

forma farmacéutica que uno busca, y que esté interesado en ello. Las razones son distintas pero llevan al mismo punto: a) no, porque yo (léase laboratorio al que se le pide el favor) no lo fabrico y, por tanto, ¿cómo garantizar que otro laboratorio lo ha fabricado conforme a normas europeas?; b) no, porque, aunque yo lo fabrico, no me interesa participar en una investigación con un promotor externo de la que no puedo garantizar su buena praxis.

En fin, que la normativa, existir, existe, pero nos queda a todos mucho camino por delante. La tercera convocatoria del FIS «no comercial» está en marcha y, con ella, avalancha de consultas y peticiones de fabricación... Cada año es como un tsunami. ¡Para no aburrirnos, compañeros!

doi:10.1016/j.farma.2009.10.008

Bibliografía

1. Laguna-Goya N, Serrano MA, Gómez-Chacón C. Revisión de la legislación sobre la investigación clínica en el Sistema Nacional Salud y los servicios de farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2009;285-91.

B. Gómez Pérez

Agencia de Ensayos Clínicos, Servicio de Farmacia, Hospital Clínico, Barcelona, España

Correo electrónico: bgomez@clinic.ub.es

Toxicodermia generalizada secundaria a la administración de anfotericina B liposomal

Generalised toxicoderma secondary to administering liposomal amphotericin B

Sr. Director:

Las toxicodermias son complicaciones cutaneomucosas secundarias a la administración de fármacos por vía oral, intravenosa, subcutánea o intramuscular. Constituyen un problema clínico muy relevante en la práctica clínica diaria¹ y, aunque estas reacciones son frecuentes, es difícil establecer su incidencia y, en muchas ocasiones, su causalidad. Cuando se producen, debe realizarse un cuadro cronológico donde se recoja toda la historia medicamentosa reciente del enfermo².

Las alteraciones cutáneas producidas por fármacos pueden dividirse en dos grandes grupos: las producidas por mecanismos conocidos como la urticaria, fotosensibilidad o las alteraciones de la pigmentación, y las producidas por mecanismos desconocidos como el eritema multiforme, reacciones liquenoides o las reacciones ampollosas que aquí nos ocupan³.

El principio fundamental para su tratamiento es la retirada de todos los fármacos sospechosos, incluyendo los productos homeopáticos. Generalmente, la sola retirada del agente responsable produce la mejoría y/o curación⁴.

Las indicaciones de utilización de anfotericina B liposomal (Ambisome®) comprenden: micosis sistémicas graves, tratamiento empírico de las micosis en pacientes con neutropenia grave a consecuencia de patologías hematológicas malignas o por el uso de fármacos citotóxicos o inmunosupresores y leishmaniasis visceral en inmunocompetentes e inmunodeprimidos que no hayan respondido a antimonials ni a anfotericina B convencional.

Los efectos adversos más frecuentes asociados a este medicamento son aquellos que afectan al aparato gastroin-

testinal (náuseas y vómitos), al sistema metabólico (hipokalemia) y eventos generales tales como rigidez, escalofríos y fiebre. Entre otros, menos habituales, aunque con una frecuencia del 1-10%, destacan los cutáneos (rash o exantema)⁵.

Descripción del caso

Varón de 72 años que se encuentra a tratamiento con lercanidipino 20 mg, telmisartán/hidroclorotiazida 40/12,5 mg, pravastatina 20 mg, ácido acetil salicílico 300 mg (no lo toma desde hace 5 días) y lorazepam 1 mg.

Ingresa el 12 de marzo de 2009 en el Servicio de Dermatología para proceder a la exéresis de una lesión en el ala nasal izquierda de 30 años de evolución, que sangra con facilidad y sugestiva de carcinoma basocelular que una vez ingresado se confirma.

Durante el ingreso se le realiza una ecografía abdominal donde se diagnostica de manera accidental un aneurisma de aorta abdominal por lo que se traslada al Servicio de Cirugía Vascular y se solicita TAC abdominal urgente que muestra que no hay datos de rotura. Posteriormente, el paciente es sometido a una intervención quirúrgica realizándosele aneurismectomía y bypass aortobifemoral. A continuación, el paciente es ingresado en el Servicio de Reanimación donde permanece sedado durante varios días, con una batería de medicamentos muy variada y propia de un servicio de estas características. En los días sucesivos presenta fiebre, por lo que se le administran distintas pautas antibióticas, empleando: metronidazol (1500 mg/24 h), tobramicina (300 mg/24 h), ciprofloxacino (400 mg/12 h), vancomicina (1 g/24 h) y, por último, únicamente imipenem (1 g/8 h). Ante una nueva sospecha de infección, el paciente es reintervenido el 5 de mayo y se le administra una nueva cobertura antibiótica con piperacilina/tazobactam (4/0,5 g/8 h), clindamicina (600 mg/6 h) y vancomicina (1 g/24 h), aunque pronto se sustituye ésta por tigeciclina (100 mg la primera dosis y luego 50 mg/12 h) por empeoramiento de la función renal. Además, el 11 de mayo, el paciente comenzó tratamiento con drotrecogina alfa (20 mg en perfusión continua durante 96 h). El 12 de mayo se aíslan hongos levaduriformes en orina, por lo que se asocia fluconazol al tratamiento

antibiótico previo y el 16 de mayo se aísla en la orina una *Candida parapsilosis* sensible a anfotericina B y se sustituye el fluconazol por 75 mg de anfotericina B liposomal (Ambisome®) (75 mg/24 h) en 250 ml de suero glucosado al 5% en perfusión intravenosa.

El 20 de mayo el paciente presenta una reacción ampollosa generalizada muy exudativa con un diámetro de ampolla de aproximadamente 10 cm. Al romperse las ampollas hay una pérdida importante de líquido por la piel. Tras realizar una interconsulta al Servicio de Dermatología se decide suspender el Ambisome® y se le aplican fomentos con clorhexidina acuosa, ácido fusídico 2% en crema, parches de bálsamo del Perú y aceite de ricino y pomada epitelizante en los ojos. Se pauta caspofungina (70 mg la primera dosis y luego 50 mg/24 h) en lugar del Ambisome®.

Dos días después, las ampollas van remitiendo y no han aparecido nuevas desde la suspensión de la anfotericina B. Una semana después ya no se ven las ampollas pero todavía se aprecian las marcas en la piel.

Discusión

Se ha realizado una búsqueda en Medline cruzando las palabras clave: drug dermatosis y amphotericin B sin obtener ningún resultado relevante, por lo que podemos afirmar que no hay datos de toxicodermias producidas por anfotericina B publicadas en la bibliografía consultada.

Aunque no se pueda descartar otra causa alternativa, la existencia de una secuencia temporal tras la introducción de Ambisome® y la desaparición de las lesiones tras su retirada hace que éste pudiera ser el responsable de la aparición de las ampollas en nuestro paciente. La prueba definitiva sería realizar una prueba de provocación, es decir, volver a

introducir el fármaco. Sin embargo, por lo general se desaconseja la reintroducción salvo que la medicación sea esencial para la vida del paciente. En este caso, existía la alternativa de la caspofungina.

La relación causal fármaco-reacción adversa aplicando el algoritmo de Karch Lasagna es probable. Esta reacción adversa se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia y considerado como una reacción adversa grave probablemente causada por anfotericina B.

Bibliografía

1. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209:123–9.
2. Barbaud A. Drug match testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. 2005;209:209–16.
3. Del Pozo Losada J, García Silva J, Fonseca C. Fenómenos de recuerdo en dermatología. *Piel*. 2005;20:518–23.
4. García Fernández D, Bel Pla S, García-Patos Briones V. Toxicodermias: pronóstico y tratamiento (II). *JANO*. 2002;62:42–4.
5. Ficha técnica de Ambisome®. Laboratorio Gilead Sciences S. L. Marzo, 2009.

J.C. de Miguel-Bouzas*, L. Herrero-Poch y
G. Piñeiro-Corrales

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcdemiguel@povisa.es
(J.C. de Miguel-Bouzas).

doi:10.1016/j.farma.2009.10.006

Ezetimibe: prudencia ante la incertidumbre

Ezetimibe: Caution in the face of doubt

Sr. Director:

Ezetimibe es un fármaco hipolipemiante que reduce los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y el colesterol total. Se encuentra indicado en España para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar homocigótica, y sitosterolemia homocigótica¹. Hasta la fecha no existe evidencia de su efecto sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular y es interesante que a pesar de no existir datos de eficacia clínica sea uno de los fármacos más prescritos, con unas ventas en Estados Unidos (EE.UU.) en 2007 de 5.000 millones de dólares². En enero de 2008 se publicaron los resultados del ensayo clínico *Ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolaemia enhances atherosclerosis regresion* (ENHANCE)³, donde se muestra que ezetimi-

be no ralentiza la progresión de la aterosclerosis en pacientes con hipercolesterolemia familiar, es decir, el fármaco no funciona todo lo bien que cabría esperar. Dicho ensayo ha ido acompañado de controversia, y aunque los resultados confirman el efecto de ezetimibe en la bajada del colesterol, las limitaciones del estudio dejan sin resolver cuestiones sobre la eficacia. En agosto de 2008 se publicó el estudio *the Simvastatin-Ezetimibe and Aortic Stenosis* (SEAS)⁴ que aportó más inquietud que tranquilidad. La combinación de ezetimibe más simvastatina no mostraba eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con estenosis aórtica y tras un seguimiento de 52,2 meses. En lo relativo a seguridad, su uso se asoció a un incremento de casos de cáncer (9,9% vs. 7,0% en el grupo placebo, $p = 0,03$). Ello motivó que se evaluara su seguridad de forma más detallada, juntando estos datos con los de incidencia de cáncer de dos ensayos clínicos en curso^{5,6}. La conclusión tras el análisis de los datos de seguridad de ezetimibe en más de 20.000 pacientes es que la mayor incidencia de casos de cáncer parece ser casual⁷.

Quizá estos hechos han motivado que en EE.UU. se haya producido una disminución de las ventas de un 23%⁸, al