



# Reporte de un caso: Erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos asociados al uso de fenitoína, valproato sódico y fenobarbital

VOLUMEN 3, NÚMERO 3

MAYO- JUNIO 2013

**Caja Costarricense de Seguro Social  
Hospital San Juan de Dios  
Servicio de Farmacia- Centro de Información de Medicamentos**

**Reporte de un caso publicado en Am J Health Syst- Pharm- Vol 70 Mar 15 2013**

- *Adaptación del artículo “Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome associated with use of phenytoin, divalproex sodium and phenobarbital” Case Report*
- *Publicado en el American Journal of Health System Pharmacists, Vol 70 Mar 15, 2013*

## Contenido:

Reporte del caso	<b>1</b>
Discusión	<b>2</b>
Alertas Farmacovigilancia	<b>4</b>

Las **reacciones adversas a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (RAMESS)** son catalogadas como reacciones adversas severas, idiosincráticas, y caracterizadas por erupción cutánea acompañada de al menos uno de los siguientes síntomas: fiebre, linfadenopatía, algún órgano interno comprometido o anomalías hematológicas.

La presentación más común es la erupción cutánea generalizada con eritema.

La anomalía hematológica más común es la eosinofilia (conteo absoluto de eosinófilos >1500 células/dL). También se ha observado un

conteo de linfocitos atípicos por debajo o por encima de los límites normales, adicionalmente se ha reportado la trombocitopenia.

Los órganos internos más comprometidos son hígado, riñones, pulmones y corazón.

La frecuencia de RAMESS no se ha definido con exactitud, pero se estima que para los anticonvulsivantes aromáticos es de 1 en 5000 a 10 000 exposiciones. Se calcula que el 10% de las muertes por RAMESS se dan en pacientes con compromiso hepático.

Debido a la cantidad de síntomas asociados al RA-

MESS su diagnóstico es todo un reto.

Se ha identificado una serie de medicamentos que podrían causar RAMESS como es el caso del alopurinol, la sulfasalazina y la dapsona. Sin embargo, es poco común que se reporten casos con anticonvulsivantes aromáticos como la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital.

La etiología del RAMESS aún es desconocida pero algunos de los factores que también la podrían desencadenar son: infecciones virales, predisposición genética, alteración en las vías metabólicas de ciertos medicamentos, entre otros.

## Reporte del caso

Una mujer de 36 años de descendencia afroamericana (altura 152,4 cm y peso 53,1 kg) es atendida en un hospital regional con fiebre (37,9°C) y brote maculopapular con eritema. Tres semanas atrás había sido diagnosticada con un trastorno convulsivo por lo que se le

prescribió fenitoína (dosis desconocida). Antes del diagnóstico la paciente no tenía antecedentes patológicos ni reportes de alergia a medicamentos.

Reporta ser fumadora (medio paquete por día), no consume alcohol u otras sustancias de

abuso.

Indica que el brote cutáneo apareció aproximadamente dos semanas después de iniciar el tratamiento con fenitoína y que por lo tanto se le cambió el tratamiento a valproato sódico 250 mg dos veces al día.



## Reporte de un caso

Después de suspender la fenitoína, el brote cutáneo mejoró considerablemente pero aún persistía algo de prurito. Sin embargo, cinco días después del inicio del valproato de sodio el prurito y el brote empeoraron, hasta llegar a ser igual que el presentado con fenitoína.

Dos días después del empeoramiento de los síntomas, acude al hospital regional donde fue tratada con difenhidramina y metilprednisolona (dosis desconocidas). Durante esa consulta, se le suspende el tratamiento con valproato de sodio y se le indica fenobarbital 30 mg tres veces al día para continuar el tratamiento de las convulsiones.

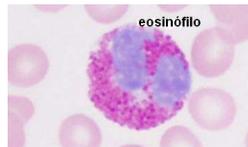
Antes de pensar en una reacción adversa a medicamentos, se piensa en una posible infección debido a que un hemocultivo que se le realizó fue positivo por *Staphylococcus warneri*, por esto se le prescribe ceftriaxona 1 g IV por día. Se repite el hemocultivo que da negativo, pero la paciente persiste febril, por lo que se cambia el tratamiento de ceftriaxona a vancomicina (1 g cada 12 horas IV).

Además, las enzimas hepáticas AST (aspartato transaminasa) y ALT (alanino transaminasa) persisten elevadas desde la admisión al hospital.

El conteo de eosinófilos fue de 8% al momento de ingreso al hospital, la AST 139 U/L, ALT 197 U/L y INR 1,35.

Después de cinco días de internamiento en el hospital regional se traslada a otro centro de mayor complejidad debido a empeoramiento de su condición.

Al ingreso al otro hospital presentó un conteo de eosinófilos del 15% una AST 616 U/L, ALT 524 U/L y un INR 1,7.



Los exámenes por enfermedad hepática de origen viral (Hepatitis A, B y C) y VIH fueron negativos.

Se decide suspender el tratamiento con fenobarbital. Se solicita una inter-consulta a dermatología y se le administra metilprednisolona 40 mg

IV cada ocho horas. También se solicita otra inter-consulta a gastroenterología debido al aumento en las enzimas hepáticas, en la que se descarta colecistitis, pero plantea la sospecha de daño hepático agudo por el uso de fenitoína. Se prescribe acetilcisteína. Se dice que acetilcisteína mejora el sistema hemodinámico y la circulación del tejido en casos de daño hepático no inducido por acetaminofén.

El día 11 de internamiento y después de varios días sin tratamiento anti-convulsivante se le prescribe levetiracetam 500 mg dos veces al día.

Al día 13 se le da egreso hospitalario con referencia para el centro de trasplante de hígado más cercano, debido al daño hepático fulminante.

Al egreso presenta un conteo de eosinófilos indetectable, AST 2344 U/L y ALT en 1485 U/L y su INR en 2,7.



## Discusión

Los signos y síntomas asociados a RAMESS no son evidentes inmediatamente después del inicio del tratamiento, generalmente hay un retardo de dos a ocho semanas antes de que se instauren los síntomas.

Algunos reportes en la literatura indican que este intervalo de tiempo puede ser de inclusive tres meses.

Es probable que en la mayoría de los casos se piense primero en una infección viral debido a la fiebre y la linfadenopatía. La erupción cutánea puede ocurrir días después del inicio de la fiebre, lo que dificultaría aún más el diagnóstico.

Es fundamental que el posible agente causal se suspenda tan pronto

como sea posible. Tan pronto como se suspenda el medicamento, así se tendrá un mejor pronóstico.

Mientras que la erupción cutánea y la fiebre se resuelven casi inmediatamente después de discontinuar el medicamento sospechoso, la resolución completa de los síntomas y la normalización de los valores de

## Discusión

laboratorio puede llevar de semanas a meses. El tiempo medio de recuperación es de 6,4 semanas con un rango de 0,5 a 90 semanas.



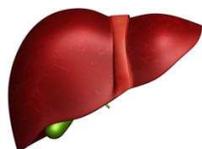
La sensibilidad cruzada entre los anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbamazepina) es de un 80% por lo que se recomienda evitarlos si existe un antecedente de RAMESS por estos medicamentos. También hay reportes en la literatura de sensibilidad cruzada con lamotrigina y ácido valproico.



Se ha reportado un retraso en la aparición de los síntomas de unas 12 a 16 semanas después de la aparición de erupción cutánea en algunos casos concretos.

La etiología de RAMESS es compleja y aún no se conoce bien, se cree que es debida a la deficiencia de una enzima. Los anticonvulsivantes aromáticos se metabolizan por el citocromo P-450 a óxidos areno vía hidroxilasa epóxido. Cuando una persona tiene una deficiencia de la

epóxido hidroxilasa, los óxidos areno se acumulan llegan a niveles tóxicos, resultando en hipersensibilidad inmunológica, hipersensibilidad y daño hepático.



Parientes en primer grado de quién haya sufrido RAMESS deben evitar los medicamentos implicados.

El tratamiento de RAMESS consiste en un diagnóstico rápido, discontinuación del medicamento sospechoso de causar la reacción y tratamiento de soporte.

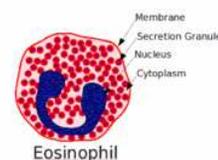
Existen reportes de uso de corticosteroides e inmunoglobulinas IV para el manejo de RAMESS, sin embargo, este uso es controversial.

Debido a que se estima que la mortalidad del RAMESS es de aproximadamente un 10%, es importante que los clínicos estén alerta de los síntomas sugestivos y evitar los cambios de tratamiento con medicamentos que tengan sensibilidad cruzada con el sospechoso de causar la reacción.

El caso que se presenta en este artículo es un ejemplo de la dificultad diagnóstica de una RAMESS, así como el potencial de empeorar el cuadro clínico cuando no se suspende el medicamento sospechoso o cuando se cambia a otros con sensibilidad cruzada.

El daño hepático fulminante o la progresión a insuficiencia hepática

que requieran trasplante son raros. En el caso de esta paciente, el agente causal fue la fenitoína que produjo eritema y erupción cutánea generalizada, así como insuficiencia hepática. Así mismo el uso subsecuente de Valproato y posteriormente de Fenobarbital empeora la erupción cutánea y produce insuficiencia hepática.



Al aplicar el algoritmo de causalidad de Naranjo y Colaboradores se clasificó la reacción en probable.

En conclusión, este caso de RAMESS fue atribuido finalmente solo a la fenitoína, debido a que la fiebre, la erupción cutánea y la linfadenopatía ocurrió dos semanas después del inicio del medicamento. Sin embargo, de acuerdo a la opinión de los autores del artículo, se debería considerar también el efecto del valproato de sodio y del fenobarbital. Este caso es una muestra de la importancia del reconocimiento de los síntomas, la discontinuación pronta del medicamento sospechoso y la importancia de evitar medicamentos relacionados.



## Alertas de Farmacovigilancia Mayo – Junio 2013

A continuación un resumen de las alertas de Farmacovigilancia más importantes emitidas por las agencias reguladoras internacionales FDA y EMA y el Pharmaceutical Newsletter, además una selección de las noticias publicadas por el Instituto Catalán de Farmacología (ICF) durante los meses de mayo y junio del 2013.

**Tolvaptan:** la FDA recomienda que no se debe utilizar por más de 30 días en pacientes con hepatopatía previa, ya que algunos estudios clínicos han demostrado que aumenta el riesgo de toxicidad hepática que amerita suspender el tratamiento.

*Drug Safety Communications, 02-05-2013*

**Zolpidem:** La FDA aprobó cambios de etiquetado que especifican nuevas dosis recomendadas para productos con zolpidem, los cuales son para el insomnio. Estos cambios se aprobaron debido al riesgo de aletargamiento la mañana posterior a tomar dichos medicamentos. También se hace una advertencia a los pacientes que toman el medicamento de liberación prolongada, debido a que no deben conducir o participar en otras actividades que requieren total atención el día posterior a tomar el medicamento, porque el nivel de zolpidem puede seguir siendo lo suficientemente alto al día siguiente como para afectar estas actividades.

*Drug Safety Communications, 06-05-2013*

**Sulfato de magnesio:** La FDA aconseja a los profesionales en salud que no usen inyecciones de sulfato de magnesio durante más de 5 a 7 días para detener partos prematuros en embarazadas. Este uso no está indicado en la etiqueta del medicamento, lo que significa que no es un uso aprobado por la FDA para este fármaco. La inyección de sulfato de magnesio a embarazadas durante más de 5 días puede resultar en un bajo nivel de calcio y problemas en el bebé o feto, entre ellos huesos frágiles (osteopenia) y fracturas de huesos. Se desconoce a partir de qué momento del tratamiento comienza a presentar un riesgo potencial para el bebé. Debido a esto cambia la categoría en embarazo y pasa de ser A a D. El cambio en el etiquetado indica que no se ha aprobado la administración continua de inyecciones de sulfato de magnesio para el tratamiento de parto prematuro y que no se ha probado la seguridad y eficacia de su uso para esta indicación.

*Drug Safety Communications, 14-05-2013*

**AINES:** Según un artículo publicado en The Lancet 2013; 30 mayo, el tratamiento con altas dosis de diclofenaco o AINES COX-2 selectivo, se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular, según un metanálisis. Se evaluaron más de 600 ensayos clínicos que incluyeron más de 300 000 pacientes, comparando AINE o placebo u otro AINE. Los resultados demostraron que dosis altas de todos los coxibs, diclofenaco e ibuprofeno aumentan el riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, ictus o muerte vascular). Aunque hay menos información sobre otros AINE, no hay datos que indiquen que tengan un perfil de toxicidad más favorable que los fármacos más estudiados. También se menciona que para personas con un alto riesgo de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, es preferible evitar los AINE y en su lugar se recomiendan las medidas no farmacológicas, el tratamiento tópico o el uso de AINES en dosis bajas.

*Noticias del Butlletí Groc, 31/05/2013*



**Olanzapina:** la FDA está investigando la muerte de dos pacientes que recibieron una inyección intramuscular de olanzapina. Los pacientes murieron de 3 a 4 días después de recibir una dosis adecuada del medicamento, mucho después del período de 3 horas de seguimiento posterior a la inyección (según la estrategia de evaluación de riesgo de Zyprexa®). Tras su fallecimiento, se descubrió que ambos pacientes tenían un nivel muy alto de olanzapina en la sangre. Una dosis alta de olanzapina puede causar delirio, paro cardiorrespiratorio, arritmias cardíacas y disminución del nivel de consciencia, desde sedación hasta coma. La FDA continúa la investigación y antes de emitir una directriz regulatoria exige el cumplimiento de la "Estrategia de Evaluación del Riesgo" que estableció el fabricante que consiste en recibir la inyección en un centro médico, estar bajo continua supervisión en la institución durante por lo menos 3 horas después de una inyección y estar acompañados cuando vayan del centro médico a la casa.



## Alertas de Farmacovigilancia Mayo – Junio 2013

**Inhibidores de la 5 alfa– reductasa:** los hombres tratados con inhibidores de la 5– alfa reductasa (finasterina o dutasterida) para los síntomas urinarios de la hiperplasia prostática no tienen más riesgo de hiperplasia de próstata de alto grado, según un estudio observacional sueco (BMJ 2013, 18 junio). En el 2011 la FDA alertó de este riesgo y recomendó que antes de prescribirlos para la hiperplasia benigna de próstata se debe descartar alguna neoplasia.

*Noticias del Butlletí Groc, 21/06/2013*

### Lista de medicamentos sometidos a seguimiento adicional en la Unión Europea

El pasado 25 de abril la Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó una lista inicial de los medicamentos sometidos a seguimiento adicional, según la nueva legislación europea. Estos medicamentos incluirán un triángulo negro invertido en sus prospectos, fichas técnicas y materiales promocionales, junto con una breve explicación sobre el significado de este triángulo a partir de setiembre de este año.

El objetivo de este símbolo es promover la notificación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos nuevos o de los que hay datos limitados sobre su seguridad.

Los medicamentos que estarán incluidos en el monitoreo adicional son:

- Los medicamentos nuevos: aquellos comercializados después del 2011.
- Medicamentos biológicos (en especial aquellos de reciente introducción y cuya experiencia es limitada).
- Medicamentos cuya autorización haya sido condicionada en algún momento por la agencia reguladora.

Más información en : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/04/WC500142466.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142466.pdf)



*Toda la bibliografía utilizada en este trabajo está a disposición de los lectores que la soliciten*

### Bibliografía

#### Agencia Europea del Medicamento

[http:// www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/regulation.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/regulation.jsp&mid=)

#### U.S. Food and Drug Administration– Drug Safety Communications

<http://www.fda.gov/>

#### Instituto Catalán de Farmacología: Butlletí Groc

<http://w3.icf.uab.es/notibg/bgcat.php>

#### Pharmaceutical Newsletter

<http://www.who.int/medicines/>

#### Redacción y diseño:

*Dra. Cristina Fernández Barrantes*

*Farmacéutica- Hospital San Juan de Dios*

*Centro de Información de Medicamentos*

#### Correspondencia:

- [farmacovigilanciahsjd@gmail.com](mailto:farmacovigilanciahsjd@gmail.com)
- [cristifdez@gmail.com](mailto:cristifdez@gmail.com)

#### Ediciones anteriores de este boletín en:

- Página del colegio de Farmacéuticos de Costa Rica: <http://www.colfar.com>
- Revista Clínica HSJD-Escuela de Medicina UCR: <http://revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr>

