

$\pm 15\%$ con respecto a la C_{\min} medida (valor nominal). La exactitud del modelo predictivo parece por tanto aceptable de acuerdo con las normas de validación de métodos para cuantificación de fármacos en medios biológicos⁷. Estos resultados sugieren que los valores C_{\min} y C_{12h} serían interconvertibles mediante la correspondiente ecuación de regresión lineal entre ambas variables farmacocinéticas (Figura 1A), pudiendo estimarse las concentraciones C_{\min} con un razonable grado de seguridad.

Para distintas especialidades farmacéuticas de liberación sostenida de ácido valproico se ha señalado una disminución variable de las concentraciones séricas del fármaco entre las 12 y 24 horas postdosis (4,5), disminución que para Depakine® Crono es altamente significativa ($p < 0.001$). De acuerdo con el estudio de regresión realizado (Figura 1A), en los pacientes tratados con Depakine® Crono en dosis única se necesitarían concentraciones C_{12h} de ácido valproico del orden de 81-147 $\mu\text{g/mL}$ para obtener concentraciones C_{\min} comprendidas en intervalo terapéutico (50-100 $\mu\text{g/mL}$). Por tanto, para concentraciones C_{12h} menores de 81 $\mu\text{g/mL}$ o mayores de 147 $\mu\text{g/mL}$ deben esperarse concentraciones valle subterapéuticas o supratrapéuticas respectivamente.

El tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos aumenta el aclaramiento aparente del ácido valproico¹, sin que por el momento se haya hecho un estudio sistemático del efecto sobre la relación entre las concentraciones C_{12h} y C_{24h} de ácido valproico en pacientes tratados con Depakine® Crono. Sin embargo, en estos casos de tratamiento en politerapia, el clínico suele optar por hacer la prescripción de formas de liberación sostenida de ácido valproico en dosis múltiple administradas simultáneamente con los otros fármacos antiepilépticos. Se pretende así simplificar las instrucciones al paciente, evitando confusiones y facilitando el cumplimiento terapéutico⁴.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que en pacientes tratados con Depakine® Crono en dosis única podría hacerse una predicción de las concentraciones C_{\min} de ácido valproico en función de las concentraciones C_{12h} de evidente utilidad en la práctica clínica, permitiendo

poner de manifiesto posibles casos presentando concentraciones valle subterapéuticas o supratrapéuticas. Sin embargo, considerando que una prueba de laboratorio para que sea clínicamente útil debe tener una eficiencia diagnóstica mayor del 80%⁸, parece necesaria una evaluación de la eficiencia de este modelo predictivo (proporción relativa de C_{\min} estimadas correctamente como subterapéuticas, terapéuticas o supratrapéuticas) en un mayor número de pacientes.

Bibliografía

1. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapie*. 2010;65:233-40.
2. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1239-76.
3. Dutta S, Reed RC, Cavanaugh JH. Absolute bioavailability and absorption characteristics of divalproex sodium extended release tablets in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:737-42.
4. Reed RC, Dutta S, Cavanaugh JH, Locke C, Granneman GR. Every 12-hour administration of extended release divalproex in patients with epilepsy: Impact on plasma valproic acid concentration: *Epilep Behav*. 2006;8:391-6.
5. Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Berbel A, Manzanera-Secades C, Alvarez-Tejerina J, de la Peña P. ¿Es seguro el tratamiento con una dosis de Depakine® Crono? *Rev Neurol*. 2002;34:1095-6.
6. Elevitch FR editor. College of American Pathologists Conference II (1976): Analytical Goals in Clinical Chemistry. College of American Pathologists, Skokie, 1978.
7. Shah VO, Mida KK, Findlay JWA, Hill HM, Hulse JD, McGilveray IJ, et al. Bioanalytical evaluation: A revisit with a decade of progress. *Pharm Res*. 2000;17:1551-7.
8. Gornall AG. Basic concepts in laboratory investigation. In: Applied Biochemistry of Clinical Disorders (Gornall AG edit), Second Edition. JB Lippincot Company, Philadelphia, 1986: 3-13.

N. Lampón y J. C. Tutor*

Unidad de Monitorización de Fármacos, Laboratorio Central, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Santiago de Compostela.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcarlostutor@redfarma.org (J. C. Tutor)

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 18 de diciembre de 2012.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.168

Necrosis epidérmica tóxica por alopurinol. A propósito de un caso

Toxic epidermal necrolysis.

A repor of a case

Sr. Director:

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) o Síndrome de Lyell son reacciones idiosincrásicas graves, habitualmente desencadenadas

por medicamentos, de baja incidencia pero de alta mortalidad¹⁻³. Se manifiestan con malestar general y fiebre, seguido de una rápida aparición de máculas eritematosas o purpúreas y placas que pueden ser dolorosas. El SSJ es una presentación menos grave y afecta a menos del 10% de la superficie corporal, con una mortalidad del 1-5%, mientras que la NET afecta a más del 30% y tiene una mortalidad del 20-40%.

Los fármacos que habitualmente se han relacionado con SSJ/NET son el alopurinol, sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas y quinolonas, anticonvulsivantes como la carbamazepina, fenitoina y fenobarbital y antiinflamatorios no esteroideos¹⁻⁴. Las infecciones por Myco-

plasma pneumoniae también se han relacionado con el SSJ y NET de causa no farmacológica.

Presentamos el caso de una mujer de 71 años con obesidad mórbida, hipertensión arterial, dislipemia, *diabetes mellitus* tipo II con afectación multisistémica, e insuficiencia renal crónica. En tratamiento crónico con furosemida, doxazosina, bisoprolol, atorvastatina, esomeprazol, manidipino, insulina, paricalcitol, poliestirensulfonato cálcico. Había iniciado 15 días antes tratamiento con alopurinol 300 mg/día por hiperuricemia.

Acude a urgencias por presentar cuadro febril y reacción exantemática pruriginosa de 4 días de evolución. En la analítica se observa: hemoglobina 12,8 g/dl, leucocitos 4.260 cel/mm³, plaquetas 118.000 cel/mm³, glucosa 69 mg/dl, creatinina 4,24 mg/dl, urea 160 mg/dl, procalcitonina 0,5 ng/ml, PCR 7,5 mg/dl. Gasometría arterial: pH 7,42, pO₂ 46 mmHg, pCO₂ 43 mmHg. Progresa a ampollas flácidas en manos, pies y espalda y aftas dolorosas en mucosa bucal, ocular y vaginal. Es diagnosticado de NET, en probable relación con la administración del alopurinol, con signo de Nikolsky positivo y afectación del 29% de la superficie total. Ingresa en la unidad de cuidados intensivos, procediendo a la retirada del fármaco, medidas de aislamiento, curas de lesiones cutáneas, antibioterapia, corticoides, hidratación y control del equilibrio hidroelectrolítico. En 24 horas hubo empeoramiento de la insuficiencia renal, precisando de diálisis. A las 48 horas las lesiones progresan afectando al 60% junto con pancitopenia. Se inician inmunoglobulinas a 1mg/kg/día durante tres días presentando mejoría de las lesiones cutáneas, pero al 5º día empeora la insuficiencia respiratoria precisando ventilación mecánica. El 8º día presentó aumento de los marcadores de sepsis, procalcitonina y PCR y shock refractario con evolución en 24 horas a fracaso multiorgánico y *exitus*.

La hipersensibilidad a fármacos es la principal causa del SSJ y NET, siendo el alopurinol la causa más común documentada en Europa e Israel, sobre todo en aquellos pacientes que reciben dosis superiores a 200 mg/día y presentan insuficiencia renal¹.

Existe una asociación entre determinados antígenos leucocitarios humanos (HLA) y el riesgo de sufrir SSJ/NET. Diferentes estudios muestran la asociación del HLA-B*5801 y el SSJ/NET producido por alopurinol en diferentes poblaciones^{1,2,4}. Somkrua et al realizaron un metanálisis con resultados significativos para la asociación de SSJ/NET por alopurinol y el HLA-B*5801, sin encontrar diferencias entre poblaciones asiáticas y no asiáticas. Aunque según este estudio las posibilidades de desarrollar SSJ/NET estarían incrementadas entre 80-97 veces, concluyen que el mecanismo no está completamente probado y que otros factores como el complejo mayor de histocompatibilidad, los receptores de células T y algunos enzimas metabolizadores (citocromo P450 y enzimas de fase II)⁵.

También se ha encontrado asociación entre el HLA-B*1502 y el SSJ/NET producido por carbamacepinas en poblaciones asiáticas, dónde la prevalencia de éste genotipo es alta^{1,2,4}. La relación entre un determinado genotipo de HLA y la hipersensibilidad a un medicamento es un hecho conocido y ya se ha visto previamente en casos como el del Abacavir y el HLA-B*5701, en el que ya es obligatorio su determinación previa al inicio del tratamiento. De hecho, la FDA ya recomienda el tipaje del HLA-B*1502 previo al inicio de la terapia con carbamacepina en pacientes de origen asiático.

Otra posible causa de la NET por medicamentos es la de origen inmunoalérgico, que se debería a una reacción cruzada del sistema autoinmunitario con el fármaco o alguno de sus metabolitos. Este tipo de reacción es independiente de la dosis administrada, y en el caso del alopurinol esta reacción de hipersensibilidad se debería al oxipurinol, principal metabolito activo⁶. Este tipo de reacción suele ocurrir en pacientes con insuficiencia renal tratados con dosis habituales tras 2-6 semanas desde el inicio del tratamiento, debido en parte a que el aclaramiento del fármaco está disminuido.

El tratamiento consiste en retirada inmediata de fármaco, medidas de soporte como un gran quemado y prevención de la sepsis^{1,3}. En cuanto al tratamiento farmacológico no existe consenso. Se han reportado estudios no concluyentes con corticoides a bajas dosis⁷. La inmunoglobulina humana inespecífica a altas dosis es la única que parece mostrar un beneficio en la mortalidad asociada a NET y es habitualmente la terapia más utilizada. La plasmaféresis también se utiliza frecuentemente, aunque su beneficio tampoco ha sido demostrado^{1,3,6}.

Según datos recogidos en el sistema FEDRA de Farmacovigilancia, desde 1982 hasta 2010 se indentificaron 960 casos de las reacciones dermatológicas de interés, 62 de las cuales resultaron mortales (6,5%). El alopurinol, los antiepilépticos y los antibióticos betalactámicos se asociaron con valores de los riesgos estadísticamente significativos⁸.

La sospecha de reacción adversa por medicamentos fue comunicada al Centro de Farmacovigilancia de referencia mediante el sistema de tarjeta amarilla.

Bibliografía

- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39-50.
- Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2011;38:246-54.
- Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns.* 2010;36:152-63.
- Cheng WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int.* 2010;59:325-32.
- Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2011;12:118-28.

6. Cid L, Novoa E, Padrón B. Necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) secundaria a alopurinol. *Farm Hosp.* 2009;33:229-33.
7. Worwick S, Cotliar J, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Ther.* 2011. pp. 24-2.
8. Sáinz M, Salado I, Ferrándiz-Pulido C, Velasco V, Martín-Arias LH, et al. Reacciones dermatológicas graves producidas por fármacos. Serie de casos del Sistema Español de Farmacovigilancia. Libro resumen X Jornadas de Farmacovigilancia. 2010. p. 133.

Ana Gómez-Lobon^{1*}, Nuria Galán Ramos¹
y Rosa Gastaldo Simeón²

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Manacor.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anagomezlobon@gmail.com (Ana Gómez-Lobon)

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 14 de octubre de 2012.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.143

Comentario al artículo: «Programa de atención farmacéutica en pacientes con enfermedades crónicas»

Comment to the article: «Program of pharmacy care in patients with chronic diseases»

Sr. Director:

Hemos leído con interés el artículo de Gorgas-Torner MQ et al¹, publicado recientemente por esta revista, en el que se lleva a cabo, con metodología de ensayo clínico, un programa de atención farmacéutica integrada en pacientes crónicos con el objetivo último de mejorar la evolución clínica y la calidad de vida de los pacientes y disminuir el consumo de recursos sanitarios.

Los pacientes crónicos constituyen actualmente el 60% de las muertes, el 80% de las consultas de Atención Primaria y conllevan hasta el 70% del gasto sanitario, siendo la asistencia a los mismos el principal reto que afrontan los sistemas sanitarios². De ahí la importancia de publicaciones como ésta.

El diseño de ensayo clínico de este trabajo le da una gran robustez metodológica y le asemeja a artículos de referencia en este campo publicados anteriormente. Ejemplo de ello son los artículos de Murray MD et al 2007³ y 2009⁴. En el primero de ellos se pone de manifiesto como una intervención farmacéutica disminuye el riesgo de eventos adversos así como de errores de medicación en pacientes con enfermedades cardiovasculares, y en el segundo se demuestra como una intervención farmacéutica mejora la adherencia al tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Además, el trabajo de Gorgas-Torner y cols, tiene el valor añadido de implicar tanto a farmacéuticos de hospital, como a farmacéuticos de atención primaria y farmacéuticos comunitarios. Este abordaje integral es el ideal para un colectivo de pacientes en el que el modelo de asistencia actual falla en distintos sentidos: en su orientación al tratamiento de procesos agudos y al tratamiento aislado de las enfermedades, en el conocimiento

limitado de la eficacia y seguridad de los tratamientos en estos pacientes, en la no orientación a la participación activa del paciente en su cuidado, pero sobre todo en la falta de integración y coordinación de los dispositivos asistenciales. Publicaciones anteriores ya incluyen a los farmacéuticos comunitarios en estas prácticas⁵ tal como ocurre también en el modelo de integración asistencial existente en la región escocesa de Lothian que el grupo de Gorgas-Torner tan bien conoce.

Ahora bien, pese a la pertinencia del trabajo así como al diseño y metodología tan apropiados, el estudio presenta unos resultados inferiores a los publicados en la literatura⁶. Se detectaron 50 problemas relacionados con medicamentos en 37 pacientes, de un total de 238 pacientes. Se trata, por tanto, de un programa que detecta pocos problemas y por tanto, pocas oportunidades para la atención farmacéutica. Esto no invalida el trabajo en sí, sino que lo hace quizás más valioso para generar conocimiento sobre cómo abordar esta estratégica orientación para obtener mejores resultados de tan ingente esfuerzo de atención farmacéutica. Es de suma importancia que se publiquen todo tipo de resultados, no siendo ésta una práctica habitual en la literatura científica y presentando por ello el trabajo que se comenta un valor añadido.

Pensamos que estos escasos resultados se deben a dos circunstancias clave en el diseño del trabajo de Gorgas-Torner y cols. La primera de ellas es no haber dirigido la intervención a los pacientes más complejos, los que figuran en la cúspide de la pirámide del modelo de atención a crónicos⁷ y que son los que más oportunidades presentan de intervención farmacéutica. La segunda de ellas es la no estandarización de las intervenciones realizadas (o al menos no descritas en el artículo), ya que la complejidad de los pacientes crónicos asociada a la posible subjetividad de las intervenciones restan validez externa a los resultados.

Respecto a la selección de pacientes, los autores justifican la elección de la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como criterios de inclusión en base a su morbilidad y mortalidad en pacientes mayores de 65 años. Quizás habría sido más apropiado realizar una selección de los pacientes en base a su complejidad, tal y como recomiendan los modelos actuales⁶. En este caso, los pacientes pluripatólogicos hubieran constituido la diana, ya que son, dentro de los pacientes crónicos los que presentan una mayor