

En resumen, de los datos disponibles en FEDRA se puede concluir que las diferencias existentes en cuanto a seguridad de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica y otras enfermedades digestivas son poco relevantes, y que la mayoría de los efectos descritos son leves.

Por otro lado, como ya se expuso en el Volumen 1 n° 2, el sistema de notificación voluntaria no permite establecer incidencias ni riesgos relativos, por lo que el estudio de perfiles necesariamente es incompleto y sólo sirve para dar una idea aproximada del tipo e importancia relativa de cada efecto adverso en comparaciones entre fármacos. De cualquier forma, los perfiles para estos cuatro medicamentos son muy parecidos y no difieren de lo publicado en la literatura lo que permite suponer que son fármacos relativamente

seguros cuando se utilizan en las indicaciones y pautas recomendadas.

BIBLIOGRAFIA

- Drugs Facts and Comparisons. St. Louis, Missouri, Drugs Facts and Comparisons, 46ª edición 1992; 1526.
- Joelson S., Joelson I.B., Lundborg P. et al. Safety experience from long term treatment with omeprazole. Digestion 1992; 51(suppl 1):93-101.
- Sölvell L. The clinical safety of omeprazole. Can. J. Gastroenterol. 1989; 3:91A-97A.
- Wilde M.I. and Mactavish D. Omeprazol. An update of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs 1994; 48(1): 91-132.

2.- SINDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA INDUCIDOS POR MEDICAMENTOS.

La forma más severa de eritema multiforme (Síndrome de Stevens-Johnson) y la necrólisis epidérmica tóxica son dos dermatosis agudas graves que pueden dejar secuelas o ser potencialmente mortales y que, en ocasiones, están desencadenadas por fármacos.

La incidencia de hospitalizaciones secundarias a Eritema Multiforme (EM), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) varía, según la fuente bibliográfica consultada, entre 0,9 y 4,2 casos por millón de habitantes/año. Dicha disparidad puede atribuirse a las diferencias metodológicas de los estudios publicados y a los sesgos asociados a la selección de los pacientes, sobre todo

si se tiene en cuenta que los estudios son retrospectivos y que estos cuadros no cuentan con una prueba diagnóstica patognomónica.

En el EM, el 60% de los sujetos afectados son varones y los casos más graves se producen en adultos jóvenes y niños. Por el contrario, la NET es más frecuente en mujeres y afecta predominantemente a adultos, aunque también ha sido descrita en niños.

Los pacientes con SIDA, lupus eritematoso sistémico o que han recibido un trasplante de médula ósea tienen mayor riesgo de desarrollar NET que el resto de la población. En este sentido, la incidencia de NET en pacientes con SIDA es de 1/100/año, frente a 1/1.000.000/año en la población general.

En la etiología del SSJ y de la NET se han implicado agentes infecciosos (virus del herpes simple y micoplasma pneumoniae) y fármacos. Aunque se estima que un 60%-90% de los casos son producidos por fármacos, dicha cifra puede estar sobrevalorada, ya que la determinación etiológica se complica por el empleo de fármacos para tratar los síntomas prodrómicos de estas enfermedades u otras patologías concomitantes.

En la **tabla 1** se resumen los fármacos implicados en la aparición de SSJ y NET.

La patogenia de estas enfermedades es en la actualidad desconocida, y aunque se señala un mecanismo de tipo inmunológico, continúa siendo un tema de especulación.

Tabla 1.- Fármacos asociados con la aparición de SSJ y NET*.

- Acetazolamida	- D-Penicilamina	- Lincosamidas
- Adrenocorticotropina	- Difenilhidantoína	- Litio
- AINEs*	- Dipiridamol	- Meprobamato
- Alopurinol*	- Diuréticos Alto Techo	- Metotrexate*
- Atropina	- Estreptomina*	- Minoxidil
- Antipalúdicos	- Estrógenos	- Nistatina
- Barbitúricos*	- Etambutol*	- Nitrofurantoína*
- β-Bloqueantes	- Etosuximida	- Pentamidina
- β-Lactámicos*	- Fenitoína*	- Quinidina
- Busulfán	- Fenofaleína	- Quinolonas
- Ca-Antagonistas	- Fluconazol	- Rifampicina
- Carbamazepina*	- Furazolidona	- Sales de Oro*
- Ciclofosfamida	- Glucagón	- Sulfonamidas*
- Cimetidina	- Glucocorticoides	- Sulfonilureas
- Clofibrato	- Griseofulvina*	- Teofilina
- Cloranfenicol	- Hidroxiprogesterona	- Tetraciclina*
- Clordiazepóxido	- Hidroxiurea	- Tiabendazol
- Codeína	- IECA	- Tiazidas
- Cotrimoxazol	- Iodina	- Tiouracilo
- Danazol	- Isoniazida*	- Trimetadona
- Dapsona*	- Ketotifeno*	- Vancomicina*

Tabla 2.- N° de asociaciones fármaco-reacción implicados en la producción de SSJ y NET FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas).

GRUPOS FARMACOLOGICOS	SSJ	%	NET	%
- Analgésicos-AINEs	16	18.4	15	19.7
- β-lactámicos	14	16.1	14	18.4
- Anticonvulsivantes	14	16.1	10	13.2
- Sulfamidas	8	9.2	4	5.3
- Alopurinol	3	3.4	3	3.9
- Tiazidas	1	1.1	5	6.6
- Otros	31*	35.6	25*	32.9
TOTAL	87	100	76	100

* 31 y 25 asociaciones en las que se han involucrado 25 y 24 fármacos distintos respectivamente.

La variante mayor de EM o SSJ se caracteriza por síntomas prodrómicos inespecíficos de fiebre, malestar, tos, dolor de fauces, dolor torácico, vómitos, diarrea, mialgias y artralgias. Unos días después se produce afectación de piel y mucosas con grados variables de compromiso visceral y síntomas constitucionales.

Las lesiones en blanco de tiro se desarrollan de forma brusca en distribución simétrica y acral sobre las superficies extensoras y con frecuencia, en palmas y plantas. También pueden aparecer placas urticariales y vesículas o ampollas en máculas, pápulas y ronchas preexistentes.

Se producen lesiones ampollosas inflamatorias en las mucosas; a menudo la mucosa oral, de los labios y la conjuntiva, suelen estar afectadas. En los casos más graves, las lesiones mucosas pueden extenderse a faringe, laringe, esófago, árbol respiratorio y genitales. La evolución de estas lesiones es lenta y en ocasiones puede producir complicaciones (estenosis, sinequias), siendo el índice de mortalidad de un 5-15%.

La NET comparte características clínicas con el SSJ y algunos autores creen que es la expresión máxima de este último síndrome. El comienzo de la NET es agudo en la mayoría de los casos, aunque pueden observarse síntomas prodrómicos como sensación de quemazón en las conjuntivas, sensibilidad cutánea, fiebre, malestar general y artralgia.

Unas pocas horas o 1-2 días después aparece una erupción morbiliforme predominante en cara y extremidades que confluye rápidamente, produciendo un eritema difuso. El eritema con frecuencia tiene un límite pálido que recuerda las lesiones en blanco de tiro del SSJ. Posteriormente se produce vesiculización de las lesiones y confluencia de las mismas, formándose grandes ampollas flácidas que se rompen fácilmente.

Como regla general, en la NET las mucosas están gravemente afectadas: labios, mucosa oral, conjuntiva y mucosa genital y anal tienen un eritema difuso, vesiculización y erosiones generalizadas. El cuadro puede acompañarse de shock hemodinámico, edema pulmonar e insuficiencia renal.

La reepitelización de las lesiones es lenta y existe una tendencia a la cicatrización. El índice de mortalidad es de un

25-50%.

Desde 1984 se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia, 113 casos de SSJ y NET, en los que se han involucrado 48 y 44 fármacos distintos respectivamente.

Las sulfamidas, β-Lactámicos, analgésicos, antiinflamatorios y anticonvulsivantes son, como otros autores han señalado en la literatura, los grupos farmacológicos más frecuentemente asociados a estos cuadros (Tabla 2).

En la actualidad se están llevando a cabo estudios prospectivos con el fin de precisar la incidencia real, pronóstico y el papel etiológico que desempeñan los fármacos en éstas patologías.

En este sentido parece necesario recordar que al comunicar casos de SSJ y NET sospechosos de haber sido producidos por medicamentos, se contribuye a conocer los fármacos más frecuentemente implicados y a evaluar la relación beneficio/riesgo del uso de dichos fármacos en nuestro medio.

BIBLIOGRAFIA

- Breathnach S.M. and Phillips W.C. Epidemiology of bullous drug eruptions. Clin. Dermatol. 1993; 11: 441-447.
- Chan H-L., Stern R.S., Kenneth A. et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Arch. Dermatol. 1990; 126: 43-47.
- Fabbri P. and Panconesi E. Erythema multiforme («Minus» and «maius») and drug intake. Clin.Dermatol. 1993; 11: 479-489.
- Felix R.H. and Smith A.G. Skin disorders. En: Davies D.M. Textbook of Adverse Drug Reactions. New York, Oxford Medical Publications, 4ª Edición, 1991; 514-534.
- Fritsch P.O. and Elias P.M. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis. En: Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K. et al. Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill, 4ª Edición, 1993; 585-600.
- Lyell A. Drug-Induced toxic epidermal necrolysis. I. An overview. Clin. Dermatol. 1993; 11: 491-492.

- Nanda A. and Kaur S. Drug-induced toxic epidermal necrolysis in developing countries. Arch.Dermatol. 1990; 126: 125.
- Porteous D.M. and Berger T.G. Severe cutaneous drug reactions (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) in human immunodeficiency virus infection. Arch. Dermatol. 1991; 127: 740-741.
- Roujeau J.C. Drug-Induced toxic epidermal necrolysis. II. Current aspects. Clin. Dermatol. 1993; 11: 493-500.
- Schöpf E., Stümer A., Rzany B. et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch.Dermatol. 1991; 127: 839-842.
- Stern R.S., Albengres E., Carlson J. et al. An international comparison of case definition of severe adverse cutaneous reactions to medicines. Drug Safety. 1993; 8(1): 69-77.
- Strom B.L., Carson J.L., Halpern A.C. et al. A population-based study of Stevens-Johnson Syndrome. Arch.Dermatol. 1991; 127: 831-838.

3.- NEFROLITIASIS POR FARMACOS

La patogenia de la nefrolitiasis depende de tres factores: primero, un aumento de los solutos urinarios; segundo, una disminución de los factores que inhiben la cristalización; y tercero, la presencia de materiales que sirven de nido para la cristalización. Aproximadamente un 2,5% de los cálculos renales están constituidos por fármacos que precipitan; además algunos fármacos pueden alterar estos factores y favorecer la formación de cálculos de calcio, oxalato, ácido úrico o xantina (tabla 1).

Los cálculos de calcio se pueden formar en aquellas condiciones que producen hipercalcemia, como: 1- la sobredosis de vitaminas D y A, especialmente en pacientes con función renal deteriorada y ancianos; 2- el síndrome de leche y alcalinos, especialmente con antiácidos de carbonato cálcico; y 3- el tratamiento con furosemida en niños prema-

turos. La acetazolamida reduce la excreción renal de citrato, un inhibidor de la cristalización, y alcaliniza la orina, con lo que se favorece la formación de cálculos de fosfato cálcico.

La ingesta prolongada de otros antiácidos como el trisilicato de magnesio, a pesar de que casi no se absorbe, se ha asociado a la aparición de cálculos de silicato, que se previenen suspendiendo este tipo de antiácidos.

Se pueden presentar cálculos de oxalato en los pacientes que han sido anestesiados con metoxiflurano, ya que se puede metabolizar a oxalato. El tratamiento con nutrición parenteral total en niños también se ha asociado a litiasis de oxalato. La sobredosis de vitamina C y el octeotrido, un análogo de la somatostatina, también pueden producir hiperoxaluria y litiasis.

La quimioterapia en pacientes con cáncer puede ocasionar hiperuricemia y litiasis de ácido úrico (síndrome de lisis tumoral), que se puede prevenir con alopurinol, hidratación y alcalinización de la orina. Los agentes uricosúricos (probenecid, benzobromarona, sulfipirazona, fenilbutazona y salicilatos a altas dosis) también pueden dar lugar a litiasis úrica. Los agentes acidificantes de la orina, como el ácido ascórbico, favorecen la precipitación de uratos en personas con hiperuricosuria. En los receptores de trasplante renal que reciben ciclosporina se ha encontrado un aumento de la incidencia de cálculos de ácido úrico.

El tratamiento con alopurinol aumenta la excreción renal de xantina e hipoxantina, que son mucho más solubles que el ácido úrico, por lo que sólo se han observado cristales de xantinas en aquellos casos en los que su concentración alcanza cifras muy elevadas, como son los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan o linfomas malignos que reciben quimioterapia.

Tabla 1.- Fármacos que pueden producir Nefrolitiasis.

<u>Cálculos de Calcio</u>	<u>Cálculos de Xantina</u>
- Acetazolamida	- Alopurinol
- Furosemida	
- Síndr. de leche y alcalinos	<u>Cálculos de Urato Amónico</u>
- Sobredosis Vitamina A y D	- Abuso de laxantes
	<u>Cálculos de Hematina</u>
<u>Cálculos de Oxalato</u>	- Anticoagulantes orales
- Metoxiflurano	<u>Cristaluria por fármacos</u>
- Nutrición parenteral total	- Aciclovir
- Octeotrido	- Acido Oxolínico
- Sobredosis Vitamina C	- Ceftriaxona
	- Mercaptopurina
<u>Cálculos de Acido Úrico</u>	- Metotrexato
- Benzobromarona	- Nitrofurantoina
- Fenilbutazona	- Sulfamidas
- Probenecid	- Sulfasalacina
- Salicilatos (altas dosis)	- Triamtereno
- Sulfipirazona	- Trisilicato de Magnesio
- Vitamina C	