3 días	9 días	Niflumato/ 3 días	9 días



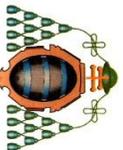
Anexo III. Descripción de los casos asociados a eritromicina



<b>Casos de eritromicina</b>										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto eritromicina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
54 años/ M	Neumonía	1500 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	4 días/ 4 días	2 días	No hay	No procede
19 años/ M	Aumento ganglios linfáticos	No hay datos	No hay datos	EM	No	Recuperado	8 días/ 7 días	10 días	No hay	No procede
14 años/ M	Infección respiratoria	500 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	22 días/ 4 días	6 días	No hay	No procede
33 años/ M	Periodontitis	No hay datos	Fiebre, Hipotensión	SSJ	Sí	Recuperado	12 días/ 19 días	17 días	Metamizol/ 19 días Paracetamol/ 19 días	17 días/ 17 días
4 años/ M	Amigdalitis	600 mg	No hay datos	SSJ	No hay datos	Recuperado	12 días/ 2 días	2 días	No hay	No procede
32 años/ M	Esputo anormal	No hay datos	Conjuntivitis Edema de cara	NET	Sí	Mortal	2 días/ 1 día	0 días	Amoxicilina/ 4 días Dobesilato/ sin datos Paracetamol/ 4 días	5 días/ sin datos/ 5 días
5 años/ F	No hay datos	No hay datos	No hay datos	NET	No hay datos	Recuperado	Sin datos/ 1 día	0 días	No hay	No procede

## Anexo IV. Descripción de casos asociados a sulfadiazina

Casos de sulfadiazina										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto sulfadiazina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
33 años/ M	Toxoplasmosis	4000 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	8 días/ 3 días	2 días	No hay	No procede
50 años/ M	Toxoplasmosis	4000 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	14 días/ sin datos	Sin datos	No hay	No procede
37 años/ M	Toxoplasmosis	4000 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	14 días/ 45 días	45 días	Fenitoina/ 45 días	45 días
16 años/ F	Toxoplasmosis	No hay datos	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	22 días/ sin datos	Sin datos	Pirimetamina/ sin datos	Sin datos
60 años/ M	Toxoplasmosis	4000 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	8 días/ 12 días	12 días	Cefuroxima/ 6 días Contraste yodado/ 1 día Pirimetamina/ 12 días	6 días/ 1 día/ 12 días
33 años/ M	Toxoplasmosis	4000 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	Sin datos/ 11 días	8 días	No hay	No procede
23 años/ F	Toxoplasmosis	6000 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	15 días/ 12 días	12 días	No hay	No procede



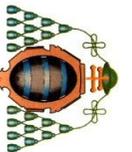
Anexo V. Descripción de casos asociados a azitromicina



Casos de azitromicina										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto azitromicina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
53 años/ M	Gripe	500 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	5 días/ 3 días	4 días	No hay	No procede
18 años/ F	Infección respiratoria	500 mg	Citopenia, Función hepática anormal, Parestesia, Cefalea, Diarrea, Fiebre	EM	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	No hay	No procede
10 años/ F	Faringitis	400 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	2 días/ 2 días	2 días	No hay	No procede
5 años/ M	Infección respiratoria	No hay datos	No hay datos	EM	No	Recuperado	Sin datos/ 3 días	3 días	No hay	No procede
42 años/ M	Enfermedad infecciosa parasitaria	500 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	No hay	No procede
36 años/ M	Enfermedad aparato respiratorio	500 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	42 días/ 3 días	2 días	Carbamazepina/ 98 días Cefixima/ 4 días Fenobarbital/ 98 días Lamotrigina/ 98 días Valproato/ 98 días	95 días/ 6 días/ 95 días/ 95 días/ 95 días

## Anexo VI. Descripción de casos asociados a cefonicida

Casos de cefonicida										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto cefonicida	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
72 años/ M	Desconocida	No hay datos	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	18 días/ 2 días	3 días	Cefazolina/ 9 días Enoxaparina/ 23 días Gentamicina/ 9 días Metamizol/ 16 días	3 días/ 3 días/ 3 días/ 3 días
68 años/ M	Obstrucción respiratoria	1000 mg	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	22 días/ 8 días	8 días	Claritromicina/ 6 días	8 días
67 años/ F	Bronquitis aguda	No hay datos	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	Cefuroxima/ sin datos	Sin datos
55 años/ F	Infección respiratoria	1000 mg	No hay datos	EM	No hay datos	Desconocido	Sin datos/ Sin datos	1 día	No hay	No procede
22 años/ M	Faringitis aguda	1000 mg	No hay datos	EM	Si	Recuperado	7 días/ 3 días	14 días	Amoxicilina- Clavulanico/ 2 días	16 días
90 años/ M	Neumonía	1000 mg	Diarrea, Vasculitis	NET	Sí	Mortal	29 días/ 11 días	11 días	No hay	No proced



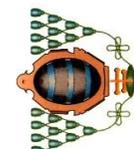
Anexo VII. Descripción de casos asociados a cefuroxima



Casos de cefuroxima										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto cefuroxima	Otros fármacos sospechosos/ Duración/ tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
67 años/ F	Bronquitis	1000 mg	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	Cefonicida/ sin datos	Sin datos
51 años/ M	Neumonía	750 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	7 días/ 1 día	0 día	Fenitoina/ 2 días	1 día
77 años/ F	No hay datos	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Mortal	22 días/ Sin datos	Sin datos	Acetilsalicílico/ sin datos Alendronato/ sin datos Flupentixol / sin datos Furosemida / sin datos Omeprazol / sin datos Piroxicam / sin datos Verapamilo/ sin datos	Sin datos/ Sin datos/ Sin datos/ Sin datos/ Sin datos/ Sin datos
69 años/ M	Enfermedad respiratoria	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	5 días/ 5 días	5 días	No hay	No procede
60 años/ M	Bronquitis	1000 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	8 días/ 6 días	6 días	Contraste yodo/ 1 día Pirimetamina/ 12 días Sulfadiazina/ 12 días	9 días/ 20 días/ 20 días
Sin datos/ M	No hay datos	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	No hay	No procede

## Anexo VIII. Descripción de casos a ceftazidima

<b>Casos de ceftazidima</b>										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto ceftazidima	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
73 años/ M	No hay datos	2000 mg	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	14 días/ Sin datos	Sin datos	No hay	No procede
63 años/ M	Neumonía por pseudomonas	500 mg	Erupción eritematosa	NET	No hay datos	Recuperado	7 días/ 3 días	2 días	No hay	No procede
62 años/ M	No hay datos	500 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	36 días/ 5 días	5 días	Azlocilina/ 9 días	14 días
50 años/ M	Agranulocitosis	8000 mg	Reacción anafiloide	NET	Sí	Mortal	30 días/ Sin datos	11 días	Amikacina/ sin datos Claritromicina/ sin datos Omeprazol/ sin datos Rifampicina/ sin datos Vancomicina/ sin datos	Posterior/ Posterior/ 11 días/ 11 días/ 11 días
37 años/ F	No hay datos	1000 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	Sin datos/ 21 días	9 días	Cotrimoxazol/ 8 días Tobramicina/ 15 días Vancomicina/ 15 días	8 días/ 29 días/ 35 días



Anexo IX. Descripción de casos asociados a ceftibuteno

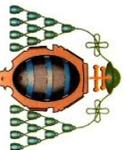


Casos de ceftibuteno										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto ceftibuteno	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
4 años/ M	Amigdalitis	144 mg	No hay datos	SSJ	No hay datos	Desconocido	Sin datos/ 2 días	0 días	No hay	No procede
88 años/ F	Infección tracto urinario	200 mg	Erupción	NET	No hay datos	No recuperado	Sin datos/ 2 días	3 días	Ceftriaxona/ 1 día Loperamida/ 2 días Metamizol/ 1 día Ofloxacino/ 2 días	1 día/ 3 días/ 1 día/ 3 días
59 años / F	No hay datos	No hay datos	Disfonía, Edema cara	NET	No hay datos	Recuperado	15 días/ 4 días	0 días	Acetilcisteína/ 4 días Doxiciclina/ 8 días Estreptoquinasa/ 4 días Tioconazol/ sin datos Tirotricina/ sin datos	4 días/ 8 días/ 0 días/ 8 días/ 7 días
15 años/ F	No hay datos	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	No recuperado	Sin datos/ 2 días	2 días	Metamizol/ 1 día Paracetamol/ 4 días	1 día/ 4 días
8 años/ F	Pirexia	270 mg	Urticaria	NET	Sí	Recuperado	1 día/ 4 días	10 días	Paracetamol/ 5 días Amoxicilina/ 2 días	12 días/ 8 días

## Anexo X. Descripción de casos asociados a imipenem

**Casos de imipenem**

Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto imipenem	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
76 años/ F	No hay datos	2000 mg	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	10 días/ 5 días	3 días	No hay	No procede
52 años/ F	No hay datos	No hay datos	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	Sin datos/ Sin datos	Sin datos	No hay	No procede
21 años/ M	Infección y reacción inflamatoria por prótesis	No hay datos	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	Sin datos/ 5 días	5 días	Cotrimoxazol/ 6 días Vancomicina/ 12 días	6 días/ 12 días
73 años/ F	Peritonitis	2000 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	Sin datos/ 3 días	1 día	Metamizol/ 4 días	2 días
34 años/ M	Neumonía bacteriana	4000 mg	No hay datos	NET	Sí	No recuperado	Sin datos/ 2 días	2 días	Fenitoína/ sin datos Metamizol/ sin datos Vancomicina/ sin datos	13 días/ 2 días/ 0 días



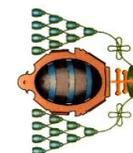
Anexo XI. Descripción de casos asociados a metronidazol



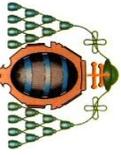
Casos de metronidazol										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto metronidazol	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
31 años/ M	Absceso dental	750 mg	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	4 días/ 4 días	4 días	Espiramicina/ 4 días Ibuprofeno/ 4 días	4 días/ 4 días
25 años/ F	Periodontitis	No hay datos	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	9 días/ Sin datos	Sin datos	Espiramicina/ sin datos	Sin datos
73 años/ F	Otras enfermedades de tejidos blandos	750 mg	No hay datos	SSJ	No	Recuperado	12 días/ 4 días	5 días	Alopurinol/ 6 días Espiramicina/ 4 días	7 días/ 5 días
40 años/ M	Infección dental	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	20 días/ 7 días	7 días	Ibuprofeno/ 20 días Espiramicina/ 20 días Lisina/ 20 días	7 días/ 7 días/ 7 días
27 años/ F	Enfermedad periapical	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	15 días/ 5 días	3 días	Amoxicilina- clavulanico/ 5 días Carbamazepina/ 20 días Espiramicina/ 5 días	3 días/ 18 días/ 3 días

## Anexo XII. Descripción de casos asociados a cefixima

Casos de cefixima										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto cefixima	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
33 años/ F	Rinitis crónica	No hay datos	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	7 días/ 1 día	0 días	No hay	No procede
68 años/ M	Bronquitis crónica obstructiva	400 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	37 días/ 7 días	0 días	No hay	No procede
25 años/ F	Gripe	500 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Desconocido	Sin datos/ 1 día	0 días	No hay	No procede
36 años/ M	Enfermedad aparato respiratorio	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	42 días/ 4 días	6 días	Azitromicina/ 3 días Carbamezepina/ 98 días Fenobarbital/ 98 días Lamotrigina/ 98 días Valproato/ 98 días	2 días/ 95 días/ 95 días/ 95 días/ 95 días



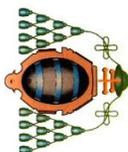
Anexo XIII. Descripción de casos asociados a gentamicina



<b>Casos de gentamicina</b>										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto gentamicina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
68 años/ F	No hay datos	80 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	26 días/ 1 día	1 día	Vancomicina/ 1 día	1 día
72 años/ M	No hay datos	No hay datos	No hay datos	EM	No hay datos	Recuperado	18 días/ 9 días	3 días	Cefazolina/ 9 días Cefonicida/ 2 días Enoxaparina/ 23 días Metamizol/ 16 días	3 días/ 3 días/ 3 días/ 3 días
9 años/ M	Bronquitis aguda	20 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	10 días/ 4 días	15 días	Amoxicilina- clavulánico/ 2 días Prednisolona/ 4 días	1 día/ 15 días
62 años/ M	Endocarditis bacteriana	240 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	3 días/ 12 días	10 días	Butilescopolamina -metamizol/ 8 días	10 días

## Anexo XIV. Descripción de casos asociados a norfloxacinó

Casos de norfloxacinó										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto norfloxacinó	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
70 años/ F	Infección tracto urinario	800 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	31 días/ 5 días	2 días	No hay	No procede
21 años/ F	Infección tracto urinario	800 mg	No hay datos	SSJ	No hay datos	Recuperado	9 días/ 7 días	11 días	Estradiol/ 1 día	2 días
20 años/ F	Infección tracto urinario	400 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	16 días/ 1 día	0 días	No hay	No procede
78 años/ F	Infección tracto urinario	800 mg	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	52 días/ 2 días	2 días	No hay	No procede



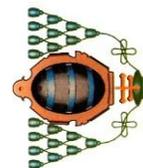
Anexo XV. Descripción de casos asociados a doxiciclina



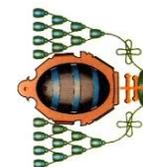
Casos de doxiciclina										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto doxiciclina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
58 años/ M	Dolor de garganta	200 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	12 días/ 2 días	2 días	No hay	No procede
59 años/ F	Nasofaringitis	100 mg	Disfonia, Edema de cara	NET	Sí	Recuperado	15 días/ 8 días	8 días	Acetilcisteína/ 4 días Ceftibuteno/ 4 días Estreptoquinasa/ 4 días Tioconazol/ sin datos Tirotricina/ sin datos	4 días/ 0 días/ 0 días/ 8 días/ 7 días
45 años/ M	Celulitis	200 mg	Estomatitis necrosante	NET	No hay datos	Recuperado	60 días/ 2 días	2 días	No hay	No procede

## Anexo XVI. Descripción de casos asociados a espiramicina

Casos de espiramicina										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto espiramicina	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
52 años/ F	Trastorno de los dientes	1500 mg	No hay datos	EM	Sí	Recuperado	1 día/ 1 día	1 día	No hay	No procede
15 años/ F	Sinusitis	1000 mg	No hay datos	EM	No hay datos	Desconocido	Sin datos/ 8 días	6 días	Mecisteina/ 8 días	6 días
40 años/ M	Infección dental	No hay datos	No hay datos	NET	Sí	Recuperado	20 días/ 7 días	7 días	Ibuprofeno/ 7 días Lisina/ 7 días Metronidazol/ 7 días	7 días/ 7 días



Anexo XVII. Descripción de casos asociados a moxifloxacino



Casos asociados a moxifloxacino										
Edad/ Sexo	Indicación	Dosis	Signos y síntomas sistémicos notificados	Tipo reacción	Ingreso hospitalario	Desenlace reacción	Duración reacción/ Duración tratamiento	Latencia respecto moxifloxacino	Otros fármacos sospechosos/ Duración tratamiento	Latencia respecto a otros fármacos
72 años/ M	Obstrucción crónica vías respiratorias	400 mg	Vasculitis	EM	No hay datos	Recuperado	13 días/ 4 días	4 días	Ambroxol/ 4 días Metamizol/ 4 días	4 días/ 4 días
Sin datos/ F	Bronquitis	400 mg	No hay datos	EM	No	Recuperado	14 días/ 5 días	4 días	No hay	No procede
34 años/ F	Amigdalitis aguda	400 mg	No hay datos	SSJ	Sí	Recuperado	24 días/ 3 días	3 días	Alopurinol/ 29 días	31 días

