

Síndrome de Stevens-Johnson y hepatitis tóxica por esomeprazol

Stevens-Johnson syndrome and toxic hepatitis due to esomeprazole

Sr. Director:

Esomeprazol es el enantiomero-S de omeprazol comercializado en España desde noviembre del 2000. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal que actúa reduciendo la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción selectivo. Esomeprazol está indicado en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, en la úlcera péptica inducida por antiinflamatorios no esteroideos, en infección por *Helicobacter pylori* en combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado y en el tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison.

Las reacciones adversas que afectan a la piel y tejido subcutáneo son poco frecuentes, raras o muy raras para esomeprazol, y en la ficha técnica se indica que el síndrome de Stevens-Johnson es una reacción adversa muy rara, descrita en menos del 0,01% de los pacientes. Los trastornos hepatobiliares tampoco son comunes, y la hepatitis es una reacción adversa clasificada como rara, es decir, descrita entre el 0,01 y el 0,1% de los pacientes.

Describimos el caso de un paciente con dispepsia tratada con esomeprazol que presentó un síndrome de Stevens-Johnson y hepatitis tóxica.

Caso clínico

Mujer de 66 años, que no refiere alergias medicamentosas conocidas, intervenida de quiste hidatídico hepático en 1985. Diagnosticada de dispepsia desde febrero de 2004 en tratamiento con pantoprazol hasta febrero de 2007, que se suspendió por falta de efectividad.

El 21 de febrero de 2007 inició tratamiento con esomeprazol (40 mg/24 h). Desde el comienzo la paciente refería molestias como inflamación de cara y dedos de las manos. El 2 de marzo de 2007 acudió a urgencias por empeoramiento de síntomas acompañados de fiebre, diarrea, prurito y erupciones cutáneas. Se dio de alta tras remisión de síntomas.

Vuelve a urgencias por el mismo motivo el 7 de marzo de 2007, se retiró el esomeprazol de su tratamiento y fue ingresada por el servicio de medicina interna con diagnóstico de hepatitis tóxica aguda y síndrome de Stevens-Johnson.

Al ingreso presentó lesiones en mucosas (conjuntiva, paladar duro y genitales). Se realizó biopsia de mucosa bucal para descartar úlcera herpética, y se confirmó que no se trataba de infección viral. La paciente se mantuvo febril y con las complicaciones siguientes: lesión en conjuntiva, bacteriemia por flebitis en antebrazo por *Staphylococcus aureus* y trombosis. De forma progresiva desarrolló hipotensión arterial y taquicardia. Se realizó tomografía computarizada abdominal que mostró hematoma retroperitoneal con sangrado activo. Ante la situación crítica, la paciente ingreso en unidad de cuidados intensivos. Tras 24 h de estabilización presentó bruscamente shock, sudoración profusa, mala perfusión periférica y bradicardia extrema. Continuó con las lesiones cutáneas y en mucosas con coloración violácea de la piel. Progresivamente presentó neumonía, shock séptico, disfunción renal, síndrome de distrés respiratorio y fallo hepático. El 8 de junio de 2007 falleció por fracaso respiratorio agudo e hipoxemia refractaria.

Se notificó la reacción adversa a medicamentos (RAM) al centro regional de farmacovigilancia. Tras aplicar el algoritmo de Karch-Lasagna modificado, tanto la relación de causalidad del esomeprazol con la hepatitis tóxica como con el síndrome de Stevens-Johnson se clasificó como *posible*.

Discusión

El síndrome de Stevens-Johnson es una erupción mucocutánea ampollosa grave que afecta a zonas mucosas. Su mecanismo es similar al del eritema multiforme y se atribuye a respuestas inmunes citotóxicas dirigidas contra queratinocitos que expresan antígenos extraños infecciosos o farmacológicos. Suele aparecer dentro del primer mes siguiente a la iniciación del tratamiento farmacológico.

Los hallazgos cutáneos más frecuentes en el síndrome de Stevens-Johnson son:

- Erupción aguda formada por pápulas eritematosas, vesículas de color pardusco, púrpura y lesiones en diana.
- Hipersensibilidad dolorosa y ardor en la piel.
- Aparición de ampollas y erosiones en las mucosas.
- Costras hemorrágicas gruesas en los labios.
- Conjuntivitis y ulceración corneal y uveítis.
- Distribución de las lesiones preferentemente central en la cara y en el tronco.

También se encuentran hallazgos extracutáneos. Durante la fase temprana, el 10-30% de los pacientes desarrolla fiebre alta. Pueden verse afectados los siguientes sistemas en su forma más grave: respiratorio, gastrointestinal, nervioso central y renal. Además, debido al desprendimiento generalizado de la epidermis, aumentan los requerimientos de líquidos y nutrientes, y hay riesgo de sepsis.

En caso de enfermedad limitada y atención de soporte adecuada, la mortalidad es inferior al 1%.

El tratamiento de este síndrome consiste en controlar el dolor, identificar y tratar las fuentes de infección, suspender los fármacos sospechosos, cubrir las necesidades de lí-

quidos y nutrientes, cuidar meticulosamente las heridas locales y detener la progresión hacia la necrólisis epidérmica tóxica. El uso de corticoides es controvertido ya que, por un lado, pueden detener la progresión de la enfermedad pero, por otro, podrían aumentar el riesgo de infección.

El mecanismo hepatotóxico de los fármacos, que puede dar lugar a una hepatitis tóxica puede ser directo o idiosincrásico. El directo es más frecuente, con un período de latencia corto, dependiente de la dosis, predecible y reproducible. El idiosincrásico, como sería el ejemplo del esomeprazol, suele ser menos frecuente, con períodos de latencia más largos, mayor velocidad de afectación hepática, independiente de la dosis y no predecible ni reproducible. La hepatotoxicidad representa el 6% de las reacciones adversas y el 12% de las muertes por medicamentos.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica, no se ha encontrado ningún caso clínico publicado similar al nuestro. Se realizó una consulta al Sistema Español de Farmacovigilancia donde no se encontró ningún caso notificado de síndrome de Stevens-Johnson para esomeprazol, pero sí 2 casos de hepatitis y 1 de elevación de las transaminasas, en los que se consideró esomeprazol como principal sospechoso.

En el Sistema de Farmacovigilancia del Reino Unido, cuyas notificaciones están disponibles a los profesionales sanitarios en internet, se ha registrado un solo caso de síndrome de Stevens-Johnson tras comercialización.

El caso que se describe es el único caso notificado en la base de datos nacional FEDRA de síndrome de Stevens-Johnson por esomeprazol, aunque aparezca descrita como RAM identificada mediante farmacovigilancia después de su comercialización en ficha técnica.

Podemos concluir que el tratamiento con esomeprazol puede dar lugar a RAM graves, como síndrome de Stevens-Johnson y hepatitis tóxica, por lo que en la práctica clínica este fármaco debería estar asociado a un mayor control de seguridad farmacológica.

Bibliografía general

- Capitain O, Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S. Hépatite cytolytique due à l'ésoméprazole au cours d'une chimiothérapie anticancéreuse. *Presse Med.* 2005;34:1235-6.
- Crosi A, Borges González S, Estévez Carrizo F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Uruguay.* 2004;20:172-7.
- Ficha técnica de Nexium®. AstraZeneca Farmacéutica Spain. 10 de marzo de 2005.
- Habif TP. Enfermedades de la piel. Diagnóstico y tratamiento. 2.^a ed. España: Elsevier/Mosby; 2006.
- Severino G, Chillotti C, De Lisa R, Del Zompo M, Ardaur R. Adverse reactions during imatinib and lansoprazole treatment in gastrointestinal stromal tumors. *Ann Pharmacother.* 2005;39:162-4.

V. Domínguez-Leñero, M. Barrera-Ledesma,
M. Romero-Alonso y M.T. Garrido Martínez
*Servicio de Farmacia Hospitalaria,
Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España*
Correo electrónico: vanedole80@hotmail.com
(V. Domínguez Leñero).