

# Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia

Información para profesionales de la salud

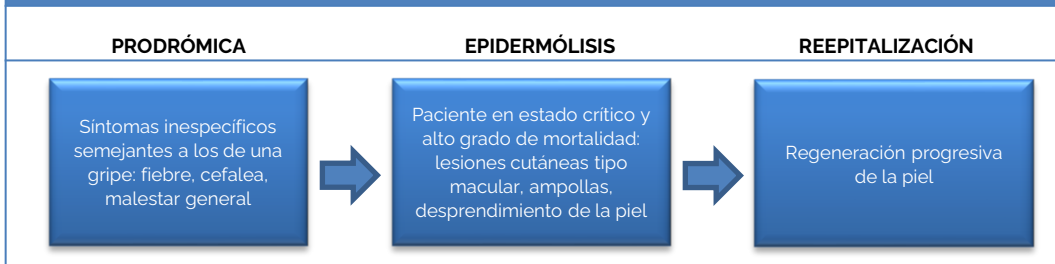
## Reacciones adversas cutáneas: Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica

El **síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)** y la **Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)** son reacciones adversas graves que comprometen severamente la piel y mucosas, además de otros órganos y sistemas. Pertenecen a una misma entidad patológica que **se caracteriza por la necrosis epidérmica generalizada** y se diferencian por el porcentaje de compromiso en la superficie corporal afectada (SSJ < 10 %, NET ≥ 30 % y la sobreposición de SSJ/NET 10 - 30%) (1-3)

La incidencia reportada para ambas entidades es de 1 a 5 casos de SSJ/NET por millón de personas anualmente, sin embargo, estos datos pueden variar en función del área geográfica. Pueden ser desencadenadas por infecciones virales, vacunas y, en el 80 % de los casos, asociadas al uso de medicamentos, entre los más conocidos: **anticonvulsivantes, antibióticos, alopurinol y antiinflamatorios no esteroideos**. (3-5)

La patogenia se resume en la activación de mecanismos apoptóticos que conducen a la muerte celular programada de los queratinocitos, mediada por la vía Fas/FasL, células T CD8+, monocitos y células *Natural Killer*. Además, existe un estímulo en la liberación de citoquinas inflamatorias amplificando el daño epidérmico. (2)

La sintomatología clínica: SSJ y NET pueden iniciar en un rango entre 2 y 28 días después de la exposición al factor desencadenante, en las siguientes fases:



En cuanto al abordaje clínico, **es vital el retiro inmediato del fármaco sospechoso**; para ello, una revisión del historial terapéutico y la aplicación de herramientas de causalidad como el **Algoritmo de Causalidad de Medicamentos para Necrólisis Epidérmica** (ALDEN, *por sus siglas en inglés*), ayudan a determinar el agente farmacológico causal. Asimismo, los cuidados de soporte son de importancia para la recuperación óptima del paciente (6). Si bien el tratamiento terapéutico específico aún no se encuentra establecido sólidamente, se han reportado estudios que muestran cierta efectividad en el uso de etanercept, inmunoglobulina y corticosteroides (7, 8).

Recientemente, el CRI-Essalud recibió una notificación de un caso de NET durante el tratamiento con ácido valproico, el cual, inicialmente, tuvo una categoría de causalidad "probable" para ácido valproico aplicando el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado. Tras la validación de la notificación mediante la revisión exhaustiva de la información clínica y científica disponible, se identificó el uso concomitante de fenitoína y ácido valproico, por lo que se revaloró la causalidad, obteniendo categorías de "condicional" para ácido valproico y "probable" para fenitoína, siendo la temporalidad el principal factor diferencial entre ambos anticonvulsivantes. **Con el fin de corroborar los hallazgos, se utilizó el algoritmo de ALDEN**, obteniendo categorías de "probable" para fenitoína y "muy improbable" para ácido valproico, nuevamente el factor temporal fue el principal contraste (9 horas para ácido valproico y 18 días para fenitoína).

Ante lo descrito, el presente comunicado de seguridad tiene el objetivo de concientizar e informar a los profesionales sobre estas reacciones cutáneas graves, la relación temporal y la importancia de tomar acción inmediata ante cualquier síntoma/signo sospechoso. Asimismo, fomentar el uso de herramientas que puedan complementar los hallazgos clínicos. Esto puede ayudar a la identificación temprana de fármaco, el manejo adecuado del paciente, y la prevención de recurrencias.

Finalmente, recordamos a los profesionales de salud que, ante cualquier problema de seguridad, deben notificarlo al **Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial o al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud** (CRI-EsSalud) a través del link <https://n9.cl/q4hby> con el fin de contribuir a la vigilancia del desempeño de los medicamentos en nuestra población.

N° 14- 2024



### RECOMENDACIONES

Considerar el **monitoreo** de pacientes bajo **tratamiento con medicamentos de alto riesgo** de SSJ y NET como anticonvulsivantes, antibióticos, alopurinol y AINES.

Complementar el **análisis clínico y evaluación de causalidad con herramientas específicas**, como el algoritmo de ALDEN, permitirá una adecuada identificación del fármaco sospechoso y, en consecuencia, un abordaje clínico correcto.

Asegurar un **historial clínico que brinde detalles suficientes sobre la medicación**, como dosis, frecuencia, vía de administración, fecha de administración y retiro, así como precisar las reacciones alérgicas alimentarias o farmacológicas previas. **Esta información facilitará una gestión clínica eficiente ante la aparición de reacciones adversas y su prevención.**



1. Paulmann M, Heuer R, Anneck T, Behr B, Boch K, Boos AM, et al. S3 guideline: Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) - Part 2: Supportive therapy of EN in the acute and post-acute stages. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG. 17 de octubre de 2024.
2. Hoeltzenecker W, Mehra T, Saulite I, Glatz M, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, et al. Toxic epidermal necrolysis. F1000Research. 2016;5:F1000 Faculty Rev-951.
3. Shah H, Parisi R, Mukherjee E, Phillips EJ, Dodiuk-Gad RP. Update on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Diagnosis and Management. Am J Clin Dermatol. 15 de septiembre de 2024.
4. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthy K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. Medicina (Mex). 28 de agosto de 2021;57(9):895.
5. Creamer D, Lumb T, Tibbles CD, Lee HY. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: initial assessment. BMJ. 13 de septiembre de 2024;386:e079986.
6. 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. julio de 2010;88(1):60-8.
7. Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 11 de marzo de 2022;2022(3):CD013130.
8. Houshyar KS, Tapking C, Borrelli MR, Puladi B, Ooms M, Wallner C, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. J Wound Care. 2 de diciembre de 2021;30(12):1012-9.