

DERMATOLOGIA E INDUSTRIA FARMACEUTICA "COLABORACION IMPRESCINDIBLE" EN EL ESTUDIO INMUNOALERGICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS INDUCIDAS POR FARMACOS.

A Giménez Arnau, MJ Berges Fraile*, M Gilaberte Penas, J Sánchez Schimth, A Toll Abelló, F Gallardo Hernandez, E Salas Sánchez*, RM Pujol Vallverdú. Servicios de Dermatología y Farmacia*. Hospital del Mar. IMAS. UDIMAS. Universitat Autònoma de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La colaboración entre la industria farmacéutica y el dermatólogo que trabaja en el estudio etiológico de las reacciones adversas cutáneas inducidas por fármacos consistiría en,

- el suministro de los principios activos y de los componentes del excipiente necesarios para la identificación del responsable de la reacción adversa medicamentosa,
- el cumplimiento con los requisitos de una buena farmacovigilancia, *Real Decreto 711/2002 de 19 julio por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE de 20 de julio de 2002).*

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el ámbito de la consulta externa dedicada al estudio de las enfermedades inmunoalérgicas cutáneas del Hospital del Mar, IMAS. Incluye pacientes que fueron visitados durante los años 2003 y 2004 por presentar una reacción adversa medicamentosa cutánea (RAM). Se procedió al estudio de cada paciente de acuerdo con el protocolo especificado en la **Figura 1**. Todos los pacientes fueron informados de la naturaleza del estudio y tras consentimiento informado fueron evaluados. La **tabla I** recoge los principios activos y los excipientes que pudieron ser estudiados para filiar etiológicamente el responsable de la RAM cutánea. Se incluyó en cada estudio un grupo control.

Salvo en el caso de Remicade® (infliximab), en el que fuimos llamados a reportar la RAM a Centocor tras haber informado del mismo en la reunión de la European Society for Contact Dermatitis en Copenhague 2003, en los otros casos, los Departamentos Médicos de Bayer, Recordati, Farma Lepori y Sanofi-Aventis nos han aportado los formularios para reporte de la RAM cutánea. Estos laboratorios así como Viñas y Vectem han suministrado los principios activos necesarios para el estudio etiológico de los pacientes.

No siempre la colaboración con la industria farmacéutica ha sido tan beneficiosa no habiendo obtenido, en más de un caso, respuesta a la carta de solicitud del material necesario para el estudio etiológico.

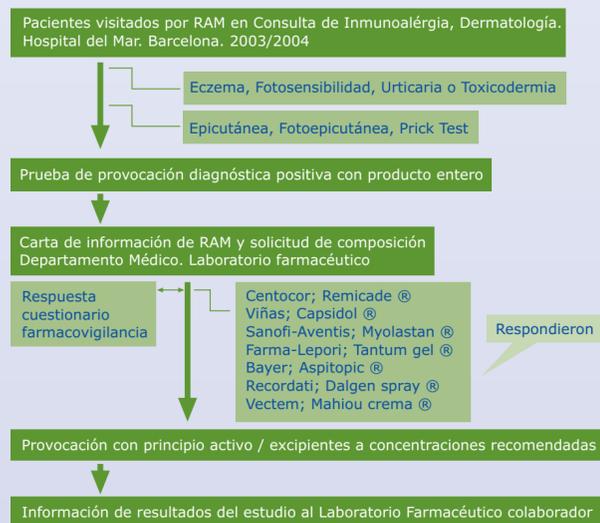


Tabla I. Principios activos y excipientes testados en el estudio etiológico de las RAM y suministrados por los laboratorios farmacéuticos

Producto	Principio activo	Excipiente
Remicade @ Centocor	Infliximab (tal cual)	Agua destilada
Capsidol @ Viñas	Capsaicina /bencil alcohol 0,075%	Amphisol 10% vas. Isopropil miristato 10% vas. Acido esteárico 10% vas. Propilenglicol 5% vas. Gliceril Monomiristato 10% vas. Cetil alcohol 10% vas. Bencil alcohol 2% vas. p-hidroxibenzoato-metilsod 5% vas. p-hidroxibenzoato-propil 5% vas.
Myolastan @ Sanofi-Aventis	Tetrazepam 0,1%, 0,5%, 1%, 10%, 20%, tal cual	No suministrado
Tantum gel @ Farma-Lepori	Benzidamida 0,1%, 1% y 10% vas.	Alcohol cetílico 30% vas. Vaselina blanca filante FU, tal cual Span 60 (Sorbiton TE), 1%,10%,50% vas Tween 60 (Sorbiton SE) tal cual Bicolle propilénico FU (Propilenglicol) 5% ac
Aspitopic @ Bayer	Etofenamato 0,1%, 1%, 2%, 5% vas.	Trietanolamina 5% vas. Carbopol 0,1%, 1%, 10% y 20% vas.
DalgenSpray @ Recordati	Fepradinol 0,01%, 0,1%, 1%, 5%, 10% vas.	Alcohol benzílico 5% vas. Propilenglicol 5% ac. Esencia o fragancia, tal cual. Alcohol etílico 80% ac. y vas.
Mahiou @ Vectem	Fenofaleina Vitamina F	Esencia o perfumen, tal cual.

Reacción adversa por un medicamento o RAM es todo efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis usuales utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapéutica.

Las RAM que deben ser reportadas especialmente son las relacionados con fármacos de reciente introducción, que pongan en peligro la vida o que obliguen a hospitalización, nuevas o raras, no citadas en la literatura, favorecidas por situaciones especiales del paciente (alteración hepática, renal o fármacos concomitantes) o que induzcan malformaciones genéticas.

OBJETIVO

Mostrar el beneficio que supone la buena colaboración entre ambos sectores sanitarios tanto en el conocimiento exacto del agente etiológico responsable de la reacción adversa inmunoalérgica cutánea como en el cumplimiento del requisito legal de farmacovigilancia.

RESULTADOS

La **tabla II** y las **figuras 2,3,4,5**, recogen los resultados y algunos ejemplos iconográficos del estudio etiológico mediante pruebas de provocación cutánea de los productos completos, de los principios activos y de los excipientes aportados.

Tabla II. Resultados de los estudios de búsqueda del agente o de los agentes responsables del RAM cutáneo

Producto	RAM via administración	Producto entero Prueba de provocación positiva	Principio activo	Excipiente Positivo Tabla 1. Los testados	Responsables
Remicade @ Infliximab	Urticaria I.V.	Positivo Prick Test	Infliximab "Prick test ; Positivo"	Negativo	Infliximab
Capsidol @ Capsaicina	Eczema difuso Tópico	Positiva Epicutánea	Capsaicina Epicutánea y ROAT test 0,075%: Positivo	Negativo	Capsaicina
Myolastan @ Tetrazepam	Aerotransportado Tópico	Positiva Epicutánea	Tetrazepam Epicutánea 0,5%, 1%, 5%, 10%, 20% vas: Positivo	Negativo	Tetrazepam
Tantum gel @ Benzidamida	Fotosensibilidad Tópico	Positiva Epicutánea y Fotoepicutánea	Benzidamida Fotoepicutánea 10% vas.: Positivo	Tween 60 tal cual SPAN 60, 50%/10% Fotoepicutánea	Benzidamida Tween 60 SPAN 60
Aspitopic @ Etofenamato	Eczema contacto Tópico	Positiva Epicutánea	Etofenamato Epicutánea al 0,1%, 1%, 2%, 5% vas: Positiva	Carbopol Epicutánea al 10% vas	Etofenamato Carbopol
DalgenSpray @ Fepradinol	Eczema contacto Tópico	Positiva Epicutánea y Fotoepicutánea	Fepradinol Epicutánea y Fotoepicutánea al 1%, 5% y 10% vas : Positiva	Negativo	Fepradinol
Mahiou @ Fenofaleina	Eczema contacto tóxico	Positiva Epicutánea	Fenofaleina y Vitamina F Epicutánea : Negativa	Perfume tal cual	Perfume



Figura 2. Se observa la positividad sólo en fotoepicutánea con benzidamida al 10%, Tween 60 tal cual y SPAN 60 50% y 10% vas. Sin embargo, se obtuvo positividad tanto por epicutánea como por fotoepicutánea al testar el Tantum gel como producto entero.

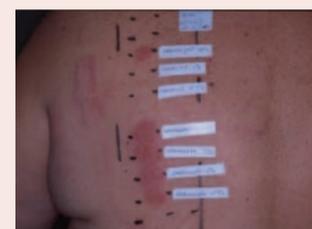


Figura 3. Se observa la positividad por epicutánea tanto del etofenamato a concentraciones superiores a 0,1% en vas. como con un componente del excipiente del Aspitopic®, el carbopol al 10% en vas.



Figura 4. Se observa positividad tanto en epicutánea como tras irradiación con UVA frente fepradinol al 1%, 5% y 10% en vas. Tal como ocurrió al estudiar el Dalgen spray entero.

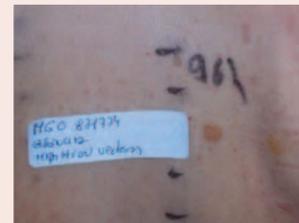


Figura 5. Se observa positividad a la fragancia contenida en la crema Mahiou® de Vectem. Así pues, el eczema inducido en este paciente no fue por el principio activo sino por la fragancia incluida en la formulación.

CONCLUSIONES

La colaboración de la industria farmacéutica para filiar el responsable etiológico de determinadas RAM cutáneas es muy útil. Permite trabajar con los componentes que directamente se han hecho servir en la formulación. Muchos de estos componentes son difíciles de obtener en las series de parcheo comercializadas haciéndose difícil su obtención individualizada. Es necesario estudiar el principio activo y los excipientes para obtener un correcto diagnóstico que permita al paciente evitar, si fuera preciso, no sólo un principio activo sino también determinados excipientes que pudieran hallarse en otras formulaciones. La colaboración con la industria farmacéutica nos ha llevado al cumplimiento más acurado del concepto de farmacovigilancia. Se hace imprescindible la colaboración del dermatólogo dedicado al estudio de las RAM cutáneas y la industria farmacéutica.

1. van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LT. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 205-210.
2. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-328
3. Ferran M, Giménez-Arnau A, Luque S, Berenguer N, Iglesias M, Pujol RM. Occupational airborne contact dermatitis from sporadic exposure to tetrazepam during machine maintenance. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 173-174

4. Santos-Briz A, Antunez P, Muñoz E, Moran M, Fernandez E, Unamuno P. Vascular-occlusive contact dermatitis from fepradinol. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 44-46
5. Chu CY, Chen YL, Lin LJ, Sun CC. Allergic Contact dermatitis from etofenamate without cross-sensitization to other anthranilic acid derivatives. *Dermatology* 2003; 206: 341-342
6. Lasa Elgezua O, Gorrotxategi PE, Gardeazabal Garcia J, Ratón Nieto JA, Perez JL. Photoallergic habd eczema due to benzydamine. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 69-70