

# BOLETIN INFORMATIVO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

## EDITORIAL

La Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente (OMS)<sup>1</sup>, establece la necesidad de contar con programas que mejoren la seguridad de los pacientes, la calidad y la capacidad de reunir la información más completa sobre los riesgos a que se expone el paciente. Uno de estos programas es la Farmacovigilancia, que en la actualidad se encarga de vigilar las reacciones adversas, interacciones, errores de medicación, falta de eficacia, uso no apropiado, usos no autorizados, toxicidad, comercio ilegal, y todo aquello que siendo un producto de uso en salud, constituye un riesgo para el paciente.

De esta manera la Farmacovigilancia se convierte en una de las principales armas de prevención, a partir de la identificación, registro, evaluación y sistematización de los casos, generando un amplio conocimiento de los problemas que luego deben convertirse en medidas y estrategias para gestionar y evitar que estos riesgos vuelvan a tener desenlaces y resultados no deseados para el paciente y la sociedad.

Cada vez más todos los servicios de salud reconocen que un buen servicio de gestión de la seguridad del medicamento (farmacovigilancia) es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados al ser humano, al medicamento, a los dispositivos médicos, a las pruebas de ayuda al diagnóstico, entre otros. Por otro lado, se constituye en una ayuda a los profesionales de la salud y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva. La farmacovigilancia desempeña un papel importante en la toma de decisiones en la farmacoterapia, en los aspectos individuales, colectivos, regionales, nacionales e internacionales<sup>2</sup>.

Los dispositivos médicos, en los procesos de diseño, desarrollo y fabricación son sometidos a diferentes controles, con el fin de garantizar la seguridad y efectividad durante su uso. No obstante, estos controles no son suficientes para garantizar que en la etapa pos-mercado no se presenten problemas o incidentes que puedan desencadenar daños a quienes los utilizan. Por esta razón, existe consenso mundial sobre la necesidad de sistemas de regulación y vigilancia sobre todo el ciclo de vida de estas tecnologías, conocidos como **Tecnovigilancia**<sup>3</sup>. En el Perú hemos avanzado, más no es desde la entidad reguladora, que se dará el mayor avance, sino desde los establecimientos de salud públicos y privados, los profesionales y pacientes que debemos reportar todo tipo de incidentes o eventos que se presenten para su evaluación y sobre todo para gestionar el riesgo de los mismos.

Cada uno de nosotros somos responsables de disminuir el riesgo que medicamentos y dispositivos médicos poseen, necesitamos reportar y convertirnos en agentes activos.

Por Dra. Amelia Villar  
Consultora OPS



<u>En esta edición</u>	pág.
Editorial	1
Centro de Monitoreo UPSSALA	2
Resultados de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia Ene - Jun 2019	3
Ganciclovir y Alteraciones Hematológicas	7
Stevens Jhonson por Carbamazepina	9
Notas importantes	11

<sup>1</sup> Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente.- La Investigación en Seguridad del Paciente. Organización Mundial de la Salud. 2008

<sup>2</sup> Red Panamericana para Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.- Planes de Gestión de Riesgos para las Américas. 2013

<sup>3</sup> Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. ABC de Tecnovigilancia. Bogotá, Colombia, 2012

## EL CENTRO DE MONITOREO DE UPSALA Y LOS CENTROS DE REFERENCIA REGIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (CRR)

*Q.F. Jessica V. Salcedo G.*

*Resp. CRR de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia DIRESA Cusco*

El Uppsala Monitoring Center - UMC o Centro de Monitoreo de Uppsala, es el primer Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se estableció para la farmacovigilancia en 1978, cuando la responsabilidad científica y técnica del Programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se transfirió a Suecia para el seguimiento internacional de medicamentos.

El mencionado Centro, es una fundación independiente sin fines de lucro y un centro para el servicio internacional y la investigación científica. El Centro promueve un uso más seguro de los medicamentos para los pacientes en todo el mundo, utilizando la ciencia de la farmacovigilancia para explorar y comprender los riesgos y beneficios de los medicamentos.

El UMC tiene como punto de partida el VigiBase que **es la única base de datos mundial de la OMS** de informes de seguridad de casos individuales (ICSR), siendo la base de datos más grande de su tipo en el mundo, con más de 20 millones de informes de presuntos efectos adversos de medicamentos, presentados, desde 1968, por los países miembros del Programa de la OMS para el Control Internacional de Medicamentos.

El UMC desarrolla y apoya a los países con herramientas de gestión de datos e informes a través del VigiFlow, que es un sistema de gestión para registrar, procesar y compartir informes de seguridad de casos individuales (ICSR) basado en la web que está disponible para su uso en los centros nacionales de farmacovigilancia del Programa de la OMS para el Control Internacional de Medicamentos.

Asimismo, la OMS con el objetivo de mejorar la seguridad del paciente, aumentar la transparencia y fomentar la notificación de los efectos adversos de los medicamentos promovió el acceso abierto al VigiAccess partir del año 2015.

El VigiAccess es una interfaz fácil de usar que permite a todos buscar en VigiBase, la base de datos global de reacciones adversas a los medicamentos de la OMS, y recuperar datos estadísticos sobre las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos que se han notificado al Programa de la OMS para la Vigilancia Internacional de Medicamentos.

Actualmente, nuestro país es integrante del Programa para la Vigilancia Internacional de Medicamentos, y a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud (DIGEMID/MINSA) contribuye en la generación de información de seguridad de medicamentos. Así también promueve la sistematización de los reportes de seguridad de los Centros de Referencia Regional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del país, a través de Vigiflow.

En nuestra región el Centro de Referencia Regional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia con el apoyo CENAFyT desde el año 2017, ha sistematizado los reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos a través del Vigiflow, contando actualmente con 684 reportes sistematizados, contribuyendo a la generación de informes periódicos de seguridad.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

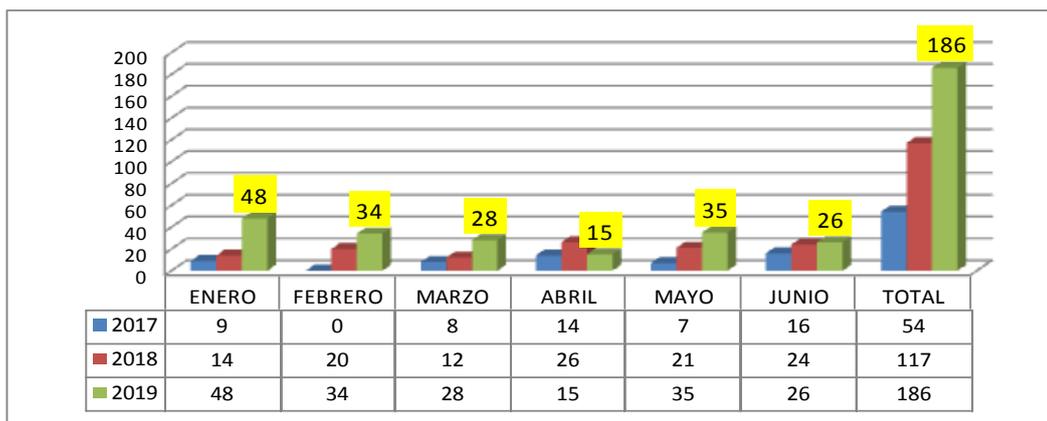
1. Ministerio de Salud. Ley 29459 Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Perú.2009
2. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N° 016-2011-SA. Reglamento de Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios
3. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N° 013-2014-SA. Dictan disposiciones referidas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Perú.2014.

**RESULTADOS REGIONALES DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA  
DIRESA CUSCO**

*QF Jessica V. Salcedo G.*  
*Resp.CRR de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - DIRESA Cusco*

El Centro de Referencia Regional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la DIRESA Cusco, durante el periodo enero - junio 2019, ha recepcionado un total de 186 **reportes de sospechas de reacciones adversas (RAM)**, registrando un creciente incremento respecto a los años anteriores. Figura 01

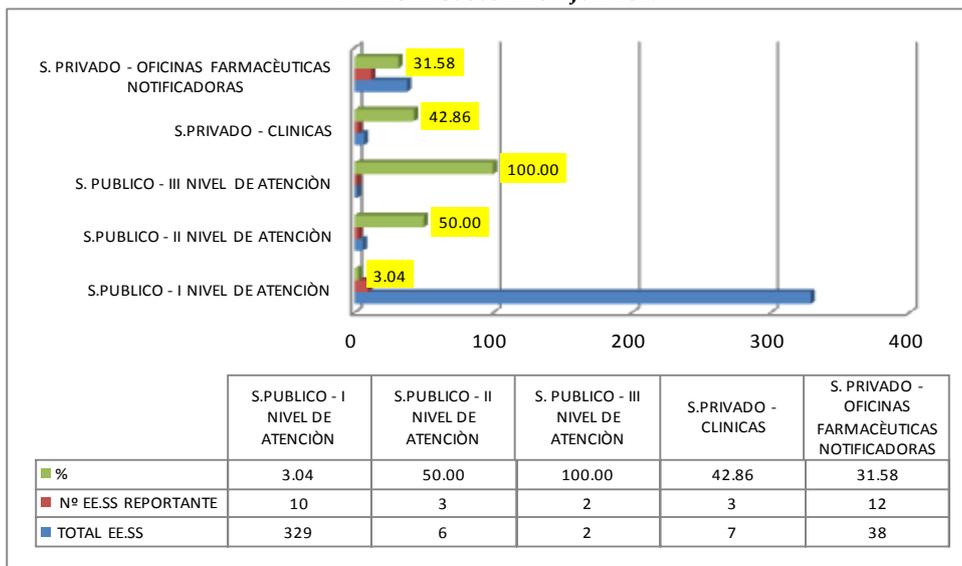
**Figura 01. Número de notificaciones de sospechas de RAM recibidas por el Centro de Referencia Regional de Farmacovigilancia DIRESA Cusco Ene - Jun 2019**



FUENTE: BASE DE DATOS DMID/CRR 2019

De estos 186 reportes de sospechas de RAM por tipo de sector, se registra que el 90.86% (169 notificaciones de sospechas RAM) provinieron del sector público y 9.14% (17 notificaciones de sospechas RAM) provinieron del sector privado.

**Figura 02. Porcentaje de Establecimientos de Salud que reportan según Sector y Categoría - DIRESA Cusco Ene - Jun 2019**

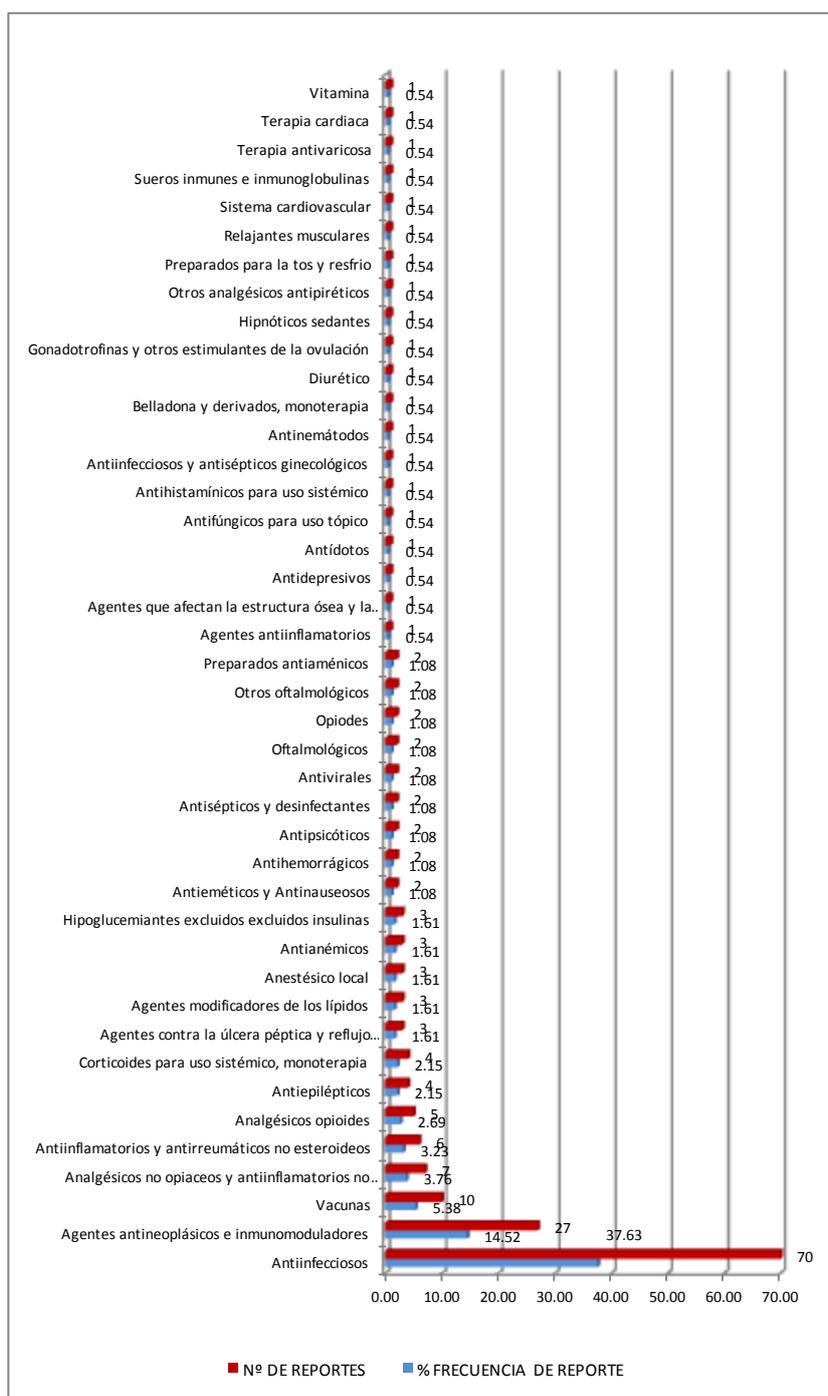


FUENTE: BASE DE DATOS DMID/CRR 2019

Actualmente, se viene promoviendo la participación del sector privado en las actividades de farmacovigilancia y tecnovigilancia a través de asistencias técnicas a cargo del Centro de Referencia Regional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia DIRESA Cusco; recepcionado reportes de sospechas de RAM provenientes de clínicas y oficinas farmacéuticas.

Durante el I Semestre 2019, en el sector público la notificación se realizó por el 100% de los establecimientos de salud del III nivel de Atención, el 50% de los establecimientos de salud del II Nivel de Atención y en el I Nivel de Atención solo el 3.04% reporta al sistema. En el sector privado, el 42.86% de las clínicas con internamiento reportaron RAM y el 31.58% de las Oficinas Farmacéuticas Notificadoras contribuyeron con la vigilancia de seguridad de productos farmacéuticos y dispositivos médicos. Figura 2

Figura 03 Medicamentos asociados a RAM por grupo farmacoterapéutico DIRESA Cusco Ene - Jun 2019

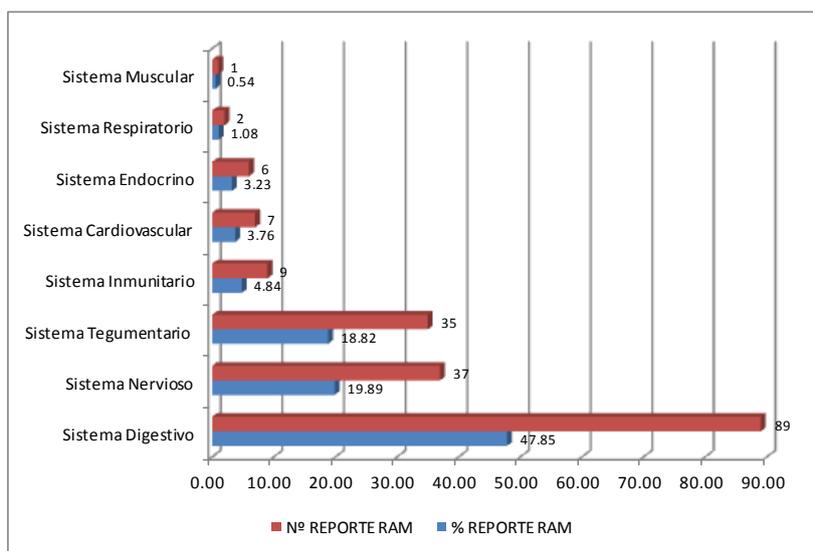


FUENTE: BASE DE DATOS DMID/CRR 2019

Los antiinfecciosos son el grupo farmacoterapéutico con más reporte de sospechas de RAM, con una frecuencia de 37.63% (70 reportes), seguido de los agentes neoplásicos e inmunomoduladores con un 14.52% (27 reportes) y las vacunas 5.38% (10 reportes). (Figura 03)

En el grupo de antiinfecciosos las Cefalosporinas de 3era generación son el grupo más reportado con una frecuencia de 24.39% (17 reportes), seguido de los Derivados del Nitroimidazol (Metronidazol) con un 14.29% (10 reportes) y las Lincosamidas con un frecuencia de 11.43% (08 reportes).

**Figura 04 Notificaciones de sospechas de RAM por sistema afectado. ene - jun 2019**



FUENTE: BASE DE DATOS DMID/CRR 2019

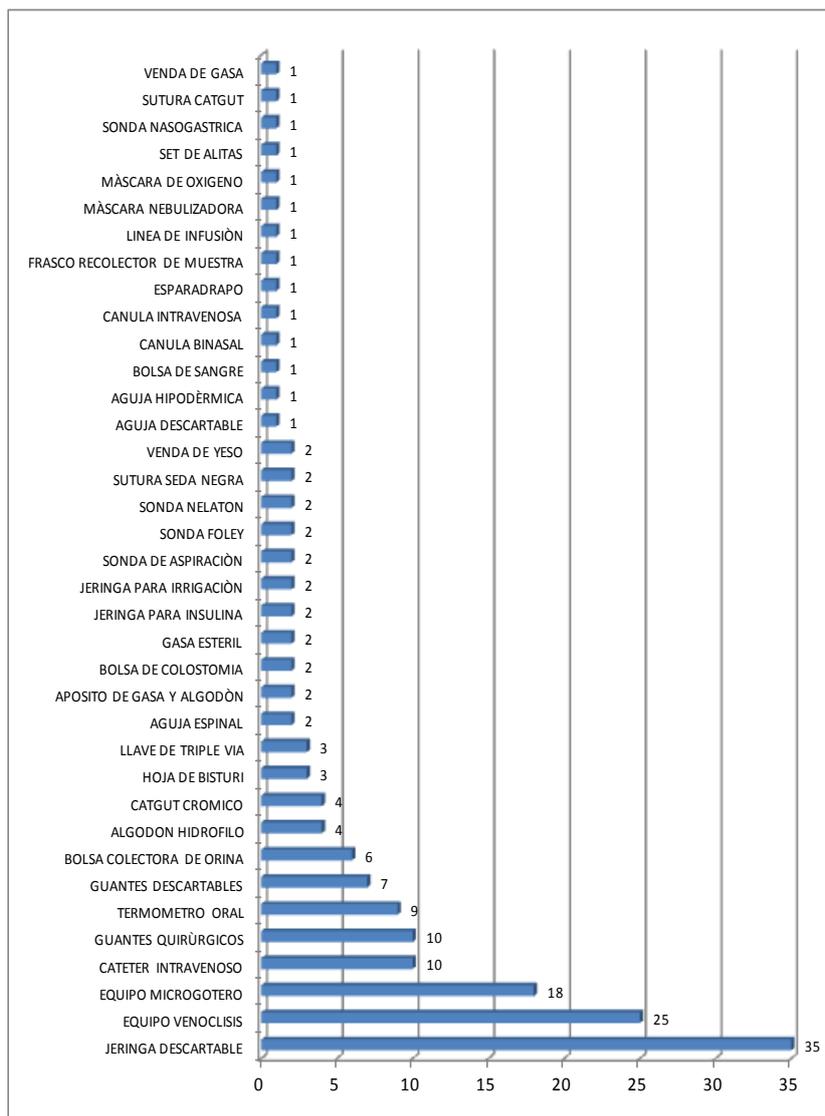
El sistema afectado con mayor número de reportes de RAM fue el Sistema Digestivo con 47.85% (89 reportes), asociados a la presencia de náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal. El segundo sistema con más reportes fue el Sistema Nervioso con 19.89% (37 reportes) asociados a cefaleas, mareos entre otros. Figura 04

La evaluación de causalidad de las notificaciones de sospechas de RAM determinó que 95.16% de las notificaciones de sospechas de RAM (177 notificaciones) fueron declaradas como probables, el 3.23% (06 notificaciones) como definidas, el 1.61% (03 notificaciones) como posibles. Según la categoría de gravedad el 98.92% de las notificaciones de sospechas de RAM (184 notificaciones) fueron clasificadas como moderadas, y un 1.08% (2 notificaciones) como leves.

El Centro de Referencia Regional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia recibió 170 **notificaciones de sospechas de incidentes adversos asociados a dispositivos médicos (IADM)** en el período de enero - junio 2019. Entre los dispositivos médicos con más notificaciones tenemos las jeringas descartables con 20.59% de los reportes (35 notificaciones), equipo de venoclisis 14.71% (25 notificaciones) y equipo micromicrogotero 0.59 (18 notificaciones). (Figura 05)

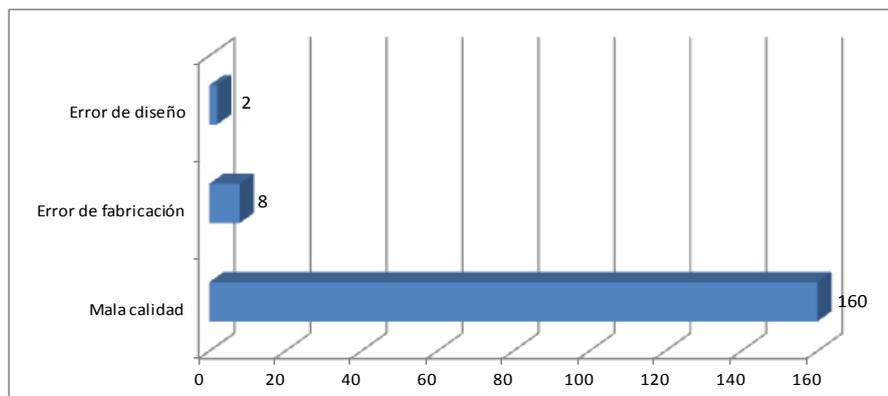
Las causas probables de incidentes adversos asociados a dispositivos médicos se deben principalmente a mala calidad en un 94.12% (160 notificaciones) seguido por error de fabricación 4.71% (8 notificaciones) y error de diseño 1.18% (02 notificaciones). (Figura 06)

Figura 05 Notificaciones de sospechas de IADM. ene - jun 2019



FUENTE: BASE DE DATOS DMID/CRR 2019

Figura 06. Causas probables de IADM. ene - jun 2019



FUENTE: BASE DE DATOS DMID/CRR 2019

## GANCICLOVIR Y ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

*Yuan Almora Pinedo*

*Químico Farmacéutico Hospital Nacional Hipólito Unanue*

### Introducción

El citomegalovirus (CMV) humano es un miembro de la familia de los herpesvirus  $\beta$  con una seroprevalencia de ~60% en los Estados Unidos y Europa Occidental y cerca al 100% en partes de América del Sur, Asia y África. La infección primaria por CMV provoca respuestas inmunes innatas y adaptativas, y puede causar hepatitis y mononucleosis febriles, pero subclínica en muchos individuos sanos. La reactivación puede causar complicaciones potencialmente mortales en huéspedes inmunocomprometidos; siendo la retinitis por CMV la complicación más frecuente (~85%), lo que lleva a la ceguera en muchos pacientes. La retinitis por CMV afecta típicamente a huéspedes inmunocomprometidos, incluidos los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), receptores de trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos y neonatos. Las manifestaciones del tracto gastrointestinal representan aproximadamente el 10% de la enfermedad por CMV en pacientes con SIDA, seguidas de trastornos neurológicos, neumonitis, hepatitis y adrenalitis.<sup>1,2</sup>

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad por CMV en pacientes con VIH/SIDA es un recuento de linfocitos T CD4 <50 células/ $\mu$ L, que no están recibiendo o no han respondido a la terapia antirretroviral; otros factores de riesgo incluyen infecciones oportunistas (OI) previas, un alto nivel de viremia por CMV (la mayoría de las veces se mide por la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) y niveles altos de ARN del VIH (carga viral) en plasma (> 100,000 copias/ml).<sup>3</sup>

### Reporte

Paciente varón de 59 años, natural de Lima, con diagnóstico de VIH desde el 2018 e inicio de tratamiento antirretroviral en ese mismo año, el mismo que lo toma de manera irregular, siendo el último esquema compuesto por abacavir 300 mg, lamivudina 150 mg, y efavirenz 600 mg; con antecedentes de enfermedad renal crónica, y tuberculosis pulmonar cuyo tratamiento lo culminó en el año 2007; acude al servicio de emergencia del Hospital Nacional Hipólito Unanue, por un cuadro de dos semanas caracterizado por deposiciones líquidas, náuseas y vómitos, motivo por el cual es hospitalizado para estudio. Al examen físico, paciente se observa visiblemente deshidratado, afebril, PA: 110/60, FR: 20 x', FC: 80 x'; en el hemograma basal, leucocitos: 4.6 K/uL, neutrófilos: 2930/ $\mu$ L hemoglobina: 7.7 g/dL, plaquetas: 195 x 10<sup>3</sup>/ $\mu$ L, perfil hepático, urea, creatinina y glucosa dentro de los límites normales.

Al paciente se le inicia con cobertura antibiótica, por el diagnóstico de diarrea de etiología infecciosa, inicialmente con cotrimoxazol 800 mg/160 mg c/6 horas, y ceftriaxona 2 g c/24 h, tras 10 días de tratamiento no hay una respuesta apropiada, por lo que se decide investigar otros agentes infecciosos, además, que el paciente referiría disminución de la agudeza visual, y su último recuento de linfocitos T CD4 (un mes previo a la hospitalización) fue 86 células/ $\mu$ L; sospechando infección por citomegalovirus, por ello, como parte del proceso de abordaje, se solicita carga viral para citomegalovirus, el cual da como resultado 282 copias/mL de plasma, y se decide iniciar ganciclovir 250 mg c/12 intravenoso, los valores de hemograma antes del inicio el tratamiento fueron: leucocitos: 3.09 K/ $\mu$ L, neutrófilos: 1650/ $\mu$ L hemoglobina: 9.2 g/dL, plaquetas: 166 x 10<sup>3</sup>/ $\mu$ L, tras una semana de tratamiento, los valores del hemograma se mantienen fluctuantes con tendencia al descenso, el conteo de leucocitos y neutrófilos son los que disminuyen primero, 2.42 K/ $\mu$ L, y 1560/ $\mu$ L respectivamente, por lo que se inicia tratamiento con filgrastim 300 mg subcutáneo 3 veces/semana, al día 12 de ganciclovir (y filgrastim), los leucocitos mejoran: 3.6 K/ $\mu$ L y neutrófilos: 3280/ $\mu$ L, sin embargo, los valores de hemoglobina y plaquetas descienden a 4.4 g/dL, y 64 x 10<sup>3</sup>/ $\mu$ L, respectivamente; por este motivo se instauro tratamiento con eritropoyetina 2000 UI subcutánea 3 veces/semana, incrementando los valores de hemoglobina

parcialmente. Tras culminar 21 días de tratamiento con ganciclovir, se inicia profilaxis con este mismo fármaco a dosis de 250 mg/día, al tercer día de profilaxis, los valores de leucocitos mejoran parcialmente, la hemoglobina se incrementa a 9.8 g/dL, y las plaquetas a  $258 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

### Discusión

Ganciclovir es un análogo de nucleósido con actividad antiviral *in vitro* contra especies del grupo herpes y algunos otros virus ADN. Como tratamiento, ha demostrado ser eficaz contra infecciones por citomegalovirus humanos, por ello es considerado tratamiento de primera línea en el tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos.<sup>3, 4</sup>

La principal toxicidad del ganciclovir es la supresión de la médula ósea, los cambios hematológicos que se observan con mayor frecuencia con ganciclovir son la neutropenia, que se da en aproximadamente el 40% de los pacientes y trombocitopenia en alrededor del 20%, siendo generalmente reversibles al cesar el tratamiento, pero rara vez afecta a eritrocitos (aproximadamente 2%) o monocitos, aunque se han reportado algunos casos de neutropenia irreversible y muerte; los pacientes infectados con VIH/SIDA pueden ser particularmente susceptibles a desarrollar neutropenia durante la terapia con ganciclovir. El tratamiento con ganciclovir debe suspenderse en pacientes cuyo recuento de neutrófilos sea  $<500$  células/ $\mu\text{L}$  o que desarrollen trombocitopenia grave (recuento de plaquetas de  $<25,000/\mu\text{L}$ ), hasta que el recuento de neutrófilos sea  $>750$  células/ $\mu\text{L}$  y el recuento de plaquetas sea  $>50,000/\mu\text{L}$ . La neutropenia inducida por ganciclovir se puede revertir en la mayoría de los pacientes mediante la administración concomitante de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en una dosis relativamente baja.<sup>4-6</sup> La granulocitopenia se desarrolla con mayor frecuencia durante la segunda semana de tratamiento con GCV y es un factor de riesgo para bacteriemia, neumonía bacteriana y aspergilosis pulmonar, aunque hay reportes en que la neutropenia puede presentarse entre la primera y segunda semana de iniciado el tratamiento; y entre los 3 a 7 días de la interrupción del tratamiento, los valores tienden a recuperarse.<sup>6, 7</sup> En el caso de la trombocitopenia, esta suele aparecer entre la primera semana y segunda semana de iniciado el tratamiento con ganciclovir, entre los factores de riesgo para desarrollar trombocitopenia se ha descrito el uso de quimioterapia contra el cáncer, aclaramiento de creatinina  $<20$  ml/min y dosis de ganciclovir superiores a 12 mg/kg/día.<sup>8</sup>

### Conclusión

En este sentido, se puede concluir que para garantizar un uso adecuado y seguro del ganciclovir es importante identificar los factores de riesgo que pueden desencadenar alteraciones hematológicas, entre ellas: citopenias subyacentes, inmunosupresión adquirida, uso concomitante de fármacos mielosupresores y en el caso de trombocitopenia depuración de creatinina  $<20$  ml/min; por ello es importante monitorear el recuento celular a través de hemogramas, los que deberían realizarse dos veces por semana, y pruebas de función renal al menos una vez cada semana.<sup>9</sup>

### Referencias bibliográficas

1. Gianella S, Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: A Dangerous Pas de Deux. *J Infect Dis.* 2016;214 Suppl 2:S67-74.
2. Port AD, Alabi RO, Koenig L, Gupta MP. Cytomegalovirus retinitis in the post-cART era. *Curr Ophthalmol Rep.* 2018;6(2):133-144.
3. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Accessed (28 jun 2019)
4. Faulds D, Heel RC. A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Cytomegalovirus Infections. *Ganciclovir. Drugs.* 1990;39(4):597-638.
5. Groopman JE. Antiretroviral Therapy and Immunomodulators in Patients with AIDS. *Am J Med.* 1991;90(4A):18S.
6. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne Crowe, William Hope, James S. McCarthy, John Mills, Johan W. Mouton DLP. Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs. 2017. 5338 p.
7. *Cytovene [prescribing information]. South San Francisco: Hoffmann-La Roche Inc.; 2017.*
8. Matsumoto K, Shigemitsu A, Ikawa K, Kanazawa N, Fujisaki Y, et al. Risk factors for ganciclovir-induced thrombocytopenia and leukopenia. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(2):235-8.
9. Tice AD, Rehm SJ, Dalovio JR, Bradley JS, Martinelli LP, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *IDSA guidelines. Clin Infect Dis.* 2004;38(12):1651-72.

## STEVENS JOHNSON ASOCIADO A CARBAMAZEPINA

*Q.F Ellen Palacios Gonzales, Q.F J.Valloska Salcedo Guevara  
Químico Farmacéutico Hospital Regional del Cusco/ DIRESA Cusco*

### Introducción

La epilepsia principales enfermedades neurológicas crónicas y no transmisibles, que consiste en una alteración de la función de las neuronas de la corteza cerebral; es el trastorno neurológico más frecuente después de las cefaleas y se calcula que afecta al 0.5-1.5% de la población. Los países desarrollados la incidencia anual es aproximadamente de 500 casos nuevos por año, mientras que la prevalencia es de 5000 casos por año. Los países en vías de desarrollo muestran cifras mucho más elevadas como consecuencia del alto número de lesiones cerebrales perinatales, traumas craneales e infecciones bacterianas y parasitarias, así como la dificultad de acceso a un tratamiento farmacológico efectivo. Los pacientes con epilepsia sufren una morbilidad incrementada que deriva de la yatrogenia de los fármacos y de accidentes durante las crisis.

### Reporte de Caso

Paciente mujer de 31 años, con un peso de 62 kilogramos, diagnosticada hace 15 años de epilepsia por lo cual toma fenitoina 100 mg c/8horas. La paciente refiere que al no tener ya su medicación acude a centro de salud más cercano y en el centro le prescriben carbamazepina 200 mg c/8 horas, iniciando su tratamiento el 02 de abril del 2019 Después de 04 días la paciente presenta prurito por lo cual retorna al centro de salud donde es hospitalizada, asimismo familiar refiere que la paciente presento una cuadro similar aunque no con tanta intensidad hace 8 años. El día 06 de abril el cuadro clínico se exacerba con la aparición de ampollas y esfelaciones por lo que se refiere al hospital Regional de Cusco.

Paciente ingresa por emergencia al hospital con presunto diagnóstico de Steven Jhonson, presenta multiples lesiones ampollosas, con flictemas, esfelaciones en cuello, brazo y piernas, hemodinámicamente estable, evolución estacionaria, adolorida, afebril. Recibe terapia con: Inmunoglobulina humana al 5% 20 ml/hora en bomba de infusión, dexametasona 6 mg EV c/8 horas, ranitidina 50 mg c/8horas horas, tramadol 50 mg EV c/8 horas, ceftazidima 2gr EV c/8 horas, clindamicina 600 mg c/8 horas. Las pruebas de laboratorio solicitadas fueron hemograma, sedimento urinario, urocultivo. Los resultados disponibles al momento del reporte fueron sedimento urinario (45 - 50 leucocitos por campo), Hemograma establece Neutrofilia 81.6%. la paciente es diagnosticada con Necrosis Epidérmica Tóxica por reacción adversa a carbamazepina

### Discusión

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) son reacciones graves aunque poco frecuentes mediadas por células, con extensa necrosis y desprendimiento de la epidermis y complicaciones mucocutáneas en 90% de casos. El SSJ y la NET sólo se diferencian a lo largo de un espectro de gravedad en base al porcentaje de superficie corporal involucrada (<10 % en el SSJ, 10% a 30% en la superposición SSJ/NET, 30% en la NET).La fisiopatología precisa aún no está clara, pero se cree que el daño de la piel resulta de **reacciones citotóxicas mediadas por células y en general fármaco-específicas contra los queratinocitos**

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) es provocada por medicamentos o infecciones respiratorias altas en el 74% a 94% de los casos. Los fármacos potencialmente agresivos pueden ser apuntados en base a los seis parámetros de Alden (algoritmo de causalidad de medicamentos para la necrólisis epidérmica): demora de tiempo desde la administración del fármaco al inicio de la reacción, probabilidad de presencia del fármaco en el cuerpo, exposición previa al mismo fármaco independientemente de la reacción en ese momento, presencia del fármaco más allá de la fase de progresión, notoriedad del fármaco como causa de SSJ/NET, y presencia o ausencia de otras etiologías. Los síntomas de SSJ/NET no son atribuidos claramente a un fármaco en el 20% a 25% de los casos (mayor para los niños).

Estas reacciones adversas asociadas a medicamentos; se presenta dentro de las primeras 8 semanas después del inicio de tratamiento, con un mayor riesgo a mayores dosis y ante su rápida introducción. En

ciertas poblaciones de estudio, existe una asociación genética entre los alelos HLA-B y el SSJ inducido por lamotrigina, fenitoína, carbamazepina y medicamentos fríos.

La terapia a corto plazo con carbamazepina se ha asociado con el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica en un estudio de casos y controles y parece ser un factor de riesgo. Así se notificaron 21 casos con SSJ o NET después de un rango de terapia de 2 a 4 semanas. El riesgo se limita principalmente al inicio de la terapia con carbamazepina.<sup>3</sup>

Las manifestaciones iniciales son comúnmente fiebre y síntomas de gripe (malestar general, mialgias, artralgias, disfagia, fotofobia, prurito/ardor conjuntival). El compromiso de la piel y la mucosa surge de 1 a 3 días después. Las máculas con centros purpúricos dan paso a grandes ampollas, vesículas y bullas. El desprendimiento epidérmico con el signo de las bullas de Nikolsky (desprendimiento de la capa superficial de la piel con una ligera presión de frotamiento) se presenta 3 a 5 días más tarde y deja denudadas grandes áreas de la piel.

Es de destacar que la piel denudada predispone al paciente a sobreinfección bacteriana, en general por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La sepsis es la principal causa de muerte en los casos de SSJ/NET. Las complicaciones oftálmicas también están presentes en hasta un 30% de los niños y adultos sobrevivientes, y ocurren dentro de las 2 a 6 semanas del inicio del fármaco. Estas incluyen conjuntivitis severa con secreción purulenta, edema y eritema de párpados, queratitis supurativa, endoftalmitis, dolor, y fotofobia. Lo más preocupante es la pérdida de visión a largo plazo que se puede producir por inflamación crónica de la córnea.

También pueden observarse patologías pulmonares (neumonía, neumonitis intersticial, síndrome de distrés respiratorio agudo, ventilación mecánica en el 25% de los casos con mayor mortalidad asociada), gastrointestinales (diarrea, melena, ulceraciones del intestino delgado, perforación colónica, intususcepción del intestino delgado, estenosis, constricción, estomatitis), vulvovaginitis, y problemas urológicos (uretritis).

El impacto de la acción del médico de urgencias en el tratamiento del SSJ y la NET se refleja en la detección temprana, la discontinuación del agente causante, el inicio del tratamiento de sostén, la consulta temprana con especialistas (oftalmología, ginecología), y en la derivación temprana a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o unidad de quemados de referencia.

### Conclusiones

- La intervención temprana del SSJ y la NET, a través de detección temprana, la discontinuación del agente causante entre otros, tiene un efecto significativo disminuyendo la mortalidad y mejora el pronóstico.
- Resulta importante una evaluación médica especializada para un inicio o cambio de tratamiento, para prevenir complicaciones posteriores.

### Referencias Bibliográficas

1. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Salud Mental. RM N° 692-2006/MINSA. Guía de Práctica Clínica de Epilepsia
2. Stephen Alerhand, Courtney Casella, and Alex Koyfman [Pediatr Emer Care 2016; 32: 472-478](#)
3. [213] Rzany B, Correlá O, Kelly JP, et al: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet* 1999; 353:2190-2194

## NOTAS IMPORTANTES

### LINAGLIPTINA Y SITAGLIPTINA: RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, comunica que se ha dispuesto una **nueva modificación del inserto y ficha técnica, en los apartados de advertencias y precauciones de empleo de las especialidades farmacéuticas que contienen linagliptina y sitagliptina**, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) indicados junto con la dieta y los ejercicios para reducir los niveles de azúcar en sangre en adultos con diabetes tipo 2.

Esta decisión se basa en la información de seguridad proveniente de la agencia de alta vigilancia sanitaria de los EE.UU. (Food and Drug Administration - FDA)<sup>2</sup> que comunica, que **se ha observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores DPP-4 y la insuficiencia cardiaca** en ensayos de resultados cardiovasculares para otros dos miembros de la clase de inhibidores de DPP-4. Estos ensayos evaluaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Mayor información en el siguiente link:

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Alertas/2018/ALERTA\\_21-18.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Alertas/2018/ALERTA_21-18.pdf)

### INTERFERON BETA: RIESGO DE SINDROME NEFROTICO

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, que se ha dispuesto una **modificación del inserto y ficha técnica en los apartados de advertencias, precauciones y reacciones adversas de las especialidades farmacéuticas que contienen interferón beta** (interferón beta 1a e interferón beta 1b), una citoquina con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora indicada para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recidivante.

Esta decisión se basa en la información de seguridad proveniente de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>2</sup> y la Agencia Reguladora de Australia (Therapeutic Goods Administration-TGA)<sup>3</sup> que comunican la **notificación de casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes durante el tratamiento con interferón beta**. Los acontecimientos se notificaron en diversos momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento.

Mayor información en el siguiente link:

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Alertas/2018/ALERTA\\_13-18.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Alertas/2018/ALERTA_13-18.pdf)

## BOLETIN INFORMATIVO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

Dirección Ejecutiva de Atención Integral de Salud - DIRESA cusco  
Méd. Omar Farfán Ochoa  
Directora de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIRESA cusco  
Q.F Mariela Victoria Calderon Orihuela  
Comité Editorial Centro Regional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia  
Editor Jefe  
Q.F Jessica Valloska Salcedo Guevara  
Coordinador  
Q.F Jessica Valloska Salcedo Guevara  
Revisado por:  
Q.F Mariela Victoria Calderon Orihuela  
Especialista Consultor:  
Dra. Amelia Villar

### CONTACTOS

Correo electrónico  
[farmacovigilancia@diresacusco.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@diresacusco.gob.pe)  
Página web  
[http://www.diresacusco.gob.pe/salud\\_individual/demid/uso\\_racional\\_med/farmacovig.htm](http://www.diresacusco.gob.pe/salud_individual/demid/uso_racional_med/farmacovig.htm)

Teléfono  
084-581560 Anexo 2502  
Dirección  
Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas - DMID/DIRESA Cusco  
Av. de la Cultura S/N Cusco, Perú