Universidad de Alcalá

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

Reacciones cutáneas graves asociadas a medicamentos: Análisis del registro PIELenRed.

Autora: Diana Posa Podean

Tutor: Francisco José de Abajo Iglesias

Curso: 2015/2016

AUTORIZACIÓN E INFORME PARA LA DEFENSA PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

D/Dª FRANCISCO JOSE DE ABAJO IGLESIAS.
Profesor /a del Departamento de CC. BIOMEDICAS.
como tutor/a del Trabajo de Fin de Grado en Farmacia de
D/Dª DIANA POSA PODEAN

Titulado: REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES ASOCIADAS A MEDICAMENTOS: ANÁLISIS DEL REGISTRO PIELen Red.

INFORMA: Que ha sido realizado y redactado por la mencionada alumna bajo mi dirección y con esta fecha autorizo a su presentación y defensa pública.

Alcalá de Henares 5 de JUNIO de 20 16

Fdo.:

ÍNDICE

RESUMEN 2

PALABRAS CLAVE 2

ABSTRACT 3

KEY WORDS 3

1. INTRODUCCIÓN 4

   1.1. Manifestaciones clínicas 4

   1.2. Patogenia 5

   1.3. Identificación del fármaco causante 8

   1.4. Pronóstico 9

   1.5. Manejo terapéutico 9

2. OBJETIVOS 10

3. PACIENTES Y MÉTODOS 10

   3.1. Descripción del registro PIELenRed 10

   3.2. Descripción de los algoritmos 12

4. RESULTADOS 16

5. DISCUSIÓN 20

6. CONCLUSIONES 23

AGRADECIMIENTOS 24

BIBLIOGRAFÍA 24

ANEXOS 27

RESUMEN

Las reacciones cutáneas graves (RCG) asociadas a medicamentos son enfermedades muy raras que se encuentran asociadas a una elevada morbilidad y mortalidad. El objetivo de este trabajo es describir los casos del registro PIELenRed que reúne los casos atendidos en los hospitales de la Comunidad de Madrid en los últimos once años e identificar los medicamentos sospechosos evaluando la relación de causalidad para cada uno de ellos mediante la aplicación de dos algoritmos de causalidad: el Algoritmo específico de necrosis epidérmica (ALDEN) y el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Se incluyeron en el estudio 77 pacientes y se analizaron 324 fármacos sospechosos, de los cuales un 15%(ALDEN) y 9%(SEFV) obtuvieron una relación de causalidad elevada. Con respecto al número de pacientes que obtuvieron un fármaco con una categoría de “Muy probable” o “Probable” fue de 45/77 para el ALDEN y de 28/77 para el SEFV. Los principales grupos terapéuticos asociados a las RCG en este estudio fueron: antiepilépticos, antibióticos y analgésicos. Para el estudio de estas enfermedades es necesario un trabajo colaborativo, multidisciplinar y multinacional con el objetivo de identificar los fármacos causantes y recomendar el “NO USO” en pacientes susceptibles como medida de prevención secundaria.

PALABRAS CLAVE

Reacciones cutáneas graves (RCG), medicamentos, causalidad, algoritmo específico de necrosis epidérmica (ALDEN), Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).

ABSTRACT

The severe cutaneous adverse reactions (SCAR) to drugs are rare diseases which are associated with significant morbidity and mortality. The aim of this study is to describe the cases of the PIELenRed registry detected in the Community of Madrid since the last eleven years and identify the suspect drugs for the assessment of causality by the application of two algorithms: Algorithm of drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN) and the algorithm of the Spanish System of Pharmacovigilance (SEFV). We included 77 patients and analyzed 324 drugs which in 15%(ALDEN) and 9%(SEFV) showed a high causality score. Forty five out of 77 patients had one drug assessed as “Very probable” or “Probable” according to ALDEN and 28 according to the SEFV algorithm. The main therapeutic groups associated with SCAR in this study were: antiepileptics, antibiotics and analgesics. The study of these diseases requires a collaborative, multidisciplinary and multinational research for the assessment of drug causality and to recommend not to use the suspect drugs as a secondary prevention measure.

KEY WORDS

Severe cutaneous adverse reactions (SCAR), drugs, causality, algorithm of drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN), Spanish Pharmacovigilance System (SEFV).

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones cutáneas graves (RCG) asociadas a medicamentos son un conjunto de enfermedades que se manifiestan como reacciones de necrosis epidérmica en respuesta a determinados fármacos. Entre estas enfermedades se encuentran la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), el síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). La baja incidencia poblacional de estas enfermedades hace que se consideren enfermedades muy raras, entre 1 y 3 casos por millón de habitantes por año para el SSJ/NET, pero debido a su elevada mortalidad y morbilidad tienen un gran impacto en la salud pública e individual, habiendo sido la causa de la retirada del mercado de diversos medicamentos (tetrazepam, fenclofenac, isoxicam, clormezanona, valdecoxib) o de la aplicación de medidas reguladoras (piroxicam, ranelato de estroncio, moxifloxacino, etravirina, lamotrigina, abacavir, nevirapina). La baja frecuencia de las RCG explica, además, la dificultad de su estudio y hace necesaria una colaboración multicéntrica[1].

1.1. Manifestaciones clínicas

El SSJ y la NET se consideran hoy día como variantes de gravedad de una misma enfermedad. Se manifiestan inicialmente como un exantema con máculas eritemato-purpúricas que progresivamente va derivando en ampollas, desprendimiento de piel y afectación de las mucosas (*Figuras 1 a 4)*. La diferencia entre estas dos reacciones se basa en el grado de desprendimiento cutáneo o BSA (Body Surface Area)[2]. Para el SSJ el BSA es menor del 10%, para el síndrome de solapamiento SSJ/NET se encuentra entre el 10 y el 30% y para la NET la afectación es mayor del 30%[3]. Esta última es la más grave, teniendo que ser tratada como si se tratara de un gran quemado (*Figura 2*), con un riesgo de muerte elevado debido a una afectación sistémica, riesgo de sepsis o alteraciones electrolíticas. La PEAG se presenta como una toxicodermia caracterizada por un exantema pustuloso diseminado[4]. Y, por

último, el DRESS cursa además con importante eosinofilia y afectación de varios órganos[1].

Figura 1: Extensión de ampollas de la NET. Fotografía procedente del registro PIELenRed.

Figura 2: Desprendimiento cutáneo. Fotografía procedente del registro PIELenRed.

Figura 3: Afectación mucosa bucal. Fotografía procedente del registro PIELenRed.

***Figura 4*:** Afectación mucosa ocular. Fotografía procedente del registro PIELenRed.

1.2. Patogenia

Estas reacciones forman parte de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV o reacciones de hipersensibilidad no inmediata mediada por linfocitos T. Se denominan así ya que, para que ocurra la reacción, es necesaria la sensibilización previa y la existencia de una memoria inmunológica. Estas reacciones se han clasificado en cuatro subgrupos en función del mecanismo inmunológico por el cual se produce la reacción: tipo IVa, tipo IVb (DRESS),

tipo IVc (SSJ/NET), tipo IVd (PEAG). Estos mecanismos inmunológicos difieren en el patrón de citoquinas y la participación de otras poblaciones celulares y son los responsables de la muerte de las células epidérmicas. En concreto el DRESS se desarrolla con un patrón de citoquinas Th2 y la participación de eosinófilos. Por otro lado, SSJ/NET se caracteriza por un predominio de linfocitos citotóxicos y la PEAG por una sobreproducción de IL-8 y neutrofilia[1].

A través de técnicas inmunohistoquímicas se ha descrito un predominio de linfocitos CD4+ en la dermis y un predominio de linfocitos CD8+ o linfocitos T citotóxicos en la epidermis. En el SSJ/NET, la lesión cutánea es producida concretamente por una necrosis aguda de los queratinocitos que se encuentran en la epidermis, como puede observarse en el análisis histológico de una muestra de piel en la *Figura 5*. Esto da lugar a un proceso apoptótico extenso como resultado de una reacción mediada por linfocitos T citotóxicos y que se encuentra exacerbada por la liberación de citoquinas proinflamatorias, como el TNF-α, y perforinas[2].

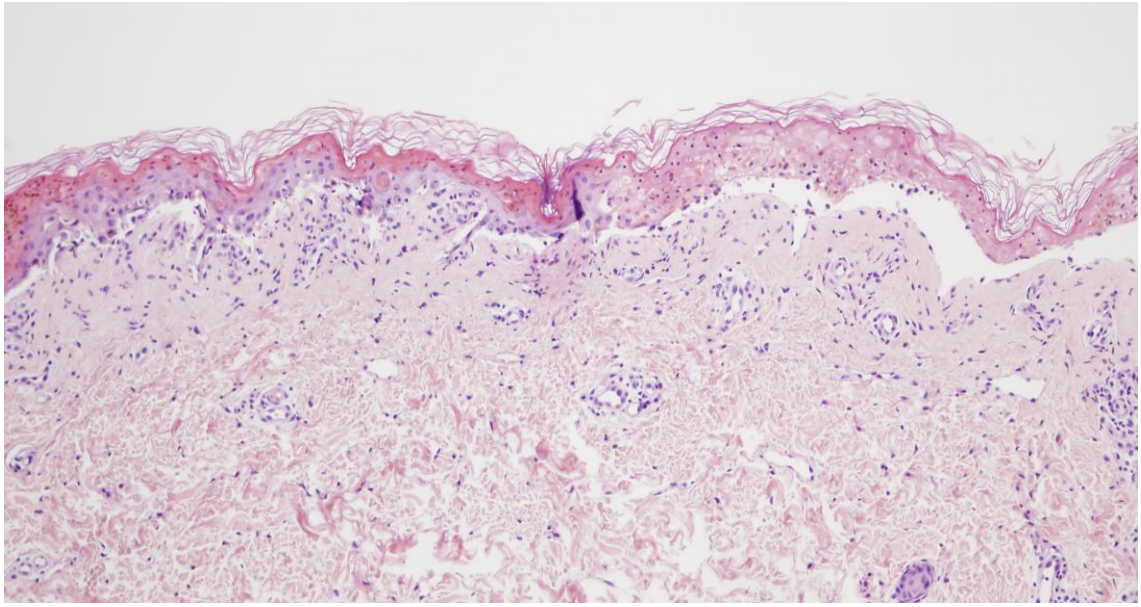


***Figura* 5**: Biopsia de piel de un paciente con NET procedente del registro PIELenRed. Las secciones histológicas muestran despegamiento dermo-epidérmico masivo con formación de ampollas subepidérmicas y necrosis queratinocítica.

La fase de sensibilización comienza cuando el fármaco ingresa por primera vez en el organismo del paciente y es procesado y presentado a los linfocitos T junto con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en una célula presentadora de antígeno (APC). Esto produce la diferenciación de las células T hacia células Th1 que son las responsables de la liberación de citoquinas proinflamatorias y el desarrollo de la reacción de hipersensibilidad[5]. El antígeno (Ag) se elimina a medida que trascurre la respuesta inmune, sin embargo quedan en el organismo células T memoria-específicas que son capaces de reconocer a su Ag en una posible reexposición. En el caso de que exista una readministración al fármaco la reacción inmunológica se desencadenaría de manera más rápida y se produciría una inflamación caracterizada por una gran infiltración de células mononucleares, con predominio de induración sobre el edema[6].

Existen tres modelos por los cuales se ha intentado explicar cómo una pequeña molécula puede producir la activación de las células T, y en consecuencia, inducir la apoptosis de los queratinocitos. Los tres modelos son: el modelo de hapteno/prohapteno, el modelo de la interacción farmacológica p-i y el modelo de alteración de proteínas. En el modelo de hapteno/prohapteno el fármaco se une de manera covalente a proteínas endógenas y se somete a un proceso intracelular que produce la modificación del péptido. Entonces, cuando son presentados a la CMH son reconocidos como extraños por las células T y se inicia la respuesta inmunológica[7,8]. En el modelo de la interacción farmacológica p-i se produce la unión directa del fármaco a cualquiera de las moléculas CMH o a los receptores de células T (TCR) formando un complejo peptídico independiente. Este complejo sería el responsable de desencadenar la respuesta de las células T citotóxicas en ausencia de un procesamiento de péptidos intracelulares[9]. Y, por último, en el modelo de alteración de proteínas el fármaco responsable ocupa una posición en el sitio de unión a la molécula CMH, cambiando de este modo la química de la hendidura de unión y la especificidad del péptido[7]. Otros estudios recientes vinculan la granulisina con la reacción de NET y sugieren que puede ser el mediador central de la muerte de los queratinocitos[10].

Los marcadores de susceptibilidad sirven para identificar a los individuos que tienen mayor probabilidad a desarrollar este tipo de reacciones adversas en respuesta a determinados fármacos, entre ellos se han identificado a las moléculas del CMH. Existe un elevado polimorfismo de los *loci* del CMH que se traduce en numerosas mutaciones de los alelos de HLA. Las variaciones genéticas relacionadas con la aparición de SSJ/NET se encuentran con frecuencia en el gen HLA-B. Por ejemplo, se ha descrito una fuerte asociación entre la aparición de esta reacción en pacientes chinos de la etnia Han a los que se les administró carbamazepina y eran portadores del haplotipo HLA-B*1502 (OR= 58,1). También se han descrito asociaciones relevantes para carbamazepina con el HLA-B*5801 en población europea y para DRESS con el HLA-B*3101 en ambas poblaciones (OR=57,6 en población europea; OR=23,1 en población china)[1].

1.3. Identificación del fármaco causante

Los criterios para realizar un diagnóstico adecuado de las RCG se basan en las características clínicas del paciente, hallazgos de laboratorio y la asociación entre la administración del fármaco que ocasiona la reacción y el inicio de ésta. La dificultad de establecer la relación de causalidad en la mayoría de casos surge por la existencia de varios medicamentos involucrados[11]. En primer lugar, es importante la realización de una historia clínica completa así como de los fármacos a los que haya estado expuesto el paciente. En segundo lugar, la realización y aplicación de un algoritmo específico que ha sido creado, en concreto para el SSJ/NET, para poder realizar una estimación de la causalidad de la reacción, proporcionando, a través de una serie de criterios, una puntuación que refleja la probabilidad de un fármaco a desencadenar la RCG. Estas pruebas se complementan con el Test de Transformación Linfocitaria (TTL), que ha demostrado ser una técnica útil para la identificación de los fármacos implicados en la reacción[12] pero requiere de un laboratorio especializado que la mayoría de hospitales no disponen. Se trata de una prueba *in vitro* que consiste en enfrentar células previamente aisladas de la sangre venosa del paciente con los fármacos sospechosos durante periodos

prolongados de tiempo[13]. Esta prueba puede revelar una sensibilización de los linfocitos T citotóxicos por una respuesta proliferativa de las células mononucleares de la sangre periférica del paciente a la inoculación de un determinado fármaco[14]. Además, existen otras pruebas cutáneas y epicutáneas que se utilizan en la identificación del fármaco causante.

1.4. Pronóstico

La mortalidad de estas enfermedades es muy elevada, en concreto del 30% en promedio para la NET. Para evaluar el pronóstico de la enfermedad se ha elaborado un sistema de puntuación específico para NET que se basa en una serie de parámetros que definen la probabilidad de mortalidad del paciente, este sistema se denomina SCORTEN (*TEN-specific severity-of-illness score*). Se trata de una escala comprendida entre 0 y 7 donde la puntuación mayor o igual a 5 tiene asociada una probabilidad de mortalidad del 90%. Las variables a las que se le atribuye puntuación son: niveles de urea en suero superiores a 60 mg/dl, niveles de glucosa en suero superiores a 252 mg/dl, niveles de bicarbonato en suero inferiores a 20 mmol/l, frecuencia cardiaca mayor a 120 lpm, edad superior a 40 años, existencia de neoplasias y afectación cutánea mayor del 10%. Esta puntuación es útil para comparar grupos de pacientes como índice pronóstico de la enfermedad[15].

1.5. Manejo terapéutico

Las RCG inducidas por medicamentos son enfermedades extremadamente graves, por lo que su manejo se centra principalmente en la suspensión inmediata de los fármacos sospechosos. Se deben instaurar además medidas de soporte y tratamiento farmacológico. Las medidas de soporte derivan de la gravedad de la reacción, en el caso de SSJ/NET es necesario el traslado a Unidades de Grandes Quemados, e incluye el mantenimiento de la temperatura corporal, del equilibrio electrolítico, nutrición enteral y la prevención de infecciones. El tratamiento farmacológico, así como los cuidados de enfermería, juegan un importante papel en la recuperación temprana del paciente[1]. Como primera línea se utilizan los corticoides sistémicos en las

reacciones de PEAG y DRESS, mientras que en el SSJ/NET el tratamiento indicado más efectivo son los inmunosupresores, como la ciclosporina o las inmunoglobulinas intravenosas[16,17,18] aunque en algunos países se utilizan también los corticoides solos o combinados con inmunoglobulina intravenosa[19].

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es describir los casos de SSJ/NET detectados en los últimos once años en hospitales de la Comunidad de Madrid, identificar los medicamentos sospechosos de haber causado la reacción adversa y evaluar su relación de casualidad utilizando algoritmos de causalidad para cada uno de los medicamentos sospechosos.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. Descripción del registro PIELenRed

Para llevar a cabo una vigilancia epidemiológica y un estudio interdisciplinar de estas enfermedades en España surge el proyecto denominado PIELenRed (Plataforma Interdisciplinar para la Investigación de Lesiones cutáneas graves en Red; http://pielenred.hol.es/PIELenRed/tag/pielenred/) que se encuentra integrado en el consorcio internacional RegiSCAR (http://regiscar.org). Esta plataforma reúne los casos de RCG detectados en hospitales de la Comunidad de Madrid en el periodo comprendido entre 2005 y 2015 y se encarga, entre otras funciones, de la recogida de información de los casos notificados, que se procesan y se incluyen en una base de datos; seguimiento del paciente hasta 1 y 5 años después de ser dado de alta; mantener un biobanco de muestras biológicas; estimar las incidencias específicas de RCG de cada uno de los medicamentos sospechosos; evaluar las distintas pruebas diagnósticas; y cuantificar la asociación entre los alelos más frecuentes de HLA-I y HLA-II en los pacientes a desarrollar RCG[1].

En este trabajo se evaluaron 77 pacientes que presentaron un cuadro de SSJ/NET a través de los datos del registro PIELenRed. La fuente de información que se utilizó para la recogida de datos fue principalmente a través de entrevistas personales a los pacientes, registros en papel y registros informáticos. La información que se ha utilizado para la realización de este trabajo ha sido codificada preservando de este modo la confidencialidad de los datos de carácter personal del paciente y se ha obtenido por la cooperación entre los hospitales de la Comunidad de Madrid. Todos los pacientes que se incluyeron habían otorgado un consentimiento informado específico. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Para la realización del registro de casos se elaboraron varios cuadernos de recogida de datos (CRD) para cada uno de los pacientes con la información que se considera relevante para la investigación: un CRD con la entrevista de la primera visita, un CRD a las 8 semanas y otro CRD en el que se recogen las entrevistas del seguimiento del paciente después de 1 y 5 años. En estos CRD se incluyen: datos generales del paciente, datos del hospital en el que estuvo ingresado, diagnóstico y evolución clínica, manifestaciones cutáneas, antecedentes, medicación en los 2 meses previos a la reacción, afectación sistémica, imágenes y biopsias, así como hallazgos en el laboratorio, parámetros del SCORTEN, tratamiento en el hospital e informe de alta. Se descartó la medicación anterior a los 2 meses previos a la reacción al no existir explicación coherente para la causalidad si tenemos en cuenta el mecanismo fisiopatológico de la reacción que causa SSJ/NET, ya que se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo IV en el que el periodo de sensibilización se estima que dura entre unos pocos días y varias semanas (normalmente menos de 8 semanas). La información del primer CRD se recoge cuando el paciente se encuentra en condiciones de realizar la entrevista y sirve para conocer principalmente cómo se ha tratado la reacción en el hospital de ingreso. El segundo CRD, a las 8 semanas, refleja la evolución de la enfermedad y recopila todas las pruebas diagnósticas y analíticas. Y el tercer CRD ayuda a conocer si ha existido reexposición a alguno de los fármacos sospechosos. Los

modelos de estos CRD son documentos de acceso libre y se encuentran en la página web de la plataforma PIELenRed.

3.2. Descripción de los algoritmos

Para poder establecer una relación de causalidad entre fármaco y reacción se aplicaron dos algoritmos para los medicamentos sospechosos de cada paciente: ALDEN (*Algorithm of drug causality for epidermal necrolysis)* y el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Un algoritmo es un conjunto de preguntas que pretenden calificar cada sospecha de relación medicamento-reacción con un determinado grado de probabilidad[20]. Uno de los objetivos de este trabajo es la comparación entre la puntuación obtenida en los dos tipos de algoritmos.

El ALDEN se ha construido para mejorar la evaluación individual de la causalidad de un fármaco en la NET. Este algoritmo surge de dos estudios de casos y controles (SCAR y EuroSCAR) y más recientemente del registro internacional RegiSCAR. Este método se basa en proporcionar una puntuación a cada medicamento a partir seis criterios específicos elaborados por un grupo de expertos en farmacovigilancia de RCG. La puntuación obtenida puede oscilar entre los valores -12 y 10. Para los valores comprendidos entre 6 y 10 se le atribuye un grado de probabilidad de “Muy probable”; para los valores entre 4 y 5 de “Probable”; para los valores entre 2 y 3 de “Posible”; para los valores entre 0 y 1 de “Improbable”; y todos aquellos valores que se encuentren por debajo de 0 se le atribuye una calificación de “Muy improbable”. Los seis parámetros utilizados fueron los siguientes (*Anexo 1* [21,22]):

1. La ventana terapéutica del fármaco, que depende de la fisiopatología y clínica de la SSJ/NET, y hace referencia al periodo de tiempo que existe entre el inicio del consumo del fármaco y el inicio de la reacción o fecha índice (FI). La puntuación máxima (+3) se obtiene en un periodo de tiempo entre 5 y 28 días.

2. La probabilidad de que el fármaco se encuentre presente en el organismo en el momento de inicio de la reacción. Se trata de un criterio específico que depende de las características farmacocinéticas y la semivida del fármaco y cuándo finaliza el consumo de éste. Se atribuye una puntuación de 0 si el fármaco está presente en el organismo el día de la fecha índice, pero la puntuación es negativa si el fármaco se ha eliminado antes.
3. La existencia de una preexposición o una reexposición al fármaco que se haya producido sin ningún efecto adverso. El criterio de reexposición es más raro, sin embargo, el criterio de preexposición es útil para conocer si el paciente ha estado expuesto anteriormente al fármaco sin que haya experimentado ninguna reacción. Para estos casos se le proporciona una puntuación negativa de -2.
4. El efecto que supone en el paciente la retirada o continuación del fármaco, es decir, si el fármaco se interrumpe y el paciente mejora la puntuación es de 0 pero si el fármaco continúa y el paciente sigue mejorando la puntuación negativa es de -2, de esta manera se resta puntuación al fármaco sospechoso.
5. La notoriedad del fármaco o la plausibilidad biológica, es decir, que el fármaco tenga un mecanismo coherente para la descripción de la reacción o que esa misma reacción se haya descrito anteriormente para ese fármaco en la bibliografía.
6. El último criterio abarca otras posibles alternativas que puedan desencadenar la reacción, como por ejemplo que exista otro fármaco involucrado sospechoso. Si existe un fármaco con puntuación superior a 3 se le debe restar un punto al resto de fármacos que se encuentran con una puntuación inferior a éste.

Por otro lado, también se aplicó el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia que se ha obtenido de la modificación del algoritmo de Karch y Lasagna[23]. Se trata de un algoritmo genérico que utiliza criterios parecidos al ALDEN aunque no incluye criterios específicos como la semivida del fármaco o la preexposición. Los parámetros que utiliza, detallados en el *Anexo 2*, son: la cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto

indeseable; el criterio bibliográfico, es decir, si la reacción causada por ese fármaco es conocido o no; la evolución tras la retirada del medicamento; el efecto de la readministración; y la existencia de una causa alternativa o explicación no medicamentosa. Para el algoritmo del SEFV se ha atribuido una clasificación diferente a la puntuación obtenida en el ALDEN en función del grado de probabilidad: para las puntuaciones superiores a 8 el algoritmo del SEFV las clasifica como "Definido", para los valores comprendidos entre 6 y 7 los fármacos se clasifican como "Probables", entre 4 y 5 como "Posibles", entre 3 y 2 como "Condicional" y todos los fármacos con puntuación inferior o igual a 0 como "Improbable"[24].

Se aplicaron los dos algoritmos para cada uno de los fármacos de los 77 pacientes con SSJ/NET en una tabla de recogida de datos como el ejemplo que se detalla en la *Tabla 1.* El paciente ALD046 es un hombre de 78 años que presenta insuficiencia renal y comenzó con los síntomas propios del complejo SSJ/NET el día 4 de marzo de 2014. En los dos meses previos a esta fecha el paciente comenzó tratamiento con alopurinol, omeprazol, metamizol, enoxaparina sódica y colchicina. Mediante la aplicación del ALDEN, se obtuvo una relación de causalidad de "Muy Probable" para el alopurinol y de "Improbable" o "Muy Improbable" para el resto de los fármacos. Para ellos se ha atribuido una puntuación de +2 en el criterio de la secuencia temporal ya que la administración de estos se realizó en el periodo de 29 a 56 días antes de la reacción. Para el criterio de retirada se observó que el paciente mejoró habiendo suspendido el tratamiento de todos los fármacos por lo que se le proporcionó una puntuación de 0 para cada uno de ellos. Para el criterio de notoriedad/bibliografía se utilizaron unas tablas establecidas previamente a partir del estudio EuroSCAR, que se basan en las alertas descritas en la literatura. Y para los criterios específicos de ALDEN se realizó el cálculo de las semividas de los fármacos a partir del momento en el que el paciente finalizó el tratamiento, teniendo en cuenta aquellos fármacos que se eliminan por vía renal puesto que el paciente presenta una insuficiencia que retrasaría la eliminación de estos. Para el otro criterio específico de ALDEN de reexposición/ preexposición se tuvo en cuenta que el paciente había estado expuesto anteriormente a todos los fármacos. De todos ellos no hubo reacción adversa

excepto para el alopurinol con el cual el paciente presentó una reacción adversa cutánea que se puntúa como +2. Puesto que en la puntuación intermedia el alopurinol tiene una puntuación mayor a 3 se le resta un punto al resto de fármacos. Observando las puntuaciones finales existe una fuerte asociación entre la administración de alopurinol y la aparición de la RCG.

Paciente ALD 046			**SSJ/NET**				
ALDEN							
Fármaco	Fecha índice	Semi-vida	Preexp/ Reexp	Retirada	Notoriedad	Puntuación intermedia	Puntuación final
Alopurinol	2	0	2	0	3	7	7 MUY PROBABLE
Omeprazol	2	0	-2	0	1	1 (-1)	0 IMPROBABLE
Metamizol	2	-1	-2	0	1	0 (-1)	-1 MUY IMPROBABLE
Enoxaparina sódica	2	0	-2	0	0	0 (-1)	-1 MUY IMPROBABLE
Colchicina	2	-1	-2	0	0	-1 (-1)	-2 MUY IMPROBABLE

SEFV						
Fármaco	Cronología	Bibliografía	Retirada	Reexposición	Causa alternativa	Puntuación final
Alopurinol	2	2	2	0	0	6 PROBABLE
Omeprazol	2	1	2	0	-1	4 POSIBLE
Metamizol	2	1	2	0	-1	4 POSIBLE
Enoxaparina sódica	2	0	2	0	-1	3 CONDICIONAL
Colchicina	2	0	2	0	-1	3 CONDICIONAL

***Tabla 1**: ejemplo de la aplicación del ALDEN y el algoritmo del SEFV para el caso ALD046 del registro PIELenRed, la puntuación correspondiente y la clasificación en función del grado de probabilidad para cada uno de los fármacos a los que ha estado expuesto el paciente en los 2 meses previos.

4. RESULTADOS

Se trata de un estudio descriptivo que se ha realizado a partir de 77 casos de SSJ/NET atendidos en los hospitales de la Comunidad de Madrid en el periodo de tiempo comprendido entre 2005 y 2015. Entre los años 2005 y 2010 el estudio se llevó a cabo de manera retrospectiva mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes, y durante el periodo de 2011 a 2015 se realizó un estudio observacional prospectivo mediante entrevistas personales, además de las propias historias clínicas.

Se ha categorizado la población en 4 grupos diferentes en función de la edad: de 0 a 15 años, de 16 a 40, de 41 a 60 y todos aquellos pacientes mayores de 60 años. El primer grupo incluye los pacientes pediátricos que pueden responder de manera diferente a una reacción adversa de tipo inmunológico con respecto a los adultos. En este caso puede existir un infrarregistro en PIELenRed ya que los niños suelen ser atendidos en UCI pediátricas especializadas y no todas han notificado los casos. El segundo grupo se corresponde con la población adulta hasta 40 años; el tercero se ha creado a partir de 41 años que es cuando, según el SCORTEN, existe peor pronóstico; y el cuarto grupo que engloba la población anciana polimedicada y con un deterioro progresivo de las funciones fisiológicas. El 5,19% de los pacientes eran pediátricos, 29,87% adultos hasta 40 años, 27,27% entre 41 y 60 y 37,66% mayores de 60 años (*Figura 6*). De todos estos pacientes se ha observado que afecta de igual manera a ambos sexos, teniendo un 53,25% de los casos varones y 46,75% mujeres (Figura 7).

El 41,56% de los pacientes presentó NET, el 32,47% SSJ y el 25,97% el síndrome de solapamiento SSJ/NET (*Figura 8*). Se calculó el SCORTEN a las 24 horas del ingreso hospitalario (*Figura 9*). El desenlace de la reacción terminó en *exitus* en 11 de los pacientes (14,29%) de los cuales 8 tenían un diagnóstico de NET. El 46,75% de los pacientes fueron atendidos en el Hospital de Getafe, el 35,06% en el Hospital de La Paz y el 18,19% restante en otros hospitales de la Comunidad de Madrid. La mayoría de casos fueron atendidos

en estos dos grandes hospitales debido a que son los únicos que disponen de Unidades de Grandes Quemados dónde se tratan este tipo de enfermedades.

Figura 6: Distribución de la población por edades

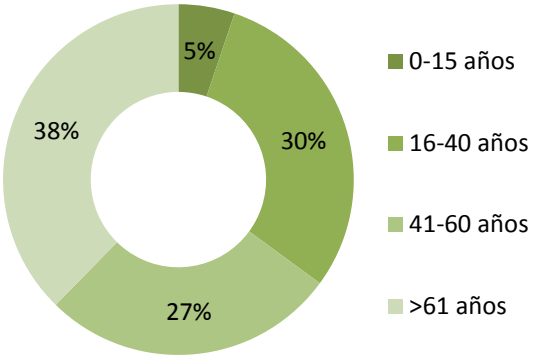


Figura 7: Distribución de la población por sexo

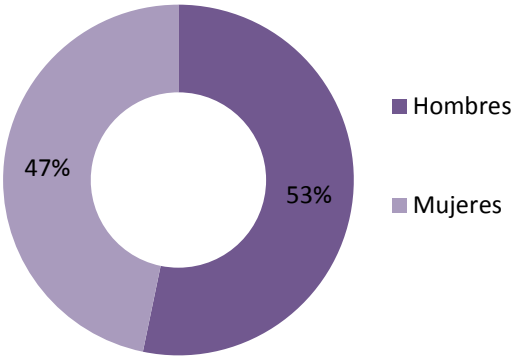


Figura 8: Distribución de la población por diagnóstico

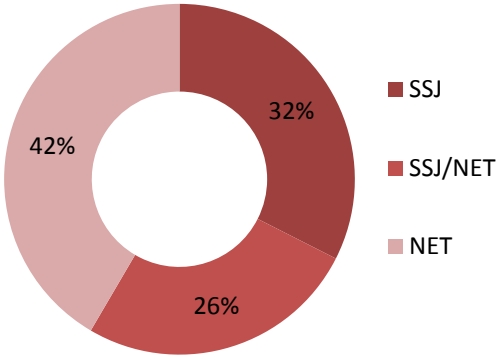
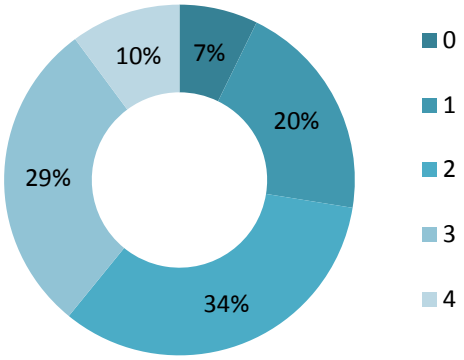


Figura 9: Distribución de la población del SCORTEN calculado



Con respecto a la afectación cutánea que presentó nuestra población se observó que en el 2,60% la superficie corporal afectada fue menor del 10%, el 29,17% tuvo una afectación entre el 10 y el 30% y el 68,23% restante mayor del 30%. Como promedio la afectación cutánea fue del 56,23% (±28,70) y el promedio de la superficie corporal desprendida fue del 31,83% (±28,97). Además un porcentaje elevado (89,61%) tuvo afectación en las membranas mucosas.

Otro de los aspectos a considerar es la polimedicación en la población estudiada, lo que dificulta la identificación de un único fármaco causante de la reacción. Como promedio los pacientes estuvieron expuestos a 5,47 (±4,05)

fármacos. El 58,44% de los pacientes estaban expuestos a menos de 6 fármacos y el 41,56 restante a 6 o más.

Para la evaluación de los 77 pacientes se analizaron un total de 324 fármacos, aplicando para cada uno de ellos ambos algoritmos de causalidad con el objetivo de establecer una relación de probabilidad entre fármaco y reacción. Según el ALDEN se evaluaron como: “Muy probable” 22 fármacos, “Probable” 26, “Posible” 65, “Improbable” 84 y “Muy improbable” 127. Para el algoritmo del SEFV se obtuvieron los siguientes fármacos: ningún fármaco “Definido”, 28 “Probable”, 54 “Posible”, 206 “Condicional” y 36 “Improbable”. La distribución de la valoración de causalidad por fármaco se refleja para el ALDEN en la *Figura 10a* y para el algoritmo del SEFV en la *Figura 10b.*

Figura 10a: distribución de la valoración de causalidad por fármaco. ALDEN

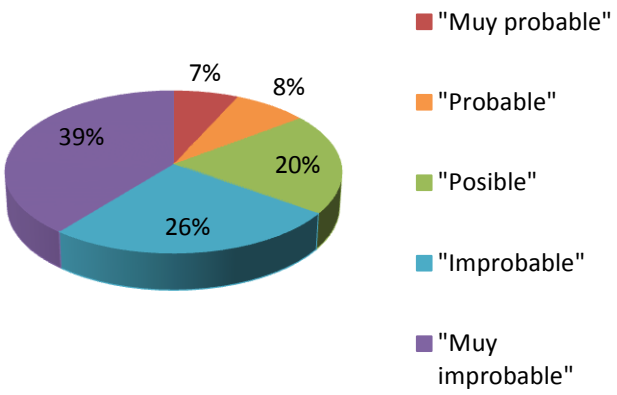
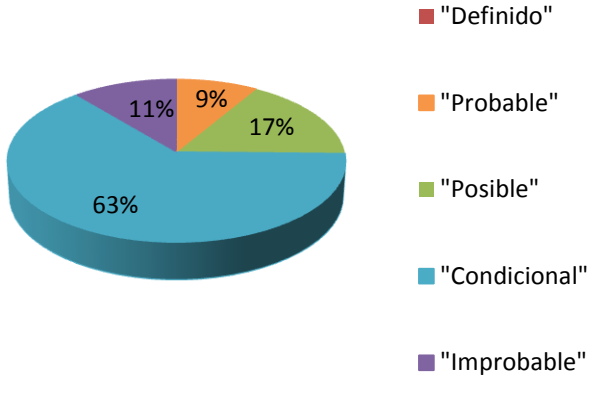


Figura 10b: distribución de la valoración de causalidad por fármaco. SEFV



Utilizando la categoría de probabilidad más alta que tenía cada paciente en relación con los fármacos sospechosos se han obtenido los siguientes resultados: 22 pacientes cuyo fármaco con mayor puntuación tuvo una relación de causalidad de “Muy probable”, 23 pacientes de “Probable”, 14 “Posible”, 7 “Improbable” y 3 “Muy improbable” del total de 77 pacientes evaluados para el ALDEN (Figura 11a). Para el algoritmo del SEFV se obtuvieron: 0 pacientes con un fármaco de la categoría de probabilidad más alta clasificado como “Definido”, 28 como “Probable”, 26 “Posible” y 15 “Condicional” (Figura 11b).

Para el total de 77 pacientes evaluados encontramos que 3 no presentaban exposición a ningún fármaco y en 5 pacientes no se disponían de los suficientes datos para el análisis.

Figura 11a: Distribución de la valoración de causalidad por paciente. ALDEN

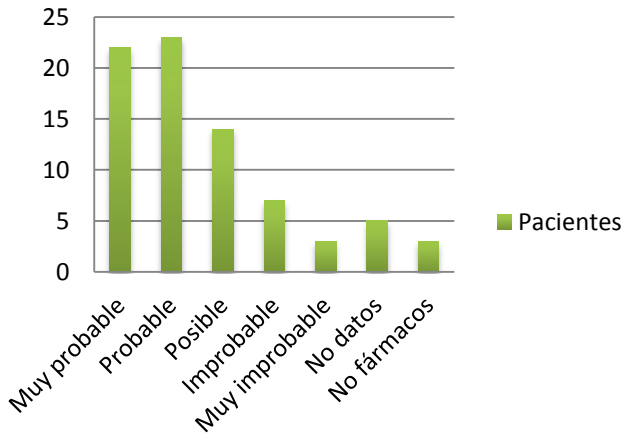
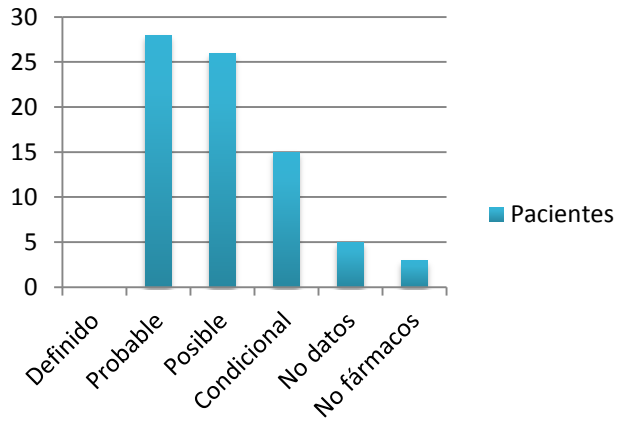


Figura 11b: Distribución de la valoración de causalidad por paciente. SEFV



Para establecer los fármacos fuertemente asociados al complejo SSJ/NET se han destacado aquellos cuya relación de causalidad sea “Muy probable” (MP) y “Probable” (P) para el ALDEN; y “Definido” (D) y “Probable” (P) para el algoritmo del SEFV. De todos estos fármacos se han seleccionado únicamente a los que hayan estado expuestos al menos 2 o más pacientes. Se elaboró una tabla para la descripción de los principales medicamentos (*Tabla 2*), en la cual encontramos que 34 pacientes estaban expuestos a estos fármacos y tuvieron una relación de causalidad de MP o P para el ALDEN y 23 para el SEFV. Los fármacos con mayores puntuaciones para ambos algoritmos fueron: fenitoína, alopurinol, sulfametoxazol asociado a trimetoprim (cotrimoxazol), lamotrigina, amoxicilina asociada o no a ácido clavulánico y metamizol. Para el ALDEN, esto supone que el 43% de los pacientes presentaron una fuerte asociación entre uno de estos 6 fármacos y la RCG. Se ha calculado también, a través del ratio atribuible, la relación entre pacientes expuestos a uno de los principales fármacos y si la puntuación obtenida en los algoritmos fue de la categoría más alta.

Fármaco	Pacientes expuestos	ALDEN (Causalidad MP/P)		SEFV (Causalidad D/P)	
		Nº*	RA%**	Nº	RA%
Fenitoína	12	10	83,33	7	58,33
Alopurinol	9	8	88,89	7	77,78
Sulfametoxazol /Trimetoprim	7	6	85,71	5	71,43
Lamotrigina	3	3	100,00	3	100,00
Amoxicilina con o sin ác. clavulánico	17	4	23,53	1	5,88
Metamizol	7	3	42,86	0	0,00

Tabla 2: descripción de los fármacos fuertemente asociados con SSJ/NET para 2 o más pacientes según el estudio y comparación de los resultados entre ALDEN y el algoritmo del SEFV. *Nº es el número de pacientes con el fármaco de mayor puntuación clasificado como MP/P o D/P. **RA% es el ratio atribuible entre los pacientes expuestos y los pacientes cuyo fármaco tiene una causalidad de MP/P o D/P.

5. DISCUSIÓN

Para tratar de reducir la incidencia de estas reacciones adversas es necesaria la identificación, mediante estudios observacionales, de los principales fármacos causantes y la identificación de poblaciones susceptibles. En la mayoría de los casos el primer episodio no se puede prevenir, salvo que se conozcan marcadores de susceptibilidad, pero sí se podría evitar un segundo episodio si se identifican los fármacos sospechosos (aquellos con alto grado de probabilidad en la relación causal). La única manera de llevar a cabo una prevención primaria sería con la realización de un mapa genético con marcadores de susceptibilidad para toda la población.

En este trabajo se han obtenido los siguientes datos de interés: el SSJ/NET se distribuye de manera homogénea en todos los grupos de edad (excluyendo los pacientes pediátricos) y sexos; más de la mitad de estos pacientes presentaba una mortalidad esperada según el SCORTEN entre el 12 y el 35%; existe un promedio elevado de consumo de medicamentos y se ha encontrado que casi

la mitad de pacientes estaban polimedicados; en la aplicación de ambos algoritmos observamos que dos tercios del total de fármacos obtuvieron una relación de causalidad muy baja, lo que permite descartarlos como sospechosos, y únicamente en un 15% (ALDEN) y un 9% (SEFV) los fármacos obtuvieron una relación de causalidad elevada; finalmente en más de la mitad de los pacientes se identificaron fármacos con una clasificación de “Probable” o “Muy probable” con el ALDEN y sólo aproximadamente un tercio de los pacientes lo obtuvieron con el algoritmo del SEFV.

De los fármacos con un elevado grado de causalidad a producir la RCG que se han obtenido para ambos algoritmos destacan los siguientes grupos farmacológicos: antiepilépticos (fenitoína y lamotrigina) preparados contra la gota (alopurinol), antibióticos (amoxicilina asociada o no a ácido clavulánico y sulfametoxazol con trimetoprim) y analgésicos (metamizol). Estos datos se corresponden con los encontrados por otros investigadores en otros países[21,22], pero la frecuencia de los fármacos involucrados es distinta. Llama la atención que el fármaco mayoritario fuertemente asociado a SSJ/NET obtenido en este estudio es la fenitoína y para el resto de estudios europeos aparece mayoritariamente la lamotrigina como antiepiléptico. Esto puede ser debido al patrón de uso en diferentes países de estos medicamentos, por ejemplo, en España la fenitoína se utiliza fundamentalmente para tratar y prevenir crisis convulsivas en pacientes con metástasis cerebrales y el cáncer puede ser un factor de riesgo para las RCG. En estos estudios europeos se describen fármacos como la nevirapina o la sulfasalazina que en nuestro estudio también obtuvieron elevada causalidad pero estuvieron expuestos a ellos menos de dos pacientes por lo que no los incluimos en la *Tabla 2*.

Para la aplicación del algoritmo se ha atribuido una puntuación positiva y negativa con el fin de hacer una mejor discriminación de la puntuación de cada fármaco. Existen diferencias entre ambos algoritmos en cuánto a los criterios que utilizan. En el ALDEN se utilizan dos criterios específicos que el otro algoritmo no contempla: la presencia del fármaco en el organismo justo en el momento del comienzo de la reacción y la preexposición negativa. Para el primer criterio a partir del valor de semivida del fármaco y el momento en el que

finaliza la exposición a éste se puede estimar la potencial presencia o ausencia del fármaco en el organismo. Este es un punto clave en la evaluación de la causalidad, ya que la ausencia del fármaco en el organismo en la fecha índice no podría explicar el inicio de la reacción. Se debe tener en cuenta la función renal y hepática y la presencia de fármacos inductores o inhibidores de las enzimas del metabolismo hepático que puedan aumentar o disminuir la semivida del fármaco en sangre. El otro criterio hace referencia a la exposición al fármaco en el pasado sin manifestación de reacción cutánea, lo que implicaría una disminución de la probabilidad de que ese fármaco sea el causante de SSJ/NET. Se ha observado que estas dos grandes diferencias entre ALDEN y el algoritmo de SEFV afectarían principalmente a aquellos casos en los que existen dos fármacos con la misma puntuación. Con los datos de semivida y preexposición se logra una mayor especificidad en la aplicación del algoritmo ALDEN.

Las limitaciones de ambos algoritmos están relacionadas con una buena recogida de datos. Se requiere una entrevista exhaustiva y una historia clínica lo más completa posible, ya que la falta de información no permite la aplicación correcta del algoritmo. Existen complicaciones a la hora de establecer la fecha índice de la RCG ya que una vez se expresa tiene muchos días de evolución. Se establece la fecha índice en el momento de la aparición de la primera ampolla o la primera erosión, pero normalmente siempre precede un exantema, eritema o rash cutáneo que tarda más de 24 horas en evolucionar. Esta es una enorme limitación ya que la diferencia entre 4 y 5 días de exposición anteriores a la fecha índice tiene puntuaciones de +1 y +3 respectivamente. Existe otra limitación relacionada con el criterio de cronología y ventana terapéutica del fármaco que se denomina sesgo protopático. Este error ocurre cuando el paciente presenta los síntomas iniciales de SSJ/NET y utiliza un fármaco para tratarlos, como si se tratase de un síndrome gripal. Este fármaco que se utilizó en el mismo momento de la fecha índice estaría descartado fisiopatológicamente de producir la reacción, por lo que incluirlo en el listado de fármacos sospechosos sería un sesgo protopático. Esta situación se contempla en el criterio de secuencia temporal del ALDEN donde fármaco que comienza el mismo día de la fecha índice se le atribuye una puntuación de -3.

Este estudio es exhaustivo para la NET, salvo que el paciente muera en el traslado al hospital, ya que existe la seguridad que desde el año 2005 todos los casos que han ido a parar a las Unidades de Grandes Quemados se encuentran registrados en nuestra base de datos. De la misma manera esto implica una debilidad para el registro de casos de SSJ. A través de este estudio se podría afirmar que los algoritmos de causalidad son útiles en la identificación del fármaco responsable de la RCG en cada paciente. Otra de las ventajas de la aplicación de los algoritmos, además de la identificación del fármaco responsable, es la identificación de aquellos fármacos que se clasifican como "Muy improbables" de producir la reacción. Se podría aconsejar, de manera cuidadosa, de que existen fármacos cuya readministración es segura evitando así un miedo irracional a cualquier medicamento por parte del paciente.

6. CONCLUSIONES

La principal aplicación de este método a la práctica de la Farmacovigilancia es probar hipótesis de relación causal entre los medicamentos y las RCG. Como resultado del estudio presentado podemos concluir que la existencia de un trabajo colaborativo, multicéntrico y multinacional es de gran importancia para la investigación de la epidemiología de estas enfermedades y los fármacos causantes. Se han descrito multitud de fármacos de diferentes grupos farmacoterapéuticos que pueden ocasionar estas reacciones. Aunque existen varios grupos de fármacos que se encuentran más relacionados, cualquier fármaco podría desencadenar una RCG. Es importante para el paciente establecer el fármaco causante de la reacción y para ello se han empleado diferentes herramientas: los algoritmos, los métodos epidemiológicos y las pruebas *in vitro*. La discriminación del orden de prioridad de los medicamentos sospechosos ha sido útil para recomendar el "NO USO" como medida de prevención secundaria para el caso de los fármacos clasificados como "Muy probable", "Probable" y "Posible". Esta recomendación es importante llevarla a cabo aun cuando no exista una fuerte relación de causalidad del fármaco con la RCG ya que estas enfermedades presentan una elevada mortalidad. Y, por último, podemos concluir que la aplicación de un algoritmo específico para el

SSJ/NET es más apropiada que la aplicación de un algoritmo genérico como el del SEFV, ya que incluye criterios específicos relacionados con la patogenia que lo hacen más sensible y específico.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero mostrar mi agradecimiento a todos los pacientes que han colaborado para que este estudio sea posible y, por supuesto, a Francisco José de Abajo Iglesias (tutor), Sara Rodríguez y Victoria Lerma por su ayuda incondicional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bellón T, Roustan G, de Abajo FJ. PIELenRed: una plataforma para la investigación de las reacciones cutáneas. Boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. 2014; **21**(2): 1-3.
2. Mockenhaupt M. Severe drug-induce skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. JDDG 2009; **7**: 142-162.
3. Yuste M, Sánchez-Estella J, Santos JC, Alonso MT, Bordel MT, Gutiérrez JL et al. Stevens - Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulins. Actas Dermosifiliogr. 2005; **96**: 589-92.
4. Herrera M, Suárez R, Repáraz JC, Vigaray C, Sánchez E. Acute generalized exanthematous pustulosis: eosinophilic variant. Actas Dermosifiliogr. 2001; **92**: 167-73.
5. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Patología estructural y funcional. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana, 2000: **87**, 208- 213.
6. Romero JG, Pereira Q, Atilio R, Canteros GE. Reacciones de hipersensibilidad. Revista de Posgrado de la VIª Cátedra de Medicina, 2007: **167**; 11-16.
7. Pichler WJ, Watkins S. Interaction of small molecules with specific immune receptors: the p-i concept and its consequences. Curr Immunol Rev, 2014; **10**: 7-18.

8. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schimid D et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. Allergol Int, 2006; **55**: 17-25.
9. Zanni MP, von Greyerz S, Schnyder B, Brander KA, Fruting K, Hari Y et al. HLA-restricted, processing- and metabolism-independent pathway of drug recognition by human alpha beta T lymphocytes. J Clin Invest, 1998; **102**: 1591-8.
10. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2013; **69**:173-185.
11. Arruti N, Villarreal O, Bernedo N, Audicana MT, Velasco M, Uriel O et al. Positive Allergy Study (Intradermal, Patch, and Lymphocyte Transformation Tests) in a Case of Isoniazid-Induced DRESS. J Investig Allergol Clin Immunol, 2016; **26**(2): 119-20.
12. Jurado-Palomo J, Cabañas R, Prior N, Bobolea ID, Fiandor-Román AM, López-Serrano MC et al. Use of the Lymphocyte Transformation Test in the Diagnosis of DRESS Syndrome Induced by Ceftriaxone and Piperacillintazobactam: Two Case Reports. J Investig Allergol Clin Immunol, 2010; **20**(5): 433-6.
13. Zubeldía JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ, Fundación BBVA. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA, 2012; 286-375.
14. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy 1997; **27**: 175-81.
15. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2000 Aug; **115** (2): 149-53.
16. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome: Our current understanding. Int. Immunopharmacol 2006; **6**: 543-549.
17. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 2010; **163**(4): 847-953.
18. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment

comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. J Am Acad Dermatolo 2014; **71**(5): 944-1007.

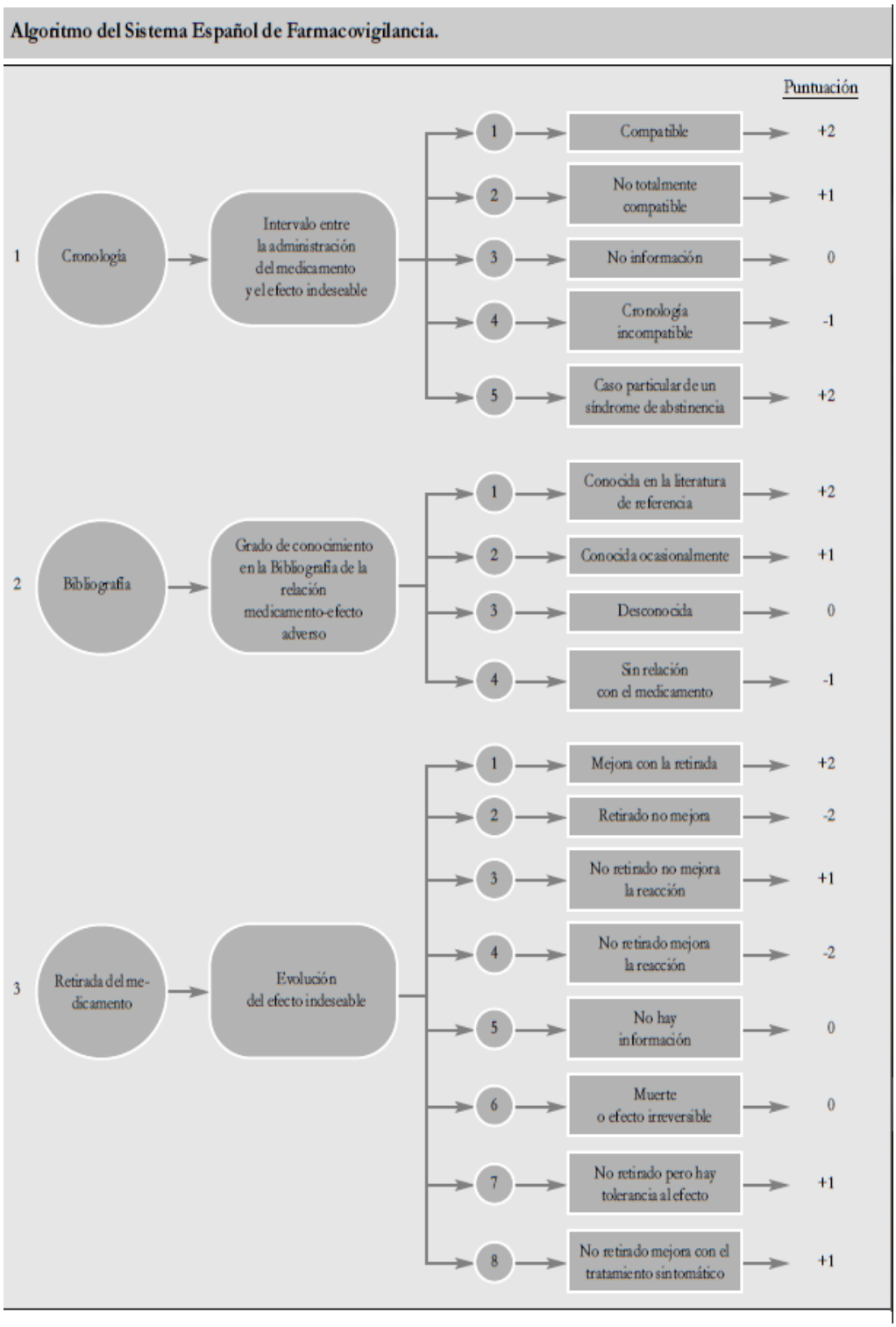
19. Zhu QY, Ma L, Luo, X, Huang H. Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. J Burn Care Res, 2012; **33**(6): 295-308.
20. Rodríguez J, Aguirre C, García M, Palop R. 2.10. Farmacovigilancia: 575-598.
21. 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 2010; **88**: 60-8.
22. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolisis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J. Invest. Dermatol. 2008; **128**: 35-44.
23. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981 Aug; **30**(2): 239-45. (*Tabla 2*)
24. Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. In Principios de Epidemiología del Medicamento 2nd edn. Masson-Salvat, Barcelona, 1993; **8**: 147–170.

ANEXOS

Anexo 1: detalles del Algoritmo de la causalidad del fármaco en NET (ALDEN).

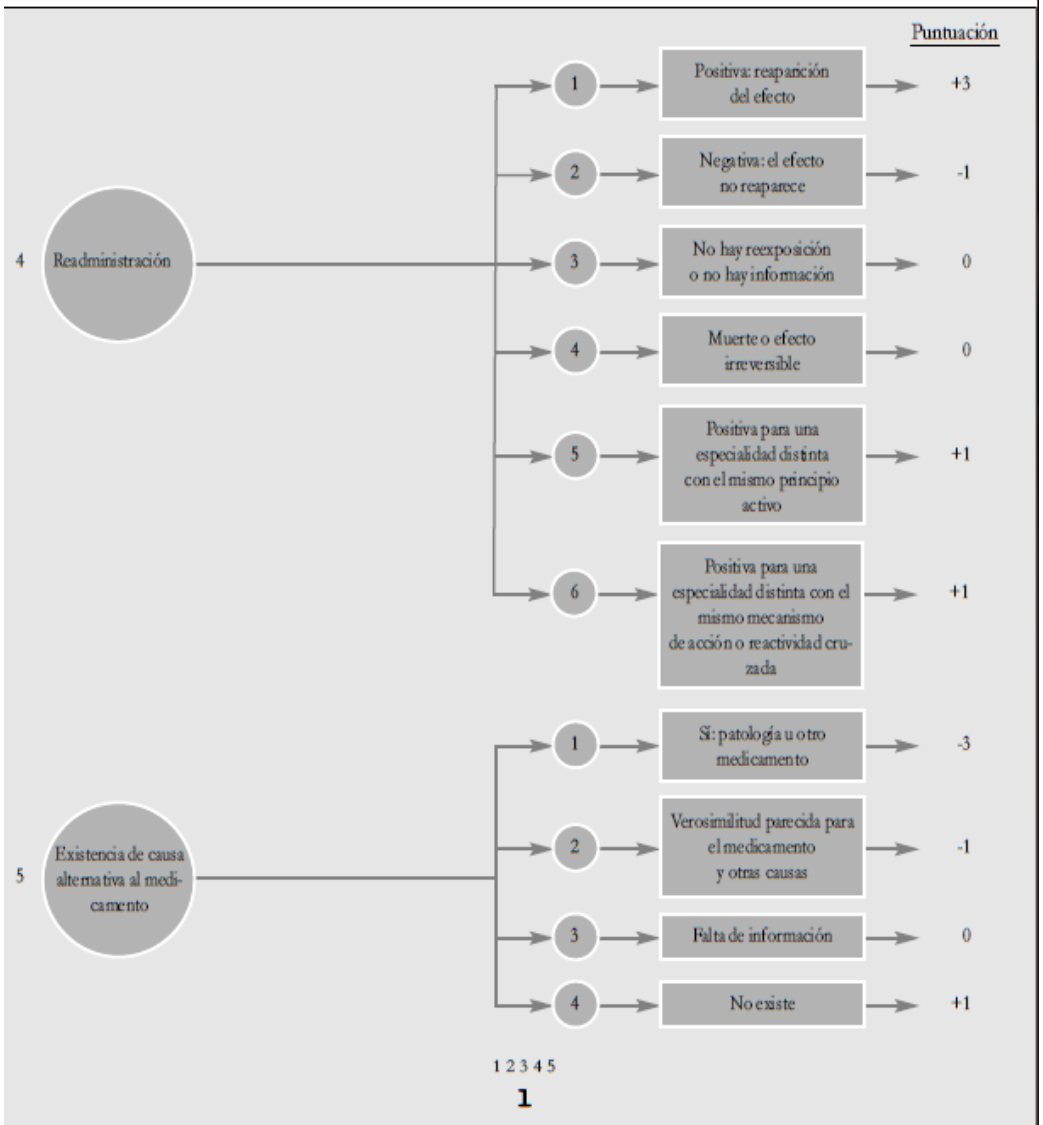
Criterios	Valores	Reglas de aplicación
Secuencia temporal	Sugestivo +3	Desde 5 a 28 días
	Compatible +2	Desde 29 a 56 días
	Probable +1	Desde 1 a 4 días
	Improbable -1	Más de 56 días
	Excluyente -3	Fecha índice o posterior
Semivida	Definido 0	El fármaco continúa en la FI o se ha detenido en un tiempo inferior a cinco semividas antes.
	Dudoso -1	El fármaco se ha detenido en un tiempo superior a cinco semividas antes de la FI pero existe insuficiencia renal o hepática.
	Excluyente -3	El fármaco se ha detenido en un tiempo superior a cinco semividas antes de la FI sin insuficiencia renal o hepática
Preexposición /Reexposición	Positiva para enfermedad y fármaco +4	SSJ/NET después del mismo fármaco
	Positiva para enfermedad o fármaco +2	SSJ/NET después de fármaco similar u otra reacción con mismo fármaco
	Positiva inespecífica +1	Otra reacción con fármaco similar
	Desconocido 0	No se conoce exposición previa
	Negativo -2	Exposición previa sin reacción adversa
Retirada del fármaco	Neutral 0	Fármaco se retira o se desconoce
	Negativa -2	Fármaco continúa y reacción mejora
	Fuertemente asociado +3	Fármaco con un elevado riesgo relativo de producir la reacción, respecto de los estudios de casos y controles SCAR
	Asociado +2	Fármaco definido, pero con un bajo riesgo relativo de producir la reacción
	Sospechoso +1	Ambigua epidemiología pero existen casos descritos
	Desconocido 0	No se conoce relación
	No sospechoso -1	No hay evidencia de asociación
Otras causas	Posible -1	Si existe un fármaco con puntuación mayor de 3 se resta 1 punto al resto

Anexo 2: Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (*parte 1*)



Anexo 2: Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (*parte 2*)

Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (continuación).



La puntuación total respecto de las categorías de probalidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

- No clasificada falta
- Condicional 1 - 3
- Probable 6 - 7
- Improbable < 0
- Posible 4 - 5
- Definida > 8