

Para:

▪ Dr. JAVIER DÍAZ Ministro de Salud	▪ Dr. RICARDO CROSKI Clínica de Salud/ MINSA Sede
▪ Dr. SERAFÍN SÁNCHEZ Viceministro de Salud	▪ Licda. ZILA SAMANIEGO Departamento de Provisión/MINSA
▪ Dr. FÉLIX BONILLA Secretario General del Ministerio de Salud	▪ Dr. HORACIO ALEMAN Servicio Medicina Pediátrica, Hosp. Especialidades Pediátricas/CSS
▪ DR. MAX RAMÍREZ Director General de Salud/ Ministerio de Salud	▪ DR. NESTOR SOSA Director General del Instituto Conmemorativo Gorgas
▪ DRA. KENIA ZAMBRANO DE JAÉN Director Médico de la Región de Salud de Los Santos	▪ Dr. DIOGENES GIRALDO Jefe del Servicio de Medicina Interna/CHAAM /CSS
▪ Dra. REINA ROA Directora de Provisión de Servicios de Salud/MINSA	▪ Dr. EFRAIN PEREZ PINZON Servicio de Medicina Interna Hospital Santo Tomás
▪ DRA. LIZKA RICHARDS Directora de Servicios de Prestaciones Médicas/ CSS	▪ Dr. ERIC PERDOMO Director Médico Provincial de Panamá Oeste/CSS
▪ Dra. MARIA TERESA DONDERIS DE CARRION Presidenta de la Comisión de Medicamentos/CSS	▪ LCDA. TOMASA CHENG DE ORTIZ Coordinadora de Farmacia Región Metropolitana de Salud
▪ Dr. ANIBAL VILLA REAL Director Médico del Instituto Oncológico Nacional	▪ LCDA. LEYLA HERNÁNDEZ Coordinadora de Farmacia Región de Salud de Chiriquí
▪ Dr. ERNESTO FANILLA Presidente de la Comisión de Medicamentos/ION	▪ LCDO. JULIO DE LEON Coordinador de Farmacia Región de Bocas del Toro
▪ Dr. AHMED VIELGO Directora Médico CHM Arnulfo Arias Madrid/ CSS	▪ Lcdo. DIDIER ARANDA Coordinador de Farmacia de la Región de Coclé
▪ Dr. ELIAS GARCIA M. Director Médico Hospital Santo Tomás	▪ Lcdo. ALEXIS RIOS Coordinador de Farmacia Región de Salud de Colón
▪ DR. PAUL GALLARDO Director Médico Hospital del Niño	▪ Lcda. SARA GÓMEZ Coordinadora de Farmacia Región de Salud / Veraguas
▪ Dr. ELIS GONZALÉZ Director Médico Hospital Nicolás Solano	▪ Lcda. MARISSA RODRIGUEZ Coordinadora de Farmacia Región de Salud/ Los Santos
▪ Dr. DANIEL MENDOZA Director Médico Hosp. Rafael Estévez /Aguadulce/CSS	▪ LCDA. LEIDY SOLÍS Coordinadora de Farmacia Región de Salud de Herrera
▪ Dra. ICELA MUÑOZ Directora Médica Hospital Susana Jones/CSS	▪ LICDA. ALMA de BATISTA Jefa de Farmacia del Complejo Hospitalario/CSS
▪ Dr. ERIC MEDINA Director Médico Hosp. José D. de Obaldía/ CSS Chiriquí	▪ LCDA. CARLA DE BARRETT Jefa de Farmacia de Hospital de Chepo/CSS
▪ DR. CESAR MORAN Director Médico Hospital San Miguel Arcángel	▪ LICDO. RENE RIVERA Jefe de Farmacia de Hospital San Miguel Arcángel
▪ DR. CIRILO AMAYA Director Médico del Hospital Nacional	▪ LICDA. LISSETT BERNAL Jefe del Servicio de Farmacia Hospital del Niño
▪ DR. JORGE DEL VASTO Director Médico del Hospital de Río Abajo	▪ LICDO. TRIFINO HERNANDEZ Jefe de Farmacia del Hospital Santo Tomás
▪ DR. CARLOS GARCIA DE PAREDES Director Médico Hospital Santa Fé	▪ Mgtra. VILMA TURNER Presidenta del Colegio Nacional de Farmacéuticos
▪ DR. EDGARDO FERNANDEZ Director Médico del Hospital San Fernando	▪ DR. ALFREDO MACHARAVIAYA Presidente del Colegio Médico de Panamá
▪ DR. JAIME ESPINOSA Director Médico del Centro Médico Paitilla	▪ LICDA. ELIDIA ESPINOSA Presidenta Asoc. Nacional de Enfermeras de Panamá
▪ Dr. MOISES ZEBEDE Director Médico Hospital Punta Pacifica	▪ MGTER. JUAN MORÁN Jefe Depto. de Farmacología/Fac. Medicina/ U. de P.
▪ Dr. JORGE HASSAN Director Regional Región Metropolitana de Salud	▪ MGTRA. LEYDA BARRIOS Decana / Facultad de Farmacia/U. de P.
▪ Dr. ALGIS TORRES Director Regional Región de Salud de San Miguelito	▪ MGTRA. HILDAURA ACOSTA DE PATIÑO Directora del CIIMET / Facultad Medicina/U. de P.
▪ Dr. SANTIAGO DE ROUX Director Regional Región de Salud de Chiriquí	▪ Licda. ESMERALDA BUCHANAN Jefa Nacional de Enfermería del Ministerio de Salud
▪ Dr. FRANCISCO RÍOS Director Regional Región de Salud de Herrera	▪ Dr. AURELIO PINEDA Director Región de Salud de Colón
▪ Dr. JUÁN RODRÍGUEZ Director Regional Región de Salud de Panamá Este	▪ Dr. VICTOR SALDAÑA Sub- Director Región de Salud de Darién
▪ Dr. JOSÉ STONESTREET Director Regional de la Región de salud de Ngöbe Bugle	▪ Dr. LUIS DE URRIOLA Director de la Región de Salud de Guna Yala
▪ Dr. ERIC LOPEZ Director Regional de la Región de Salud de Panamá Oeste	▪ Dr. DIOGENES ARJONA Jefe Servicio Medicina Interna del Hospital Santo Tomás

▪ Licda DALYS TORRES Coordinadora de Farmacia Región de Salud San Miguelito	▪ Licda TOMASA ORTIZ Coordinadora de Farmacia Región de Salud Darién
▪ Licdo. EFRAÍN LÓPEZ Coordinador de Farmacia Región de Salud de Guna Yala	▪ LIC. ELVIS CLAK Coordinador de Farmacia Región de Salud Ngöbe Bugle
▪ Lic. JAVIER DIXON Coordinador de Farmacia Región de Salud Panamá Oeste	▪ Licda. ESMILKA BURGOS Coordinadora de Farmacia Región de Salud Panamá Este
▪ Dr. CARLOS CASTILLO Director Regional Región de Salud de Bocas del Toro	▪ Dra. EDUARDO PINZÓN Director de la Región de Salud de Coclé
▪ Dra. DAMARIS ÁBREGO Centro de Salud de San Francisco/Veraguas	▪ Dra. JENIE GUERRA Directora Médica de la Región de Salud de Veraguas
▪ Licda. LORENA GONZALEZ Farmacias Riba Smith	▪ Dra. JULISSA DÍAZ Directora Médica Centro de Salud de Santa Fe/Veraguas
▪ Dra. DIANA DE PORTELLE Farmacia El Machetazo	▪ Dra. ELVIA EVERS Centro de Salud 24 de Diciembre
▪ Magíster CLAYDE FRANCIS Farmacias El Recetario/Terminal de Albrook	▪ Licda. EMMA PINZÓN DE TORRES Farmacias El Boticario/Plaza Concordia
▪ Licda. IDELSA SANTANA Gerente de Farmacias Rey	▪ Licda. ILKA DE MONTILLA Regente de Farmacias Arrocha
▪ Licda. FRANKLIN GONZALEZ Farmacias Metro	▪ Licda. MAGDALIS DE WATERMAN Gerente de Farmacia del Super 99
▪ Licda. MARITZA DE PLATA Jefa de Farmacia de Hospital Punta Pacifica	▪ Licda. LORENA GONZÁLEZ Farmacia Riba Smith



De: **MAGÍSTER ERIC CONTE**
Director Nacional de Farmacia y Drogas

ASUNTO: **Nota Informativa: Información sobre seguridad del uso de Acetaminofén o Paracetamol en referencia a reacciones poco comunes pero serias de la piel.**

Fecha: **26 de Agosto de 2013**

Adjunto nota 0824/CNFV/DFV/DNFD del 26 de Agosto de 2013, mediante la que le hacemos entrega de la Nota Informativa sobre: seguridad del uso de Acetaminofén o Paracetamol en referencia a reacciones poco comunes pero serias de la piel.

Atentamente,
IC/ME/ED



26 de agosto de 2013
0824/CNFV/DFV/DNFD

De: **MAGÍSTER ERIC CONTE**
Director Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA
INFORMACIÓN SOBRE LA SEGURIDAD DEL USO DE ACETAMINOFÉN O PARACETAMOL EN
REFERENCIA A REACCIONES POCO COMUNES PERO SERIAS EN LA PIEL

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (CNFV) DEL MINISTERIO DE SALUD (MINSA), DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN EMITIDA POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD Y PACIENTES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), informó al público que se ha asociado al acetaminofén (paracetamol) con el riesgo a reacciones poco comunes pero serias en la piel. Estas reacciones en la piel, conocidas como el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), pueden ocasionar la muerte. El acetaminofén es un ingrediente activo común para tratar el dolor y bajar la fiebre; es parte de muchos productos de venta sin y con receta médica.

El enrojecimiento de la piel, ronchas, ampollas y separación de la capa superior de la piel puede ocurrir con el uso de productos que contienen acetaminofén. Estas reacciones pueden ocurrir con el primer uso de acetaminofén o en algún momento en que se esté utilizando. Otros medicamentos usados para tratar la fiebre y dolores en el cuerpo (por ejemplo medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o AINES, como ibuprofeno y naproxeno) también conllevan el riesgo de causar serias reacciones en la piel, lo cual ya es conocido para estos medicamentos. Todo paciente que presente ronchas o una reacción en la piel mientras usa acetaminofén u otro analgésico/antipirético debe dejar de tomar el medicamento y buscar atención médica inmediatamente. Todo el que haya tenido una reacción severa en la piel con acetaminofén no debe volver a usar el medicamento y debe consultar con un profesional de salud sobre estos analgésicos y antipiréticos alternativos.

Los profesionales de salud deben estar al tanto de este riesgo poco común y considerar al acetaminofén, junto con otros medicamentos que ya se sabe que están asociados con este riesgo, al evaluar a los pacientes con reacciones en la piel potencialmente originadas por el uso de un medicamento.

Esta nueva información es resultado del análisis de la base de datos del Sistema de Reportaje de Eventos Adversos (AERS por sus siglas en inglés) de la FDA y de la literatura médica, para la evaluación de casos de serias reacciones en la piel asociadas con acetaminofén. Es difícil determinar la frecuencia en que ocurren las serias reacciones en la piel con acetaminofén, debido a que es un medicamento de uso muy difundido, las diferencias de uso según las personas (por ejemplo, uso ocasional vs. uso a largo plazo) y el extenso periodo de tiempo en que el medicamento ha estado en el mercado; sin embargo, lo más probable es que estos sucesos (SSJ, NET y PEGA) ocurran con poca frecuencia.

Una búsqueda en AERS de 1969-2012 identificó 91 casos de SSJ/NET y 16 casos de PEGA, lo que resultó en 67 hospitalizaciones y 12 muertes. La mayoría de los casos involucraron productos con acetaminofén como único ingrediente. Un pequeño número de casos involucraban, productos inyectables de acetaminofén, paracetamol vía oral o productos en combinación de dosis fijas con opioides. Las indicaciones para el uso de paracetamol varió entre pirexia y analgesia, y la mayoría de las dosis reportadas fueron consistentes con las recomendaciones de dosificación marcadas.

De los 91 casos de SSJ/NET, 6 fueron clasificados como casos probables asociados con paracetamol, con el resto clasificados como casos posibles. De los 16 casos de PEGA, 1 se clasificó como un caso probable asociado a paracetamol, el resto fueron clasificados como casos posibles. Estos siete casos probables tenían un diagnóstico confirmado de SSJ/NET o PEGA por un dermatólogo y/o hallazgos histológicos temporalmente asociados con paracetamol, medicamentos de confusión no se administraron en las dos semanas anteriores a los hechos. El tiempo de evento, que se midió a partir de la iniciación de acetaminofeno a la aparición de los signos y síntomas cutáneos, varió de menos de 24 horas a 8 días. Entre estos casos probables, seis personas fueron hospitalizadas y una murió.

La revisión de cinco estudios de casos y controles de SSJ/NET y uno de PEGA de la FDA indican que el riesgo de SSJ/NET se puede aumentar con el uso de paracetamol y fueron en general independientes de los efectos de otros medicamentos. Sin embargo, todos menos dos de estos estudios de casos y controles no pudieron hacer frente a la posible presencia de un sesgo protopático, que en este contexto se refiere a un falso incremento en el riesgo de SSJ/TEN atribuible al paracetamol debido a su uso para tratar la fiebre, un síntoma prodromático de SSJ/NET. En uno de los dos estudios que controlaban el efecto de confusión de sesgo protopático limitando el período de exposición de acetaminofeno a un tiempo anterior al período prodromático, acetaminofeno permaneció significativamente asociado con SSJ/NET.

Recomendaciones: Información adicional para pacientes y consumidores:

- El acetaminofén puede causar raramente reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir enrojecimiento de la piel, erupciones, ampollas.
- Reacciones cutáneas graves pueden ocurrir incluso si usted ha tomado paracetamol en el pasado sin ningún problema.
- Si usted desarrolla cualquier tipo de sarpullido, erupción o reacción durante el uso de un medicamento que contenga acetaminofén, deje de tomarlo y busque atención médica de inmediato. Un profesional médico le examinará para determinar si usted está experimentando una reacción grave en la piel.
- Si usted ha tenido una reacción grave de la piel con acetaminofén, no lo tome y/o no tome cualquier producto que contenga acetaminofén de nuevo. Si lo hace, podría hacer que usted tenga otra reacción grave en la piel.
- Hable con un profesional de la salud si tiene alguna pregunta o inquietud sobre el acetaminofén u otros analgésicos / antipiréticos.
- Otros medicamentos utilizados para tratar la fiebre y el dolor (por ejemplo, los AINES) también conllevan el riesgo de causar reacciones graves en la piel. Sin embargo, después de haber experimentado una reacción grave de la piel con paracetamol no necesariamente significa que usted también puede experimentar
- Si usted no está seguro si su medicamento contiene acetaminofén, pregunte a un farmacéutico y/o a un profesional de la salud para obtener información adicional.

Recomendaciones: Información adicional para profesionales de salud.

- En raras ocasiones, el paracetamol puede causar reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales, como la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).
- La evidencia que apoya la causalidad proviene principalmente de un pequeño número de casos publicados en la literatura médica en la que los pacientes fueron reexpuestos a paracetamol y tenía una reacción grave recurrente en la piel. Otros datos de apoyo incluyen informes desde la base de datos de AERS y de estudios de casos y controles.
- Informar a los pacientes sobre los signos de las reacciones graves en la piel y que el uso de paracetamol debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
- Informar a los pacientes que el paracetamol puede ser un ingrediente en los medicamentos OTC y en productos farmacéuticos de combinación en dosis fija con receta, incluidos los que se utilizan para tratar los resfriados, la tos, las alergias, el dolor, entre otros.
- Otros medicamentos utilizados para tratar la fiebre y el dolor (por ejemplo, AINES) también conllevan el riesgo de causar reacciones graves en la piel. Sin embargo, no parece haber sensibilidad cruzada entre acetaminofén y otros fármacos para la fiebre y el dolor.

SITUACIÓN EN PANAMÁ:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentra registrados 187 productos que contienen paracetamol o acetaminofén, de los cuales hay 74 como ingrediente único y 113 en combinación.

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia sólo se ha recibido 5 notificaciones distribuidas de la siguiente forma:

Notificaciones de Acetaminofén o Paracetamol	Sospecha de Reacción Adversa
Como ingrediente único –año 2007	hinchazón de boca, manos y cuello
En combinación - 2008	erupción máculo papulosa en parches en cara, tronco, espalda y extremidades
En combinación - 2008	dolor abdominal, sensación quemante y diarrea
En combinación - 2013	insomnio
En combinación - 2013	migraña, vómito y somnolencia

Se exhorta tanto a profesionales de la salud y pacientes a tomar en consideración tanto las precauciones como las recomendaciones enunciadas en esta Nota Informativa.

Los invitamos a reportar sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas a medicamentos a los Centro Regionales de Farmacovigilancia, a los Centros Institucionales de Farmacovigilancia o al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404, Fax: 512/9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Fuente bibliográfica: Principal: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363041.htm>

Referencias Bibliográficas:

1. Halevi A, Ben-Amitai D, Garty BZ. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. Ann Pharmacother 2000;34:32-4.

2. Trujillo C, Gago C, Ramos S. Stevens-Johnson syndrome after acetaminophen ingestion, confirmed by challenge test in an eleven-year-old patient. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:99-100.
3. Leger F, Machet L, Jan V, Machet C, Lorette G, Vaillant L. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with paracetamol. *Acta Derm Venereol* 1998;78:222-3.
4. Bygum A, Gregersen JW, Buus SK. Acetaminophen-induced toxic epidermal necrolysis in a child. *Pediatr Dermatol* 2004;21:236-8.
5. Bouziri A, Khaldi A, Hamdi A, Borgi A, Ghorbel S, Kharfi M, et al. Toxic epidermal necrolysis complicated by small bowel intussusception: a case report. *J Pediatr Surg* 2011;46:e9-11.
6. Reese D, Henning JS, Rockers K, Ladd D, Gilson R. Cyclosporine for SJS/TEN: a case series and review of the literature. *Cutis* 2011; 87:24-9.
7. Dragojevic-Simic V, Vukovic J, Kovacevic A. Paracetamol-induced toxic epidermal necrolysis in adult: clinical pharmacology unit case report. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. Volume 105(Supplement 1):98.
8. Verneuil L, Ratajczak P, Allibert C, Leboeuf C, Comoz F, Janin A, et al. Endothelial cell apoptosis in severe drug-induced bullous eruptions. *Br J Dermatol* 2009; 161:1371-5.
9. Yamane Y, Aihara M, Tatewaki S, Matsukura S, Kanbara T, Yamakawa Y, et al. Analysis of treatments and deceased cases of severe adverse drug reactions--analysis of 46 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Alerugi* 2009; 58:537-47.
10. Pyo KS, Heung YD, Jung KS, Hyeong CS, Soo CN. A case of toxic epidermal necrolysis (TEN) induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Emergency Medical Center. *Toxicology Letters* 2008;180(Supplement 5):S140.
11. Yun SJ, Choi MS, Piao MS, Lee JB, Kim SJ, Won YH, et al. Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in the early stage of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2008; 217:254-9.
12. Gerdtz B, Vloemans AF, Kreis RW. Toxic epidermal necrolysis: 15 years' experience in a Dutch burns centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:781-8.
13. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139:26-32.
14. Takeuchi Y, Katagiri K, Hatano Y, Fujiwara S. A case of toxic epidermal necrolysis due to acetaminophen. *Sainichi Hifu* 2004; 56:1-10.
15. Khare KC, Khare S, Mathew G. Stevens Johnson syndrome with keratitis following paracetamol injection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1997; 63:209.
16. Szepletowski J, Wasik F, Szybejko-Machaj G, Maj J. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with cyclosporin: report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 9:169-72.
17. Sezer E, Sezer T, Koseoglu D, Filiz NO. Acute generalized exanthematous pustulosis in a child. *Pediatr Dermatol* 2007; 24:93-5.
18. Wohl Y, Goldberg I, Sharazi I, Brenner S. A case of paracetamol-induced acute generalized exanthematous pustulosis in a pregnant woman localized in the neck region. *Skinmed* 2004; 3:47-9.
19. Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 2003; 139:1181-3.
20. De Coninck AL, Van Strubarq AS, Pipeleers-Marichal MA, Huyghens LP, Suys ET, Roseeuw DI. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by paracetamol. A case with severe hemodynamic disturbances. *Dermatology* 1996;193:338-41.
21. 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;333:1600-7.
22. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989-96.
23. 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;128:35-44.
24. Gau SS, Chao PF, Lin YJ, Chang CJ, Gau CS. The association between carbamazepine and valproate and adverse cutaneous drug reactions in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:509-17.
25. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88:60-8.
26. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, 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; 123:e297-304.

IC

ÚLTIMA LÍNEA