

Para los Profesionales de la Salud

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

**NOTA INFORMATIVA
RIESGO DE APARICIÓN DEL SÍNDROME STEVENS-JOHNSON Y NECRÓLISIS
EPIDÉRMICA TÓXICA: REPORTES GRAVES Y DE RARA APARICIÓN CON ALGUNOS
MEDICAMENTOS.**

El Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica (SJS y TEN siglas en inglés) son reacciones mucocutáneas raras, agudas y graves². Se piensa que estas denominaciones designan un mismo trastorno farmacoinducido que se caracteriza por la aparición de vesículas y desprendimientos de epidermis ocasionado por la necrosis de esta capa, sin que haya una inflamación notable de la dermis. Las siglas SJS se usan ahora para designar aquellos casos en que las vesículas aparecen sobre máculas purpúricas u oscuras, de tal manera que el porcentaje total final del área corporal afectada por vesículas y desprendimiento es menor del 10%. Las siglas SJS y TEN se aplican juntas a casos en que el desprendimiento es de 10 al 30% y TEN se utiliza para denotar los casos en que el desprendimiento es mayor del 30%. Eritema Multiforme (EM) es un tercer término que se utilizó en el pasado para referirse a los casos que en la actualidad se clasificarían en la categoría de SJS¹.

El cuadro inicial de SJS, SJS-TEN y TEN incluyen síntomas agudos, lesiones cutáneas dolorosas, fiebre > 39°C, faringitis y deficiencia visual que son consecuencia de lesiones en mucosas y ojos. La afección de intestinos y pulmones conlleva un pronóstico adverso; también de mal pronóstico son signos como el desprendimiento epidérmico de grandes extensiones y la edad avanzada¹.

El SJS y TEN tienen una incidencia menor (0.4 – 1.2 por millón personas/año y 1.2 a 6 por millón de personas/año, respectivamente, pero presentan una mortalidad considerablemente más elevada, entre 1 a 5% para el Síndrome Stevens-Johnson y entre 30 al 50% para el Necrólisis Epidérmica Tóxica².

Entre los productos conocidos que producen SJS y TEN tenemos: Ácido Nalidíxico, Ácido Valproico, Alopurinol, Aminopenicilinas, Barbitúricos, Carbamacepina, Cefalosporinas, Clorpropamida, Codeína, Etosuximida, Fenilbutazona, Fenitoína, Fenoftaleína, Imidazoles, Lamotrigina, Penicilinas, Piroxicam, Quinolonas, Salicilatos, Sulfamidas, Sulfonas, Tetraciclinas, Tiazidas, Tocainida, Yoduros³, Sertralina, AINES, Tramadol, Pantoprazol, Nevirapina².

Signos clínicos de algunas reacciones cutáneas graves y particulares inducidas a menudo por fármacos¹.

Entidad Diagnóstica	Lesiones en mucosas	Lesiones típicas de la piel	Signos y Síntomas
Síndrome Stevens-Johnson	Erosiones, por lo común en dos sitios o más.	Ampollas pequeñas sobre máculas purpúricas oscuras o zonas en diana atípicas; rara vez hay zonas de confluencia; desprendimiento de 10% o menos de la superficie corporal.	En 10 a 30% de los pacientes hay fiebre.
Necrólisis Epidérmica Tóxica ^a	Erosiones, por lo común en dos sitios o más.	Lesiones individuales similares a las observadas en el SJS; eritema concluyente; la capa exterior de la epidermis se separa fácilmente de la capa basal, si se ejerce presión lateral; gran extensión de epidermis necrótica; desprendimiento total mayor del 30% de la superficie corporal.	Casi todos los pacientes muestran fiebre, "insuficiencia cutánea aguda", y leucopenia.

^a A veces hay traslape del SJS y la TEN, con manifestaciones de ambas entidades, y desprendimiento de 10 al 30% de la superficie corporal.

En la actualidad hay información nueva referente a reacciones adversas cutáneas graves, las cuales damos a conocer:

- **Carvelidol:** *Panamá.* Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. El Laboratorio Hoffmann La Roche, S.A. (Roche) han dado a conocer a través de un comunicado a los profesionales de la salud una actualización de seguridad de la información para prescribir de su producto comercial el cual contiene Carvelidol. En las advertencias y precauciones de uso de la información para prescribir/inserto se informa que durante el tratamiento con Carvelidol se han registrado casos muy raros de reacciones adversas cutáneas graves, como la Necrólisis Epidérmica Tóxica y el Síndrome Stevens-Johnson. El Carvelidol debe discontinuarse permanentemente en pacientes que padezcan reacciones adversas cutáneas graves posiblemente atribuibles a este principio activo. Además se agrega en la sección de post-comercialización, en trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas graves (Necrólisis Epidérmica Tóxica y el Síndrome Stevens-Johnson). Información adicional: Durante 24 años de vigilancia post-comercialización (exposición acumulativa de 32 millones de pacientes), casos muy raros de reacciones adversas cutáneas graves se han reportado con el Carvelidol en la base de datos de seguridad de la compañía. El análisis de estos casos identificó un caso en la literatura con un evento fatal de TEN que probablemente estaba relacionados causalmente al tratamiento con Carvelidol y un segundo caso que reportó SJS que posiblemente estaba relacionada con el tratamiento con Carvelidol⁴.
- **Celecoxib:** *Nueva Zelanda.* Riesgo de Reacción Adversa Cutánea Grave (RACG, conocido como SCAR por su sigla en inglés). Medsafe informó que los AINES pueden causar graves y raros casos de reacciones adversas cutáneas. Estas RACG incluyen: erupciones ampollas, eritema multiforme, necrólisis epidérmica, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. La CARM recibió un número de reportes de SCARs asociadas con los AINES. Las cicatrices pueden causar secuelas permanentes tales como la desfiguración, ceguera y la muerte. Es importante destacar que estas reacciones pueden ocurrir sin previo aviso. El riesgo general de las RACG asociadas con el uso de AINES es extremadamente bajo. La mayor incidencia reportada es con Celecoxib, seis casos por 1 millón de personas-año. En Nueva Zelanda, los AINES más comúnmente reportado que causa RACG son Piroxicam, Naproxeno, Diclofenaco, Celecoxib y el Ibuprofeno. Las RACG son idiosincrásicas e independientes de la dosis o la duración de uso del medicamento. Las personas con mayor riesgo son los pacientes ancianos, las mujeres y aquellos que inician tempranamente la terapia. La aparición de estas reacciones generalmente se produce dentro de los primeros meses de tratamiento. Se aconseja a los prescriptores que deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de las RACG. A los pacientes se les aconseja consultar a su médico a la primera aparición de una erupción en la piel, aparición de fiebre sin explicación, lesiones en la mucosa y cualquier signo de hipersensibilidad. Si un RACG se produce, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente⁵.
- **Capecitabina:** *Canadá.* Riesgo de severas reacciones de piel. Hoffmann-La Roche Limited (Roche), en consulta con Health Canadá, informó a los profesionales sanitarios de muy raros casos de reacciones cutáneas severas tales como Síndrome de Stevens-Síndrome de Johnson (SJS) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN), en algunos casos con resultados fatales, que se han reportado durante el tratamiento con Capecitabina. Se informa que el medicamento debe suspenderse inmediatamente si los signos y síntomas de SJS o TEN están presentes.
Reino Unido: La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (conocido como MHRA por sus siglas en inglés) anunció severas reacciones en la piel, tales como SJS y TEN, que fueron reportados durante tratamiento con Capecitabina. Algunos casos han sido mortales. La MHRA aconseja a los profesionales de la salud que la Capecitabina debe interrumpirse si una reacción cutánea grave se produce, y la reacción debe ser tratada de inmediato. Las reacciones de la piel asociadas con el uso de Capecitabina incluyen eritrodisestesia (síndrome mano-pie) y dermatitis, que se producen muy comúnmente (es decir en > 10% de los pacientes). Rash, alopecia, eritema y piel seca son reacciones comunes. Además, prurito, exfoliación localizada, hiperpigmentación de la piel, reacciones de fotosensibilidad, y síndromes de hipersensibilidad a la radiación (reacciones cutáneas graves que pueden ocurrir cuando la quimioterapia se administra después de la radioterapia) también han sido vistos con Capecitabina⁶.
- **Clobazam:** *Estados Unidos de América.* Riesgo de Serias Reacciones en la Piel. La FDA de los EE.UU. advirtió que Clobazam puede causar reacciones cutáneas poco comunes pero

graves, el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN), que pueden resultar en un daño permanente y la muerte. Estas reacciones cutáneas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con Clobazam. Sin embargo, la probabilidad de reacciones cutáneas es mayor durante las primeras 8 semanas de tratamiento o cuando el tratamiento con el fármaco se detiene y luego vuelve a iniciar. Todos los casos de SJS y TEN en la serie de casos de la FDA de EE.UU. han dado como resultado hospitalización, uno de los casos ha dado lugar a ceguera, y un caso resultó en la muerte. La información para prescribir del medicamento Clobazan ha sido revisada para añadir información sobre el riesgo de graves reacciones para la piel a las Advertencias y Precauciones y en la Guía del Medicamento. Se recomienda que los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por los signos o síntomas de SSJ/TEN, especialmente durante los primeros 8 semanas de tratamiento o cuando la terapia es re-introducida. Los profesionales de la salud deben suspender su uso y considerar una terapia alternativa al primer signo de rash, a menos que no esté claramente relacionada con el fármaco. También se recomienda a los pacientes buscar inmediatamente tratamiento médico si desarrollan rash, ampollas o descamación de la piel, llagas en la boca, o urticaria. Los pacientes no deben dejar de tomar Clobazam sin primero hablar con su profesional sanitario⁶.

- **Telaprevir:** *Canadá.* Reacciones serias en la piel. Vertex Pharmaceutical (Canadá) Incorporated, en colaboración con Health Canada, informó de una nueva e importante información de seguridad con respecto a reacciones graves en la piel con el tratamiento de Telaprevir en combinación. El Telaprevir en combinación con Peg Interferón Alfa y Ribavirina, se indica para el tratamiento de genotipo 1 de la hepatitis C crónica en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada. Reacciones serias fatales y no fatales en la piel, incluyendo Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN) y Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y reacciones al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (conocido como DRESS por sus siglas en inglés) han sido reportadas en pacientes que reciben tratamiento con Telaprevir en combinación. Los casos fatales han sido reportados en pacientes con erupción progresiva y síntomas sistémicos quienes continuaron recibiendo el tratamiento combinado y después se identificó la reacción grave en la piel. Para las reacciones graves en la piel, incluyendo erupción cutánea con síntomas sistémicos o una erupción cutánea grave progresiva, Telaprevir, Peg Interferón Alfa y Ribavirina deben interrumpirse inmediatamente. La discontinuación de otros medicamentos que se sabe están asociada con reacciones grave en la piel también deben estar considerados. Los pacientes deben ser referidos puntualmente para una urgente atención médica. Una nueva advertencia y precaución de graves reacciones en la piel se ha añadido a la monografía del producto con Telaprevir. Se aconseja que los pacientes deben ser informados acerca de posibles reacciones cutáneas graves que pueden requerir un tratamiento urgente en el hospital y que pueden resultar en la muerte. El tratamiento médico decidirá si necesitan tratamiento o si debe dejar de tomar Telaprevir, o cualquier otro medicamento. Se recomienda asesorar a los pacientes que no deben dejar de tomar el tratamiento combinado con Telaprevir sin hablar con los profesionales de la salud⁷.
- **Sunitinib Maleato:** *Canadá.* Asociado con Síndrome Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica. Pfizer Canadá Inc. en colaboración con Health Canada informa que un información se agregó a la monografía del producto sobre una potencial asociación entre el uso de Maleato de Sunitinib y graves reacciones cutáneas del Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN). El temprano reconocimiento es importante para mejorar el pronóstico. Los casos de TEN y SJS, incluyendo casos fatales, han sido reportados muy rara vez, y la mayoría en post-comercialización, en pacientes que han usado el fármaco. Se aconseja que, si se presentan signos o síntomas de SJS o TEN, el tratamiento debe ser discontinuado. Si el diagnóstico de SJS y TEN se confirma el tratamiento no debe ser reiniciado⁸.
- **Carbamacepina, Oxcarbazepina y Eslicarbazepina:** *Reino Unido.* Riesgo potencial de graves reacciones de la piel asociadas con el alelo HLA-A3101. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (conocido como MHRA por sus siglas en inglés) informó que el riesgo de grave reacciones adversas a medicamentos relacionadas con la piel, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, que ocurre con Carbamazepina puede aumentar en la presencia del alelo HLA A3101 en pacientes de ascendencia europea o de origen japonés. Los antígenos humanos leucocitarios (HLA) están involucrados en algunas respuestas inmunes anormales específicas a fármacos, incluyendo SJS y TEN, y el HLA alelo HLA-B* 1502 se sabe que está altamente asociada con SJS inducido por Carbamazepina y TEN en ciertas poblaciones asiáticas. Más recientemente, un nuevo marcador genético, HLA A3101, ha sido identificado en individuos japoneses e individuos descendientes de europeos

para serias reacciones adversas cutáneas inducidas por Carbamazepina, como SJS y TEN, y erupción cutánea con eosinofilia (DRESS), y reacciones menos graves tales como pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) y rash maculopapular. Sin embargo, actualmente hay escasez de datos que soporten una recomendación para un cribado HLA* 3101 antes de comenzar el tratamiento con Carbamazepina o medicamentos químicamente relacionados. Los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés que son conocidos por ser positivos para este alelo sólo debe recibir Carbamazepina, Oxcarbazepina o Eslicarbazepina después de una cuidadosa consideración de los beneficios y los riesgos⁹.

- **Lamotrigina + Ácido Valpróico:** *Panamá*. Interacción entre Lamotrigina y Ácido Valpróico puede precipitar el desarrollo de reacciones adversas cutáneas (Síndrome de Stevens-Johnson). Paciente femenina de 55 años de edad, sin antecedentes alérgicos conocidos, fue diagnosticada con epilepsia parcial simple para la cual se le prescribió Ácido Valpróico y luego en otra cita de seguimiento se le prescribió Lamotrigina. El 26 de noviembre de 2013 la paciente es admitida en un Centro Hospitalario con una historia de más o menos de una semana de evolución de lesiones papuloeritematosas pruriginosas confluentes que iniciaron en el tronco y que luego se extendieron a las extremidades y cara. Además se reportó afección de mucosas y genitales, asociados a fiebre sin predominio de horario. El Servicio de Dermatología indica que el cuadro es compatible con Síndrome Stevens-Johnson, por lo que el Servicio de Neurología indicó que el paciente sólo se tratara con Ácido Valpróico. Se recomienda a los profesionales de la salud lo siguiente: informar a los pacientes de la posible aparición de erupciones cutáneas especialmente durante las primeras 8 semanas; se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de alergia o erupciones cutáneas a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de la aparición de erupciones cutáneas no graves tras el tratamiento con Lamotrigina, fue aproximadamente 3 veces superior en estos pacientes, en comparación a los que no tenían dichos antecedentes, todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen una erupción cutánea deben ser examinados lo antes posible y se les debe retirar el tratamiento con Lamotrigina inmediatamente, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con este fármaco; no se recomienda reiniciar el tratamiento con Lamotrigina en el caso de pacientes que hayan interrumpido con anterioridad el tratamiento con Lamotrigina debido a la aparición de erupciones cutáneas asociada al tratamiento, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo; si el paciente ha desarrollado Síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica por el uso de Lamotrigina, no debe reiniciarse el tratamiento con Lamotrigina en estos pacientes en ningún caso; la administración de la combinación Lamotrigina + Valproato puede ser útil desde el punto de vista terapéutico, pero es probable que precipite una erupción cutánea grave, por tanto, es preciso seguir el esquema de dosificación para minimizar la aparición de reacciones adversas¹⁰.
- **Paracetamol:** *Estados Unidos de América*. La FDA advierte sobre reacciones cutáneas poco comunes pero graves con el Acetaminofén analgésico/antipirético. 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 conocidas como el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN) y Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), las cuales pueden ocasionar la muerte. De acuerdo a los datos de este comunicado, 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 (Paracetamol) 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 Acetaminofén (Paracetamol), con el resto clasificados como casos posibles. De los 16 casos de PEGA, 1 se clasificó como un caso probable asociado a Acetaminofén (Paracetamol), el resto fueron clasificados como casos posibles. El tiempo del evento, que se midió a partir de la iniciación de Acetaminofén (Paracetamol) 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 FDA solicitó que se añada una advertencia a las etiquetas de productos de venta con receta médica, de venta sin receta médica y de venta libre que contienen Acetaminofén (Paracetamol) para que mencionen el riesgo de serias reacciones en la piel¹¹.

Recomendamos a los profesionales de la salud tomar en consideración esta importante información de seguridad con el fin de gestionar oportunamente los posibles riesgos para los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chosidow, O., Stern, R. y Wintroub. 2006. Reacciones Cutáneas a los fármacos. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 16 ava. Edición. Pág. 360 y 362.
2. Herrera, R. y Serra, M.T. 2012. Reacciones de hipersensibilidad a fármacos. En: Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos – Temas prácticos en Farmacovigilancia. Pág. 106 y 117.
3. Wood, A. 2002. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 15 ava. Edición. Pág. 511.
4. Roche Servicios, S.A. Nota recibida en el CNFV sobre actualización de seguridad importante de la información para prescribir para Coreg® (Carvedidol).
5. Prescriber Update Vol. 33 No. 2, June 2012 (www.medsafe.govt.nz/)
6. Advisories, Warning and Recalls, Health Canada, 3 December 2013 (www.hc-sc.gc.ca); Drug Safety Update, January 2013, Volume 7, issue 6, A4 MHRA (www.mhra.gov.uk)
7. Advisories, Warning and Recalls, Health Canada, 22 February 2013 (www.hc-sc.gc.ca).
8. Advisories, Warning and Recalls, Health Canada, 9 September 2013 (www.hc-sc.gc.ca).
9. Drug Safety Update, December 2012, Volume 6, issue 5, A1 MHRA (www.mhra.gov.uk)
10. Nota Informativa 0483/CNFV/DNFD del 30 de abril de 2014.
11. Nota Informativa 0824/CNFV/DNFD del 26 de agosto de 2013.

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Las traducciones de los textos originales son de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en los textos, prevalecerá la información del texto en su idioma de origen.

IC/ME/ED

ÚLTIMA LÍNEA