

Tabla 2 Porcentaje de hospitales que no usan filtros en la administración de nutrición parenteral y que utilizan fosfato inorgánico en la encuesta del año 2009

	Número de hospitales que respondieron a ambas preguntas	Uso de fosfatos inorgánicos (%)	No utilización de filtros en la administración y uso de fosfatos inorgánicos (%)
Adultos	87	65,5	40,0
Pediatría	79	44,3	11,4

añadir el último de ellos, ya que si no se podrían producir precipitados, que no se volverían a disolver al aumentar el volumen.

Bibliografía

- Hanning RM, Mitchell MK, Atkinton SA. In vitro solubility of calcium glycerophosphate versus conventional mineral salts in pediatric parenteral nutrition solutions. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 1989;9:67–72.
- Raupp P, Kries RV, Pfahl HG, Manz F. Glycero-vs Glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *JPEN.* 1991;15:469–73.
- Ronchera CL, Jiménez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr.* 1995;14:373–80.
- Gomis P, Fernandez-Shaw C, Moreno JM. Encuesta sobre protocolos de elaboración de nutrición parenteral pediátrica y revisión de la idoneidad de los componentes. *Farm Hosp.* 2002;26:163–70.
- Esteban Gómez MJ, Vicario Zubizarreta MJ, Lucena Campillo A, Moyano Sierra N, Gomis Muñoz P, De Juana Velasco P. Prescripción y elaboración de nutrición parenteral en los hospitales españoles. *Farm Hosp.* 2006;30:6–11.
- Fernández-Ferreiro A, Izquierdo-García E, Gomis-Muñoz P, Moreno-Villares JM, Valero-Zanuy MA, León-Sanz M. Utilización de micronutrientes en nutrición parenteral en los hospitales españoles. *Nutr Hosp.* 2011;26:566–71.
- Grupo de nutrición SEFH/SENPE. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):81–107.
- Food and Drug Administration. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51:1427–8.

P. Gomis-Muñoz*, E. Izquierdo-García y A. Fernández-Ferreiro

Servicio de Farmacia, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgomis.hdoc@salud.madrid.org (P. Gomis-Muñoz).

doi:10.1016/j.farma.2010.09.009

Necrólisis epidérmica tóxica con desenlace fatal causada por el uso concomitante de carbamazepina, cilostazol y omeprazol: A propósito de un caso

Toxic epidermal necrolysis with fatal ending due to the concurrent use of carbamazepine, cilostazol and omeprazol: a case report

Sr. Director:

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones idiosincrásicas graves, frecuentemente desencadenadas por medicamentos.

Se manifiestan con malestar general y fiebre, seguido de una rápida aparición de máculas eritematosas o purpúricas y placas que pueden ser dolorosas. Se distribuyen inicialmente en cara, tronco y posteriormente alcanzan las extremidades. Las lesiones progresan a necrosis y desprendimiento de la epidermis que genera ampollas flácidas y signo de Nikolsky, con pérdida de amplias zonas epidérmicas que dejan erosiones exudativas. Las mucosas se ven afectadas en el 92 a 100% de los pacientes, normalmente en 2 o más localizaciones (ocular, oral y genital)¹. Son comunes las anomalías hematológicas, como anemia o linfocitopenia. La neutropenia se

observa aproximadamente en un tercio de los pacientes y se asocia con mal pronóstico. La eosinofilia es inusual en la NET, aunque sí tiene una fuerte relación con la ingesta de fármacos².

El SSJ y la NET se distinguen principalmente por la gravedad y el porcentaje de superficie corporal afectado. El SSJ es una presentación menos grave y afecta a menos del 10% de la superficie corporal. Se considera NET cuando afecta a más del 30% de la superficie corporal¹.

Los fármacos que comúnmente pueden desencadenar este síndrome pertenecen a los siguientes grupos terapéuticos: sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas, anticonvulsivantes y salicilatos. Las reacciones adversas que afectan a piel y tejido subcutáneo son poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$), para carbamazepina, cilostazol y omeprazol respectivamente, según ficha técnica³⁻⁵.

Mujer de 78 años, sin alergias conocidas y dislipidemia sin tratamiento. Ceguera por queratinización corneal desde hace 2 años. Cuatro meses previos a su ingreso, inicia tratamiento con carbamazepina 100 mg al día, por temblor de reposo y piernas inquietas, y sulpirida 50 mg cada 24 h. Aproximadamente 2 meses después comienza con lesiones urticariformes muy pruriginosas en tronco, cara y extremidades. Acude a urgencias de un hospital comarcal donde le prescriben cetirizina 10 mg cada 12 h, hidroxizina 25 mg cada 8 h,

deflazacort 30 mg/día y omeprazol 20 mg/día. La reacción dermatológica no fue relacionada con el tratamiento farmacológico ni la ingesta de alimentos. Transcurridas 2 semanas se añade al tratamiento cilostazol 100 mg día por razones desconocidas. Quince días después su médico de cabecera sustituye deflazacort por metilprednisolona 80 mg/día debido al empeoramiento del cuadro, continuando con el tratamiento previo. Tres días después ingresa en un hospital comarcal con diagnóstico de SSJ/NET de 72 h de evolución. Presentaba cuadro febril (39 °C) y descamativo, epidermolisis parcheada en el 60% de la superficie cutánea y lesión urticariforme en el 90%, con signo de Nikolsky positivo. Los datos clínicos y analíticos: presión arterial 120/64 mmHg, frecuencia cardiaca 111 lat./min, saturación de oxígeno 97%, diuresis de 300 ml/día desde hacía 2-3 días; leucopenia (3.300 cél./mm³), neutrófilos (2.200 cél./mm³) y eosinófilos del 2,3%. Se suspende su medicación habitual y 10 h después se decide traslado al hospital de referencia. La paciente se mantuvo febril, con mejoría de la diuresis (80 ± 30 ml/h), leucopenia (2.800 cél./mm³) (normal 4.000-11.000), neutrófilos (1.830 cél./mm³) (normal 1800-7500), linfocitopenia (400 cél./mm³) (normal 1.000-4.000) y eosinófilos del 2,5%. En un cultivo de exudado de herida se encontró flora polimicrobiana, compuesta por distintas especies de Enterobacterias, *Acinetobacter* y *Staphylococcus aureus*. Tras una semana de ingreso hospitalario falleció por parada cardiorrespiratoria secundaria a shock séptico y NET.

Aunque no podemos descartar otras causas, en esta paciente parece posible una interacción de metabolismo entre carbamazepina, cilostazol y omeprazol. El SSJ/NET aparece descrito en ficha técnica de carbamazepina y cilostazol, pero no en la de omeprazol.

El metabolismo de cilostazol se produce, en mayor medida, por el CYP3A4 y de forma secundaria, por el CYP2C19. Si se metaboliza por la vía principal, se genera el metabolito OPC-13015 del cilostazol, que es de 4 a 7 veces más activo que la molécula original, con mayor área bajo la curva (AUC) y concentración máxima.

El omeprazol se metaboliza por el CYP2C19 y actúa como autoinhibidor de esta enzima, incrementando así el metabolismo de cilostazol por su ruta mayoritaria⁶. Además, la carbamazepina es sustrato e inductor del CYP3A4³, por lo que intensificaría el metabolismo de cilostazol por esta vía. Estas interacciones podrían aumentar la exposición de la paciente al metabolito OPC-13015 y explicarían esta reacción adversa.

Por otro lado, al revisar la literatura médica encontramos un caso publicado que sugiere que omeprazol aumenta la vida media y el AUC de carbamazepina disminuyendo su aclaramiento, aunque el mecanismo de esta interacción no queda especificado⁷, por lo que no se puede descartar que la carbamazepina fuera el único desencadenante.

Al aplicar el algoritmo de *Karch Lasagna* modificado para los 3 fármacos, la relación de causalidad fue catalogada como *posible* en los 3 casos tratados individualmente.

Se notifico la reacción adversa al centro regional de farmacovigilancia y se realizó una consulta a la base de datos nacional FEDRA sobre la existencia de casos parecidos notificados previamente. No aparecía registrado ningún caso con estos 3 fármacos, pero sí se notificó un caso de SSJ por administración concomitante de omeprazol y carbamazepina,

donde la causalidad fue atribuida exclusivamente a esta última.

Ante la aparición de reacciones cutáneas leves se debe revisar el tratamiento completo para descartar el efecto adverso medicamentoso y buscar alternativas terapéuticas, ya que nos podríamos encontrar ante los signos tempranos de una reacción dermatológica grave. Además, es primordial el seguimiento de los fármacos de reciente comercialización, como cilostazol, comercializado en octubre de 2008, durante la práctica clínica habitual. Es igualmente importante la conciliación y revisión de los tratamientos, sobre todo de pacientes polimedicados, mediante la coordinación entre los profesionales sanitarios de los distintos niveles asistenciales y la implementación de la historia clínica electrónica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Miguel Ángel Domingo Ruiz. FEA Servicio de Farmacia, Hospital Rafael Méndez, Lorca.

A la Dra. Elvira Navarro Pino. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica D.G. Planificación, Ordenación Sanitaria y Farmacéutica e Investigación, Consejería de Sanidad y Consumo.

Bibliografía

- García Doval I. Necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifiliogr.* 2000;91:541-51.
- Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Am Acad Dermatol.* 1990;23(6 Pt 1): 1039-58.
- Ficha técnica de Tegretol® 200 mg comprimidos. Novartis Farmacéutica; 9 de marzo de 2009.
- Ficha técnica de Ekistol® 100 mg comprimidos. Lacer; octubre de 2008.
- Ficha técnica de Omeprazol Sandoz® 20 mg cápsulas. Sandoz Farmacéutica; noviembre de 2008.
- Suri A, Bramer SL. Effect of omeprazole on the metabolism of cilostazol. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37 Suppl 2: 53-9.
- Dammann HG. Therapy with omeprazole and clarithromycin increases serum carbamazepine levels in patients with h. pylori gastritis (letter). *Dig Dis Sci.* 1996;41:519-21.

I. Concepción Martín*,
M.A. Fernández de Palencia Espinosa,
B. Garrido Corro y A. De La Rubia Nieto

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: imusat@hotmail.com

(I. Concepción Martín).

doi:10.1016/j.farma.2010.09.008