

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Facultad de Medicina de Valladolid

Curso 2019-2020

SARCOMA DE KAPOSI POR FÁRMACOS. ESTUDIO EN LA BASE DE DATOS DE FEDRA.



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Carlos Puerta Vázquez

Jorge Ruiz Rodríguez

Tutora: María Sáinz Gil

RESUMEN

Introducción y objetivos: El Sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor vascular originado a partir de las células endoteliales en respuesta a la infección por HHV-8. Un factor clave para que aparezca es la inmunosupresión. La variante iatrogénica ocurre en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor. El conocimiento de los fármacos asociados a esta reacción es de gran importancia para identificar a los pacientes de riesgo y que los profesionales sanitarios actúen en consecuencia. Para la identificación de riesgos asociados al uso de medicamentos, cobran importancia las bases de datos de farmacovigilancia. El objetivo principal de este estudio es identificar qué fármacos se notifican asociados a SK en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo de los casos de SK por fármacos recogidos en la base de datos del SEFV-H (FEDRA). Se incluyeron los casos válidos notificados de forma espontánea, excluyendo a los pacientes con SIDA.

Resultados: La mayoría de los casos fueron notificados por médicos y procedían del medio hospitalario. El 73% eran hombres y el 87% eran > 18 años (mediana de edad 62,5 años). Todos los casos fueron considerados graves. En el 54,5% de los casos existía información sobre pruebas diagnósticas (biopsia o PCR de HHV-8). Todos los fármacos implicados eran inmunosupresores. Los glucocorticoides se notificaron con mayor frecuencia (70%), seguidos de los anti-TNFalfa (39%) y de inmunosupresores como micofenolato de mofetilo (27%), inhibidores de la calcineurina (30%) y la azatioprina (15%). La latencia media tras la primera dosis fue de 29 meses. La medida tomada más frecuentemente fue la retirada del fármaco (48%).

Conclusiones: El SK es una reacción adversa notificada en un porcentaje muy pequeño al SEFV-H. Todos los fármacos implicados son inmunosupresores, siendo los más frecuentes los glucocorticoides y los anti TNFalfa. El uso de varios inmunosupresores y los tratamientos prolongados pueden incrementar el riesgo. Se identifica el SK como una posible nueva reacción adversa para el grupo de anti TNF-alfa. La primera medida terapéutica debe ser la reducción o retirada de los fármacos sospechosos ya que la enfermedad remite en la mayoría de los casos. La notificación de sospechas de reacciones adversas es una herramienta útil que permite generar hipótesis de relación entre reacciones y fármacos previamente desconocidas.

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi, farmacovigilancia, reacción adversa, inmunosupresores.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
A) REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS: DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN	1
B) FARMACOVIGILANCIA	2
C) SARCOMA DE KAPOSI	3
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS	6
4. RESULTADOS	8
A) PROCEDENCIA DE LOS CASOS NOTIFICADOS	8
B) CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	9
C) CARACTERÍSTICAS DE LOS SK NOTIFICADOS	10
D) PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	11
E) FÁRMACOS IMPLICADOS	11
F) RELACIÓN FÁRMACO- REACCIÓN	12
G) CAUSAS ALTERNATIVAS	14
5. DISCUSIÓN	14
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	18
8. ANEXOS	

1. INTRODUCCIÓN

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS: DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN

Una reacción adversa medicamentosa (RAM) es cualquier efecto nocivo y no intencionado que se produce por el uso de un medicamento (1,2). Las RAM son causa de alta morbilidad y mortalidad, por lo que deben ser prevenidas, tienen que ser tratadas específicamente, y pueden suponer que se altere la pauta de administración o que se abandone el uso del fármaco. Además, pueden predecir daño en futuras administraciones de los fármacos, por lo que deben conocerse los antecedentes de un paciente en este sentido (1,3)

Las reacciones adversas medicamentosas se pueden clasificar en 6 tipos:

- Tipo A (“Augmented”): Dosis-dependiente. Son reacciones comunes, producidas como consecuencia del mecanismo de acción del fármaco, por lo que son predecibles y normalmente presentan una baja mortalidad (1). Ejemplos son la intoxicación por digitálicos (más grave), o los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos. En cualquier caso, se pueden manejar retirando el fármaco o disminuyendo la dosis (1,3).
- Tipo B (“Bizarre”): Dosis independiente. Son poco frecuentes, no están producidas por el mecanismo de acción del fármaco, por lo que son impredecibles y presentan mayor mortalidad. Pueden estar mediadas por mecanismos inmunológicos, como la alergia a beta-lactámicos; o mecanismos idiosincráticos, como la hipertermia maligna. Suelen requerir la retirada inmediata y la futura evitación de la administración del fármaco (1,3).
- Tipo C (“Chronic”): Dependientes de la dosis y tiempo de uso. Son poco frecuentes y se producen normalmente por acúmulo de dosis. Un ejemplo sería la nefropatía por AINE. Pueden requerir la reducción de la dosis o el abandono de la terapia (1).
- Tipo D (“Delayed”). Son poco frecuentes, generalmente dosis-dependientes, y se manifiestan tiempo después de haber dejado de usar el fármaco. Como ejemplos se pueden nombrar el adenocarcinoma de vagina de células claras en las hijas de madres que tomaron Dietilestilbestrol durante el embarazo, la

carcinogénesis por fármacos o la discinesia tardía por neurolépticos. A menudo, son intratables (1).

- **Tipo E (“End of therapy”):** Síndrome de retirada. Se producen cuando se retira un fármaco. Se engloban aquí el síndrome de retirada por opiáceos, o la isquemia miocárdica tras retirada de tratamiento betabloqueante. Pueden requerir reintroducir el fármaco y algunas se pueden prevenir mediante pautas descendentes de tratamiento, como en el caso de los corticoides (1).
- **Tipo F (“Failure”):** Fallo inesperado de la terapia que tiene como consecuencia un efecto nocivo en el paciente. Son comunes, generalmente relacionadas con la dosis o con interacciones medicamentosas. Un ejemplo sería la dosis habitual de anticonceptivos orales en una mujer en tratamiento concomitante con inductores del citocromo P450 podría resultar insuficiente (1).

FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es definida por la OMS como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos” (4). Trata de conocer la y seguridad de los medicamentos una vez comercializados, así como información sobre el riesgo del uso de los fármacos en grupos de población concretos como ancianos, niños o embarazadas y los problemas que puedan derivar de un uso prolongado del medicamento o de su combinación con otros fármacos, situaciones estas donde no se ha podido conocer el riesgo de los fármacos durante los ensayos clínicos previos a la comercialización (4).

Entre los principales objetivos de los programas de farmacovigilancia están (4):

- Detección precoz de reacciones adversas e interacciones desconocidas previamente.
- Detección de aumentos en la frecuencia de las reacciones adversas ya conocidas.
- Identificación de factores de riesgo y de los mecanismos implicados en la presentación de reacciones adversas.
- Evaluación y comunicación de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos.

- Fomentar la enseñanza de la farmacovigilancia y formación clínica y comunicación dirigida a los profesionales de la salud y al público general.
- Mejorar la salud y seguridad públicas y del paciente en lo referente al uso racional y seguro de medicamentos.

Los sistemas de farmacovigilancia utilizan, entre otros métodos, la notificación espontánea de sospechas de RAM para lograr sus objetivos; siendo esta el pilar básico en cualquier sistema de farmacovigilancia. La notificación de sospechas de RAM es realizada por profesionales sanitarios y laboratorios farmacéuticos, para los que esta notificación es obligatoria, y también por los propios ciudadanos (2).

Farmacovigilancia en España: el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H):

En nuestro país existe un sistema de farmacovigilancia que se encarga de las tareas mencionadas anteriormente. Se trata de un sistema descentralizado integrado por 17 centros autonómicos y coordinados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (3).

El SEFV-H recoge y evalúa toda la información relativa a reacciones adversas causadas por fármacos que son notificadas en España. Las notificaciones de sospechas de RAM son incluidas en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). Así, esta base de datos contiene las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, transmitidas por profesionales sanitarios, ciudadanos y laboratorios farmacéuticos, además de casos procedentes de revisiones bibliográficas realizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Esta base de datos contiene notificaciones desde 1983 (5).

SARCOMA DE KAPOSI

El Sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor vascular originado a partir de las células endoteliales en respuesta a la infección por el virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8). Un factor clave que aumenta la probabilidad de que aparezca este tumor en personas con infección por HHV-8 es la inmunosupresión (Sobre todo por SIDA y fármacos inmunosupresores en pacientes trasplantados). Clásicamente, se distinguen cuatro variedades de presentación del Sarcoma de Kaposi (6):

- Sarcoma de Kaposi clásico: Aparece en torno a la sexta década de la vida y es más frecuente en pacientes de origen mediterráneo (Turquía e Italia son los países con mayor prevalencia de la enfermedad) y principalmente en hombres. Suele presentar un curso benigno y una evolución lenta. Normalmente se trata de una afectación únicamente cutánea, más frecuentemente en las extremidades inferiores. Las lesiones pueden ser dolorosas, sangrantes o edematosas, limitando la deambulaci3n. Aunque puede estar afectado cualquier 3rgano interno, la afectaci3n extracutánea es infrecuente en esta variante (6,7).
- Sarcoma de Kaposi endémico: Aparece a más temprana edad, en torno a los 30-45 años. Esta variante aparece en África, independientemente de la infecci3n por VIH y puede presentarse de dos maneras, como la variante nodular (con un curso similar al SK clásico) y como la variante linfadenopática, que se presenta en ni os y puede ser letal (6,7).
- Sarcoma de Kaposi epidémico: Asociado al SIDA. Aparece con mayor frecuencia en varones. Se trata de uno de los tumores más frecuentes asociados al SIDA y presenta predilecci3n por la regi3n cefálica, afectando a párpados, nariz u orejas. Además, es frecuente la afectaci3n de mucosas (sobre todo la oral) y ésta puede ser la manifestaci3n inicial hasta en un 15% de los casos. Es el subtipo que con mayor frecuencia presenta afectaci3n extracutánea, sobre todo pulmonar, ganglionar y gastrointestinal (6,7).
- Sarcoma de Kaposi iatrogénico: Es la variante de inter3s para este trabajo. Se conoce sobre todo en pacientes trasplantados, debido al tratamiento inmunosupresor que reciben. La incidencia de SK se incrementa 100 veces en este tipo de pacientes por este motivo. Es una forma de presentaci3n poco com3n, siendo más frecuente su presentaci3n en individuos con riesgo de SK clásico (origen mediterráneo). Suele tener un curso agresivo pudiendo presentar afectaci3n visceral. La retirada de los fármacos inmunosupresores puede causar la remisi3n de la enfermedad (7,8).

Clínicamente, el Sarcoma de Kaposi se manifiesta con lesiones que pueden variar desde un tama o pequeño hasta lesiones de varios centímetros, pueden mantenerse estables o evolucionar rápidamente. Inician como máculas violáceas y evolucionan a placas o nódulos que finalmente, pueden ulcerarse y sangrar. Frecuentemente las

zonas implicadas son piel, mucosa oral y ganglios. En cuanto a la afectación visceral, los órganos más comúnmente afectados son pulmón, tracto gastrointestinal, cavidades oral y nasal, genitales, bazo y médula ósea (6,7). El diagnóstico es histológico, evidenciándose en la biopsia células fusiformes en la dermis que forman luces vasculares irregulares. También se utiliza la PCR de hibridación *in situ* (ISH-PCR) para demostrar la presencia del HHV-8 en estas células (6,7).

El tratamiento incluye varias alternativas y debe ser individualizado según la variante de SK, el estado del paciente y si la enfermedad es local o está diseminada. El tratamiento local está indicado en los estadios iniciales y entre ellos se encuentran la cirugía, la crioterapia o el láser. También se puede emplear radioterapia, ya que es un tumor muy radiosensible. En estadios avanzados se puede emplear quimioterapia o interferón alfa. En la variante asociada a SIDA es eficaz el tratamiento antirretroviral (6,7). Está bien estudiado que el riesgo de sarcoma de Kaposi aumenta con el grado de inmunosupresión, por lo que el tratamiento principal del mismo es modificar el régimen de inmunosupresión o reducir las dosis, pudiendo asociarse también terapias locales o sistémicas (6,7). En base a esto, consideramos que el sarcoma de Kaposi es una RAM de tipo A. Otra opción interesante es la modificación de su tratamiento inmunosupresor por fármacos que además de evitar el rechazo tengan acción antineoplásica como el Sirolimus (6,7).

Se debe sospechar, por tanto, que cualquier fármaco inmunosupresor puede inducir la aparición de Sarcoma de Kaposi. En las últimas décadas se han comercializado numerosos fármacos con actividad inmunomoduladora, para algunos de ellos se han descrito casos relacionados con Sarcoma de Kaposi como los fármacos Anti-TNF alfa (8) o con fármacos para el tratamiento de la Esclerosis múltiple como Fingolimod (9). El conocimiento de los fármacos que pueden asociarse con Sarcoma de Kaposi es importante para que los profesionales sanitarios puedan identificar mejor a los pacientes de riesgo y, así, proceder de la mejor manera. La base de datos del SEFV-H nos permite identificar los posibles fármacos con los que se asocia el Sarcoma de Kaposi e incluso generar hipótesis de relación con medicamentos para los que previamente no había información en relación a esta asociación.

2. OBJETIVOS

- **Objetivo principal:** Identificar los fármacos que se notifican asociados a Sarcoma de Kaposi en la base de datos de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H)
- **Objetivos específicos:**
 - Conocer los fármacos con los que esta reacción adversa se notifica con mayor frecuencia.
 - Describir las características principales de los casos de Sarcoma de Kaposi notificados
 - Conocer las características de los pacientes para los que se notifican más casos
 - Generar nuevas hipótesis de asociación entre Sarcoma de Kaposi y fármacos para los que esta reacción es desconocida.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Se realiza un estudio observacional descriptivo de los casos de Sarcoma de Kaposi asociado a fármacos recogidos en la base de datos del SEFV-H, FEDRA. Para ello se hace una búsqueda de los casos de Sarcoma de Kaposi reportados de forma espontánea al SEFV-H hasta el 31-03-2020.

Se estudiaron las características de los casos notificados, las características de los pacientes, la existencia de pruebas diagnósticas para Sarcoma de Kaposi y los fármacos implicados. Como pruebas diagnósticas de Sarcoma de Kaposi se consideran, por un lado, la detección de HHV-8 mediante PCR y, por otro, la biopsia compatible (incluyendo estudios de inmunofluorescencia).

Para tratar la información relativa a los fármacos, se asignó a cada principio activo su grupo terapéutico según la clasificación ATC. En la información relativa a los fármacos, al ser los casos cargados en la base de datos FEDRA, se les asigna su papel en la reacción adversa: "sospechoso" si se cree que el fármaco ha podido causar la reacción, "interacción" si se cree que la reacción adversa ha sido causada por la interacción entre dos o más fármacos y "concomitante" para los fármacos que tomara el paciente pero

que no se cree que tengan relación con la reacción. Para evitar el error que supondría no considerar sospechosos ciertos fármacos que puedan haber causado la reacción, se revaluó esta información, considerando que un fármaco podía ser sospechoso si cumplía los siguientes criterios: que la secuencia temporal entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción adversa fuese plausible y que el fármaco tuviese propiedades inmunosupresoras. También se ha tenido en cuenta el periodo de latencia entre la administración del fármaco y la reacción adversa y el análisis de causas alternativas que puedan explicar la aparición de Sarcoma de Kaposi. Para analizar la latencia de los fármacos de manera homogénea se unificaron todas las unidades de medida a “meses desde la primera dosis”.

Criterios de inclusión

Casos válidos notificados al SEFV-H de manera espontánea y en los que se haya notificado Sarcoma de Kaposi como reacción adversa.

Criterios de exclusión

Pacientes con SIDA

Para ello, los filtros de búsqueda utilizados en la base de datos fueron:

- Tipo de notificación: Espontánea
- Anuladas: No Anulada
- Caso válido: Es caso válido
- Reacción adversa - “Sarcomas de Kaposi”
- Fecha de alta: 01/01/1982 - 31/03/2020

Para saber si el paciente era VIH se revisó la información incluida en cada uno de los casos.

ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos de los casos se analizaron con la herramienta Excel 2016.

4. RESULTADOS

Durante el periodo estudiado (01/01/1982 hasta 31/03/2020), el número total de casos de sospechas de reacciones adversas a cualquier fármaco notificadas de forma espontánea al SEFV-H fue de 310.223. Los casos notificados de sospecha de Sarcoma de Kaposi fueron 41 (0.01%). Tras la revisión de la información de cada caso, se excluyeron 8 casos que incluían pacientes con infección por VIH, esta información se extrajo a través del apartado correspondiente a la historia clínica de los pacientes y al historial farmacológico. Finalmente, los casos que cumplieron los criterios de inclusión fueron 33 y son la muestra utilizada en este estudio.

PROCEDENCIA DE LOS CASOS NOTIFICADOS

Para el análisis de los casos, observamos en primer lugar la procedencia de la notificación, tanto el tipo de centro del que procedía como la profesión del notificador. El 48,5% (n=16) de los casos habían sido notificados desde un centro intrahospitalario, sin embargo, en el 51,5% (n=17) restante el tipo de centro era desconocido. En cuanto a la profesión del notificador, la mayor parte de los casos (58%, n=19) la notificación provino de un médico, un 6% (n=2) fueron casos notificados por un farmacéutico y otro 6% (n=2) por un usuario. El 30% restante (n=10) fueron notificados por un profesional sanitario no especificado (Figura 1).

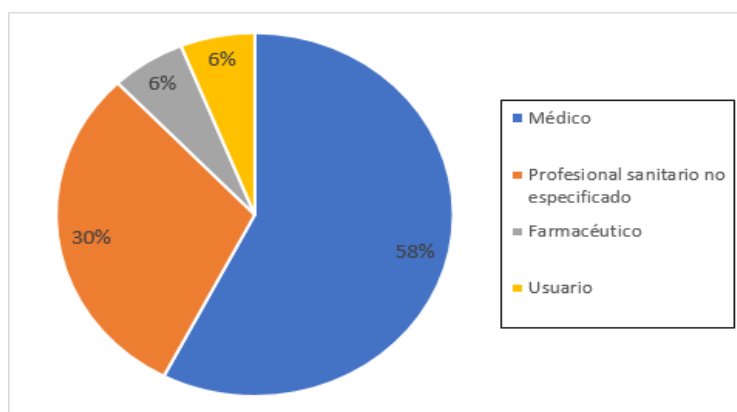


Figura 1. Distribución del número de casos según la profesión del notificador

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En cuanto a los pacientes afectados, la mayor parte de los pacientes (73%, n=24) eran varones, mientras que solo el 27% (n=9) eran mujeres (Figura 2).

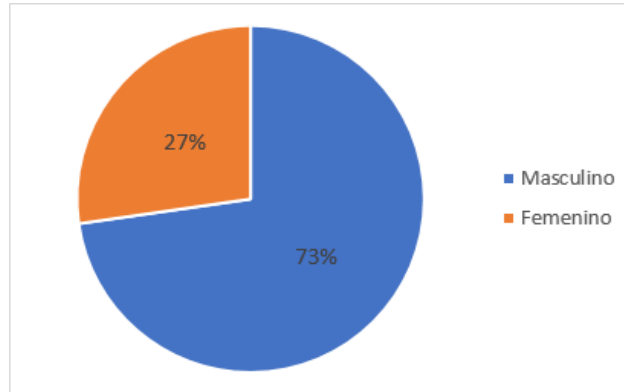


Figura 2. Distribución del número de casos de SK en función del sexo de los pacientes.

La edad de los pacientes variaba entre 2 y 86 años (mediana = 62,5 años), destacando 2 casos en niños de 2 años que aumentan considerablemente el rango de la muestra (84 años), ya que el siguiente caso más joven ocurrió en un paciente de 30 años. Si se clasifican a los pacientes por grupo de edad (lactantes: < 2 años; niño: 2 a 12 años; adolescente: 13 a 18 años; adulto: 19 a 65 y anciano: > 65 años). El 45,5% de los casos (n=15) ocurrió en pacientes adultos, un 42,4% (n=14) ocurrió en ancianos y tan solo un 6% (n=2) en niños. En el 6% restante la edad se desconocía. No se notificó ningún caso en lactantes ni en adolescentes (Figura 3).

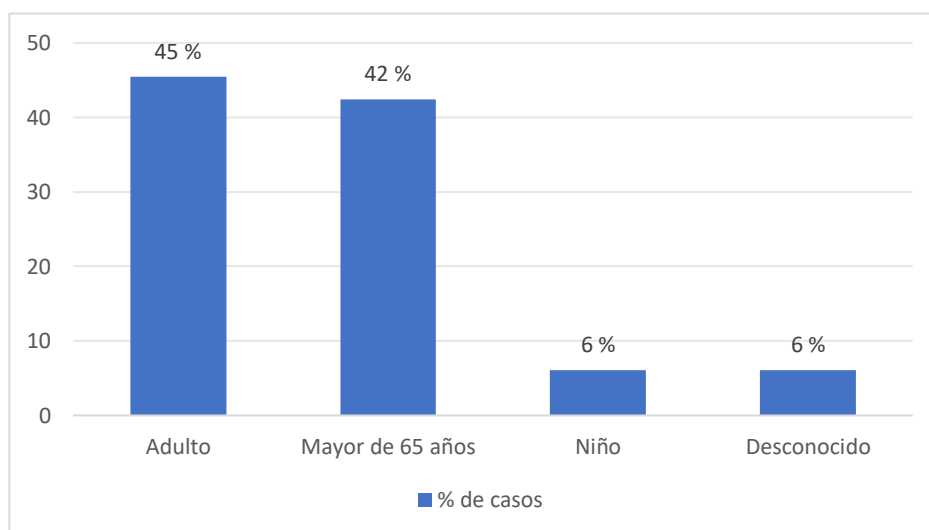


Figura 3. Distribución del número de casos de SK según el grupo de edad de los pacientes.

Para finalizar el análisis de los pacientes, nos fijamos en su historia clínica y en las indicaciones de los fármacos que tomaban para obtener información sobre sus enfermedades. Un 21% de los casos (n=7) tenían historia de psoriasis, el 18% (n=6) eran trasplantados renales, también hubo 2 casos (6%) de trasplantados hepáticos y 1 caso (3%) de trasplantado pulmonar. Otras enfermedades documentadas son la enfermedad de Crohn (9%; n=3), la enfermedad de Goodpasture (9%; n=3), la espondilitis anquilosante (6%; n=2) o la hipertensión arterial (6%; n=2). Las siguientes enfermedades aparecen registradas en 1 caso (3%) cada una: enfermedad de Parkinson, dislipidemia, diabetes mellitus, colitis ulcerosa, arteritis de la temporal, pénfigo, angina de pecho, síndrome antisintetasa, metástasis ósea, mieloma múltiple, artritis reumatoide, nefropatía por IgA y neumonía organizada criptogénica.

CARACTERÍSTICAS DE LOS SK NOTIFICADOS

El 100% de los casos fueron considerados graves, los criterios para establecer la gravedad fueron en un 76% (n=25) por tratarse de una enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante, en un 12% (n=4) por la necesidad de ingreso hospitalario, otro 9% (n=3) por poner en peligro la vida del paciente y finalmente en otro 3% (n=1) el criterio de gravedad fue el desenlace mortal de la reacción (Figura 4).

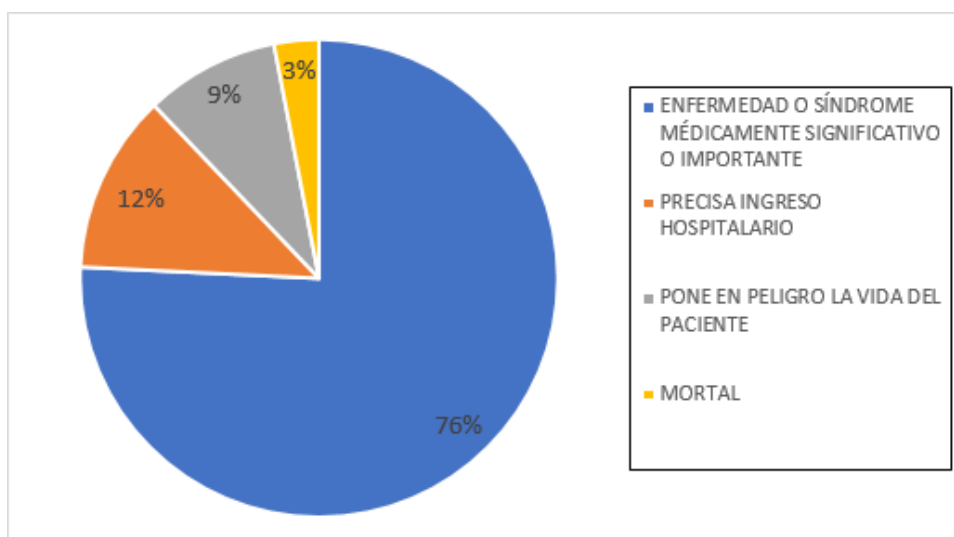


Figura 4. Distribución del número de casos según su criterio de gravedad.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Aparecen documentadas pruebas diagnósticas de sarcoma de Kaposi en el 54,5% (n=18) de los casos, en el 45,5% (n=15) restante no se identifica ninguna prueba en relación con el SK o el HHV-8. De los casos con diagnóstico confirmado, el 83,3% (n=15) fue confirmado mediante una prueba anatomopatológica (biopsia o inmunohistoquímica), el 27,8% (n=5) fue confirmado mediante la detección del HHV-8 por PCR. En 2 casos (11,1%) el diagnóstico fue confirmado por los dos tipos de pruebas.

FÁRMACOS IMPLICADOS

En total en los 33 casos de SK los pacientes estaban tomando 97 fármacos. De ellos el 73,2% (n=71) de ellos fue considerado "sospechoso", mientras que el 26,8% (n=26) se había considerado "concomitante". No se había codificado en ningún caso sospecha por "interacción" entre dos o más fármacos. De los 71 considerados sospechosos, 13 de ellos lo fueron tras la reevaluación de su papel en la reacción para este estudio.

De los 71 fármacos considerados sospechosos, el principio activo asociado a un mayor número de casos fue la prednisona (45%; n=15), seguida del micofenolato mofetilo (27%; n=9). Les siguen el tacrolimus (18%; n=6), la azatioprina (15%; n=5), el adalimumab (15%; n=5), infliximab (15%; n=5) y la ciclosporina (12%; n=4). Otros principios activos sospechosos son el metotrexato (9%; n=3), el etanercept (9%; n=3), mercaptopurina (6%; n=2), ciclofosfamida (6%; n=2) o dexametasona (6%; n=2). Por último, hay 1 caso notificado (3%) con cada uno de estos principios activos: deflazacort, triamcinolona, betametasona, metilprednisolona, sirolimus, tofacitinib, lenalidomida y acitretina.

En el 64% de los casos (n=21) había más de un fármaco inmunosupresor implicado, en el 36% restante (n=12) solo había un fármaco sospechoso.

Tras agrupar los fármacos según su grupo terapéutico, utilizando la clasificación de la ATC, vemos que la mayor parte de los casos (70%; n=23) están asociados a la toma de glucocorticoides. Otros grupos terapéuticos con gran impacto son los inhibidores de TNF-Alfa, implicados en un 39% de los casos (n=13), los inmunosupresores selectivos (33%; n=11) y los inhibidores de la calcineurina (30%; n=10). También hay casos en los que aparecen análogos de purinas (6%; n=2), agentes alquilantes (6%; n=2) y retinoides para el tratamiento de la psoriasis (3%; n=1) (Tabla 1).

Tabla 1. Principios activos sospechosos de haber causado SK clasificados por grupos terapéuticos.

FÁRMACOS	Nº DE CASOS (%)
GLUCOCORTICOIDES (H02AB)	23 (70)
PREDNISONA	15 (45)
CORTICOIDE (Sin especificar)	2 (6)
DEXAMETASONA	2 (6)
DEFLAZACORT	1 (3)
TRIAMCINOLONA	1 (3)
BETAMETASONA	1 (3)
METILPREDNISOLONA	1 (3)
INHIBIDORES TNF-ALFA (L04AB)	13 (39)
ADALIMUMAB	5 (15)
INFLIXIMAB	5 (15)
ETANERCEPT	3 (9)
INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS (L04AA)	11 (33)
MICOFENOLATO MOFETILO	9 (27)
SIROLIMUS	1 (3)
TOFACITINIB	1 (3)
INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA (L04AD)	10 (30)
TACROLIMUS	6 (18)
CICLOSPORINA	4 (12)
OTROS INMUNOSUPRESORES (L04AX)	9 (27)
AZATIOPRINA	5 (15)
METOTREXATO	3 (9)
LENALIDOMIDA	1 (3)
ANÁLOGOS DE PURINAS (L01BB)	2 (6)
MERCAPTOPURINA	2 (6)
AGENTES ALQUILANTES (L01AA)	2 (6)
CICLOFOSFAMIDA	2 (6)
RETINOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS(D05BB)	1 (3)
ACITRETINA	1 (3)

RELACIÓN FÁRMACO- REACCIÓN

Un parámetro importante a estudiar en la relación de un fármaco y una reacción adversa es el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción (latencia). En este estudio tenemos la información relativa a la latencia desde la primera dosis en un 39,4% de los fármacos sospechosos. La latencia media tras la primera dosis del fármaco fue de 29 meses (rango 1,3 a 156 meses).

En cuanto a las medidas tomadas con los fármacos sospechosos ante la aparición de la reacción adversa, la medida más frecuentemente adoptada fue la retirada del fármaco en un 48%(n=34). Para un 9% (n=6) de los fármacos se redujo la dosis, mientras que

en un 7% (n=5) no se realizó ninguna modificación. Para un 4% de los fármacos no era aplicable ninguna medida y tan sólo se optó por aumentar la dosis con un fármaco (1%). La información sobre la medida adoptada era desconocida para un 31% de los fármacos (n=22) (Figura 5).

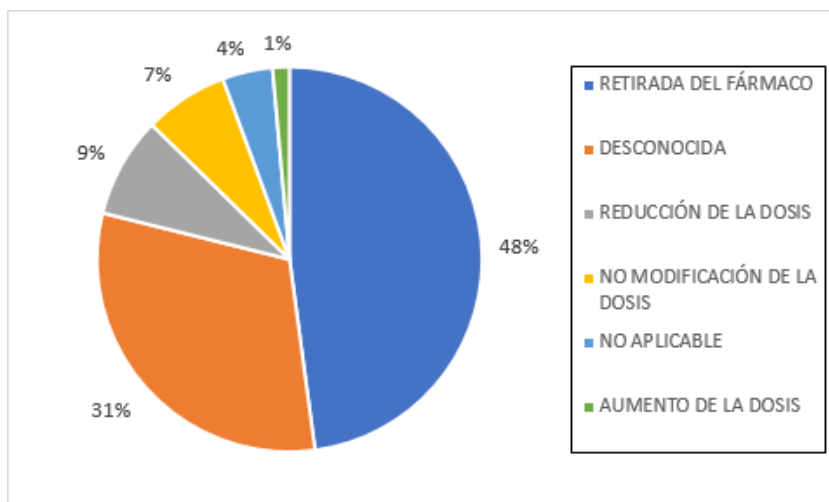


Figura 5. Distribución de la medida adoptada con los fármacos sospechosos.

En cuanto al desenlace de la reacción adversa, hasta un 49% (n=16) de los pacientes se recuperaron totalmente. En el momento de la notificación, un 30% (n=10) de los pacientes se encontraban en proceso de recuperación, 1 paciente no se había recuperado (3%) y 1 paciente había fallecido (3%). En el 15% (n=5) de los casos se desconocía el desenlace de la reacción (Figura 6).

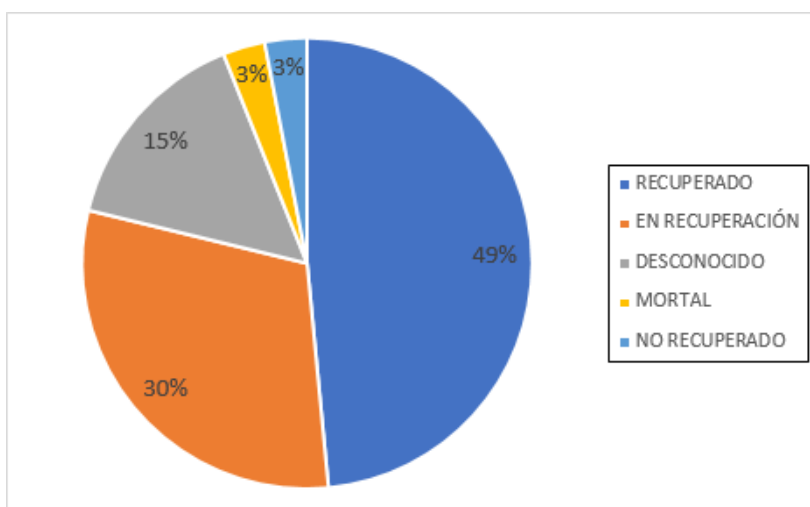


Figura 6. Distribución del número de casos según el desenlace de la reacción adversa.

CAUSAS ALTERNATIVAS

La principal causa alternativa analizada fue la presencia de infección por VIH en los pacientes, ya que está bien descrita su asociación con la aparición de Sarcoma de Kaposi y era el criterio de exclusión establecido previamente. De los 41 casos iniciales, excluimos a 8 pacientes por este motivo, ya que hallamos datos directos o indirectos de la infección por VIH. En 5 de los pacientes aparecía registrada la Infección por VIH en la historia clínica, mientras que en los otros 3 se dedujo por la presencia de tratamiento antirretroviral. Merece especial mención el caso de un paciente con infección VIH documentada en la historia clínica que también recibió un trasplante renal y medicación inmunosupresora (tacrolimus, prednisona y micofenolato mofetilo).

La edad también es un factor a tener en cuenta ya que la variante clásica del SK aparece con mayor frecuencia a partir de la 6ª y 7ª década de la vida. En nuestro estudio 13 pacientes tenían < 60 años (39%), en los que parece razonable descartar esta opción.

5. DISCUSIÓN

La notificación de casos de SK al SEFV-H representa un porcentaje muy pequeño de todos los casos de sospechas de reacciones adversas a fármacos notificados en nuestro país (0.01%). El SK es una enfermedad de prevalencia baja (10,11), lo que podría explicar este hecho. La mayor parte de los casos de SK notificados al SEFV-H han sido notificados por médicos y dentro del medio hospitalario; son estos profesionales los que más casos aportan a la base de datos FEDRA, más aún en patologías como el SK que requieren de un diagnóstico por especialistas.

La mayor parte de los casos eran hombres. La mayoría pertenecían al grupo de edad adulto (18 a 65 años) o > 65 años, lo cual puede deberse al aumento de enfermedades inmunomediadas con la edad. Estos datos coinciden con los casos de la literatura (12,13).

Todos los casos notificados fueron considerados graves. Esto es esperable dado el tipo de patología. Llama la atención, además, un caso en el que el resultado fue mortal. Una de las limitaciones de las bases de datos de farmacovigilancia es que no se dispone de toda la información ya que los notificadores no indican siempre toda la información de la que disponen. En esta serie de casos, existía información sobre pruebas diagnósticas

que confirmaran el SK en más de la mitad de los casos (54,5%). Las pruebas realizadas fueron biopsia de las lesiones y la demostración de infección por HHV-8 mediante PCR. Estas pruebas son las requeridas para diagnosticar esta enfermedad, ya que la infección por HHV-8 es un factor necesario para el desarrollo de la enfermedad, aunque no suficiente, ya que se debe acompañar de cierto grado de inmunosupresión (14).

En relación al tipo de fármacos implicados, los resultados de nuestro estudio concuerdan con el conocimiento previo sobre el tema y con la etiopatogenia de la enfermedad, ya que todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor, ya fuera por ser receptores de trasplante o por otras enfermedades inmunomediadas.

Dentro de los fármacos inmunosupresores, los glucocorticoides fueron los fármacos notificados con mayor frecuencia. La relación de estos fármacos con el SK está bien establecida (15,16). Por otra parte, son el grupo de inmunosupresores usados con más frecuencia y, en la mayoría de las ocasiones, además, se usan junto con otros tratamientos, por lo que es difícil establecer qué fármaco o si fue la suma de varios los causantes de la patología. El grupo de inhibidores de TNF-alfa (infiximab, adalimumab y etanercept) fue el segundo en frecuencia, relación también plausible por el mecanismo inmunosupresor y descrita en varios estudios (8,17). Llama la atención, sin embargo, que estos fármacos sean el segundo grupo ya que son fármacos de más reciente comercialización y, por tanto, llevan menos tiempo utilizándose y han tenido menos tiempo de ser objeto de notificaciones al SEFV-H en comparación con los corticoides. El SK no está descrito en las fichas técnicas de los fármacos incluidos en este grupo.

Otros fármacos inmunosupresores que aparecen ligados a varios casos y para los que se conoce su relación con la variante iatrogénica del SK son los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina), micofenolato de mofetilo, azatioprina, ciclofosfamida o mercaptopurina (13,18–23). Aunque el metotrexato aparece en 3 casos, en todos se asocia con otros fármacos inmunosupresores y no ha sido identificado como un factor causal de SK. Además, puede ser un fármaco útil en estos pacientes, ya que inactiva la replicación del HHV-8 (13,24). Para otros fármacos notificados como lenalidomida o tofacitinib no existe tanta información al respecto, aunque su mecanismo inmunosupresor hace su contribución al SK biológicamente posible.

Mención aparte merece el sirolimus, que además de mantener una correcta inmunosupresión, inhibe la progresión del SK por lo que es muy útil en pacientes trasplantados con SK en los que se requiere mantener la inmunosupresión (25).

Si bien hay que tener en cuenta que en muchos casos los pacientes tomaban varios fármacos inmunosupresores, lo cual dificulta el análisis del impacto individual de cada fármaco. A pesar de que en ningún caso se notificó una interacción entre varios fármacos, es posible que la acción conjunta de varios inmunosupresores incremente el riesgo de SK.

El periodo de latencia más bajo fue de 1,3 meses, lo que es compatible con el mecanismo de producción de esta reacción. La latencia media tras la primera dosis fue de 29 meses, lo que parece indicar que el riesgo aumenta en los pacientes con tratamientos inmunosupresores prolongados, como se ha visto en aquellos sometidos a trasplante (12).

A pesar de la gravedad de la reacción, la mayoría de los pacientes estaba recuperado o en proceso de recuperación en el momento del estudio y solo un paciente falleció. Esto parece relacionado con la retirada o reducción de la dosis de los fármacos sospechosos, que es lo que se hizo también en la mayor parte de los fármacos (57%). Otro factor puede ser que esta variante de SK se detecte en estadios más precoces.

Las medidas tomadas más frecuentemente, como ya se ha dicho, fueron la reducción o la retirada del tratamiento inmunosupresor. Esta debe ser la primera medida terapéutica en estos casos, siempre que la situación del paciente lo permita, ya que puede causar la regresión de la enfermedad; en el caso de no retirarse el fármaco implicado, el SK puede evolucionar a formas más agresivas e incluso tener desenlace fatal (13,26). En el caso de pacientes trasplantados se puede hacer el cambio a inhibidores mTOR como sirolimus (25). Si con estas medidas no se consigue la remisión, se pueden emplear terapias locales (radioterapia, cirugía, o quimioterapia local), quimioterapia sistémica (vinblastina y bleomicina) o interferón alfa en casos más avanzados (27–29).

La falta de información completa sobre la historia clínica de los pacientes en la base de datos del SEFV-H y el análisis de solo sospechas de reacción adversa son las principales limitaciones del estudio. Además de la infranotificación de casos, que es uno de los principales problemas de la notificación de sospechas de reacciones adversas a fármacos.

6. CONCLUSIONES

- El Sarcoma de Kaposi es una reacción adversa que se notifica en un porcentaje muy pequeño al SEFV-H.
- La mayor parte de los casos notificados proceden del medio intrahospitalario y son notificados por médicos.
- La mayor parte de los pacientes implicados en un SK por fármacos en la base de datos del SEFV-H son hombres.
- La mayor parte de los pacientes implicados en un SK por fármacos son mayores de 18 años.
- Todos los fármacos implicados en los casos de SK son inmunosupresores. Los glucocorticoides son el grupo terapéutico con más casos, seguidos por los fármacos anti-TNFalfa, que se relacionan con un porcentaje importante de los casos notificados al SEFV-H, y los inmunosupresores selectivos, principalmente el micofenolato de mofetilo, los inhibidores de la calcineurina y la azatioprina
- Aunque hay antecedentes publicados en la literatura, se identifica el SK como una posible nueva reacción adversa para el grupo de anti-TNFalfa, ya que no está recogida en las fichas técnicas de estos fármacos .
- Es posible que el uso de varios fármacos inmunosupresores y los tratamientos prolongados aumenten el riesgo de SK.
- El conocimiento de los fármacos que pueden causar esta reacción es vital para que los profesionales sanitarios puedan sospecharla e identificar precozmente a los pacientes con riesgo de presentarla y así actuar en consecuencia.
- La primera medida terapéutica debe ser la retirada o reducción de la dosis de los fármacos sospechosos, siempre que la situación clínica del paciente lo permita. Esta medida produce la regresión de la enfermedad en un gran porcentaje de los casos.
- La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es una herramienta que permite generar hipótesis de relación entre fármacos y reacciones adversas que previamente eran desconocidas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl*. 7 de octubre de 2000;356(9237):1255-9.
2. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. :25.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Vigilancia - Medicamentos de uso humano - ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano? [Internet]. [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/home.htm>
4. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos — La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos.
5. ANEXO_SEFV-H-005 v1- Normas correcta interpretación y utilización datos del SEFV-H.pdf.
6. Hernández-Ruiz E. Sarcoma de Kaposi. *Med CUTANEA*. 1 de marzo de 2012;(2):39-48.
7. Enríquez AR. Sarcoma de Kaposi: revisión de la literatura e ilustración de un caso. 2013;(1):9.
8. Sáinz-Gil M, Rodríguez-Jiménez P, Cárdbaba ME, Martín Arias LH. Kaposi sarcoma in patients on tumour necrosis factor alpha inhibitors: a case–noncase study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. marzo de 2020 [citado 27 de marzo de 2020];34(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16087>
9. Walker S, Brew B. Kaposi sarcoma in a fingolimod-treated patient with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. septiembre de 2016;31:217-8.
10. Marcoval J, Bonfill-Ortí M, Martínez-Molina L, Valentí-Medina F, Penín RM, Servitje O. Evolution of Kaposi sarcoma in the past 30 years in a tertiary hospital of the European Mediterranean basin. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(1):32-9.
11. Stiller CA, Trama A, Brewster DH, Verne J, Bouchardy C, Navarro C, et al.. Descriptive Epidemiology of Kaposi Sarcoma in Europe. Report From the RARECARE Project [Internet]. Vol. 38, *Cancer epidemiology*. *Cancer Epidemiol*; 2014 [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454979/?from_term=kaposi+sarcoma+AND+prevalence+AND+spain&from_pos=10
12. Cahoon EK, Linet MS, Clarke CA, Pawlish KS, Engels EA, Pfeiffer RM. Risk of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in the United States. *Int J Cancer*. 2018;143(11):2741-8.
13. Brambilla L, Tournalaki A, Genovese G. Iatrogenic Kaposi's Sarcoma: a Retrospective Cohort Study in an Italian Tertiary Care Centre. *Clin Oncol*. octubre de 2017;29(10):e165-71.
14. Bhutani M, Polizzotto MN, Uldrick TS, Yarchoan R. KSHV-associated Malignancies: Epidemiology, Pathogenesis, and Advances in Treatment. *Semin Oncol*. abril de 2015;42(2):223-46.
15. Cai J, Zheng T, Lotz M, Zhang Y, Masood R, Gill P. Glucocorticoids Induce Kaposi's Sarcoma Cell Proliferation Through the Regulation of Transforming Growth Factor-Beta [Internet]. Vol. 89, *Blood*. *Blood*; 1997 [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9057628/?from_term=Cai+J%2C+Zheng+T&from_page=2&from_pos=2
16. Trattner A, Hodak E, David M, Sandbank M. The Appearance of Kaposi Sarcoma During Corticosteroid Therapy [Internet]. Vol. 72, *Cancer*. *Cancer*; 1993 [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8348508/?from_term=Trattner+A%2C+Hodak+E&from_pos=10

17. Cohen CD, Horster S, Sander CA, Bogner JR. Kaposi's sarcoma associated with tumour necrosis factor α neutralising therapy. *Ann Rheum Dis.* 1 de julio de 2003;62(7):684-684.
18. Marzano A, Recalcati S, Menicanti C, Crosti C, Cusini M. Vegetating Nodules Following Erosions on the Oral Cavity: A Quiz. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(3):378-82.
19. Kilincalp S, Akıncı H, Hamamci M, Coşkun Y, Yüksel İ. Kaposi's sarcoma developing in a HIV-negative Crohn's disease patient shortly after azathioprine and corticosteroid treatment. *J Crohns Colitis.* junio de 2014;8(6):558-9.
20. Taniguchi T, Asano Y, Kawaguchi M, Kogure A, Mitsui H, Sugaya M, et al. Disseminated cutaneous and visceral Kaposi's sarcoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving corticosteroids and tacrolimus. *Mod Rheumatol.* 1 de junio de 2011;21(3):309-12.
21. Saxena A, Netchiporouk E, Al-Rajaibi R, Billick R, Roshdy O. Iatrogenic Kaposi's sarcoma after immunosuppressive treatment for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *JAAD Case Rep.* 1 de marzo de 2015;1(2):71-3.
22. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L, Kolanko M. Iatrogenic Kaposi's sarcoma following therapy for rheumatoid arthritis. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* abril de 2016;33(2):149-51.
23. Wall, D., McMenamin, M., O'Mahony, D., & Irvine, A. D. Kaposi Sarcoma in an Patient With Atopic Dermatitis Treated With Ciclosporin [Internet]. Vol. 2013, *BMJ case reports.* *BMJ Case Rep;* 2013 [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24265347/>
24. Curreli F, Cerimele F, Muralidhar S, Rosenthal LJ, Cesarman E, Friedman-Kien AE, et al. Transcriptional Downregulation of ORF50/Rta by Methotrexate Inhibits the Switch of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus/Human Herpesvirus 8 From Latency to Lytic Replication [Internet]. Vol. 76, *Journal of virology.* *J Virol;* 2002 [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11967335/?from_term=Curreli+F%2C+Cerimele+F&from_pos=2
25. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in Renal-Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 31 de marzo de 2005;352(13):1317-23.
26. Zavos G, Moris D, Vernadakis S, Bokos J, Lionaki S, Mamarelis G, et al. Incidence and Management of Kaposi Sarcoma in Renal Transplant Recipients: The Greek Experience. *Transplant Proc.* noviembre de 2014;46(9):3199-202.
27. Delyon J, Rabate C, Euvrard S, Harwood CA, Proby C, Güleç AT, et al. Management of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation: A European retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 1 de agosto de 2019;81(2):448-55.
28. Baykal C, Atci T, Buyukbabani N, Kutlay A. The Spectrum of Underlying Causes of Iatrogenic Kaposi's Sarcoma in a Large Series: A Retrospective Study. *Indian J Dermatol.* 2019;64(5):392-9.
29. Brambilla L, Miedico A, Ferrucci S, Romanelli A, Brambati M, Vinci M, et al. Combination of vinblastine and bleomycin as first line therapy in advanced classic Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(9):1090-4.

8. ANEXOS:

ANEXO 1:

Clasificación de las reacciones adversas medicamentosas (Ralph Edwards, Jeffrey K Aronson).

ADVERSE DRUG REACTIONS

Type of reaction	Mnemonic	Features	Examples	Management
A: Dose-related	Augmented	<ul style="list-style-type: none"> Common Related to a pharmacological action of the drug Predictable Low mortality 	<ul style="list-style-type: none"> Toxic effects: Digoxin toxicity; serotonin syndrome with SSRIs Side effects: Anticholinergic effects of tricyclic antidepressants 	<ul style="list-style-type: none"> Reduce dose or withhold Consider effects of concomitant therapy
B: Non-dose-related	Bizarre	<ul style="list-style-type: none"> Uncommon Not related to a pharmacological action of the drug Unpredictable High mortality 	<ul style="list-style-type: none"> Immunological reactions: Penicillin hypersensitivity Idiosyncratic reactions: Acute porphyria; Malignant hyperthermia; Pseudoallergy (eg, ampicillin rash) 	<ul style="list-style-type: none"> Withhold and avoid in future
C: Dose-related and time-related	Chronic	<ul style="list-style-type: none"> Uncommon Related to the cumulative dose 	<ul style="list-style-type: none"> Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression by corticosteroids 	<ul style="list-style-type: none"> Reduce dose or withhold; withdrawal may have to be prolonged
D: Time-related	Delayed	<ul style="list-style-type: none"> Uncommon Usually dose-related Occurs or becomes apparent some time after the use of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> Teratogenesis (eg, vaginal adenocarcinoma with diethylstilbestrol) Carcinogenesis Tardive dyskinesia 	<ul style="list-style-type: none"> Often intractable
E: Withdrawal	End of use	<ul style="list-style-type: none"> Uncommon Occurs soon after withdrawal of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> Opiate withdrawal syndrome Myocardial ischaemia (β-blocker withdrawal) 	<ul style="list-style-type: none"> Reintroduce and withdraw slowly
F: Unexpected failure of therapy	Failure	<ul style="list-style-type: none"> Common Dose-related Often caused by drug interactions 	<ul style="list-style-type: none"> Inadequate dosage of an oral contraceptive, particularly when used with specific enzyme inducers 	<ul style="list-style-type: none"> Increase dosage Consider effects of concomitant therapy

SSRIs=serotonin-selective reuptake inhibitors.

ANEXO 2:

Tabla resumen de la información mas relevante de los casos notificados.

Edad (años) / Sexo ¹	Fármacos sospechosos; latencia	Desenlace global	Prueba diagnóstica de SK
33 / H	infiximab; 4 meses adalimumab; 1,3 meses mercaptopurina; 6 meses prednisona; --	en recuperación	PCR HHV-8 y biopsia
54 / H	prednisona; -- tacrolimus; -- micofenolato de mofetilo; --	en recuperación	PCR HHV-8 y biopsia
66 / M	micofenolato de mofetilo; -- prednisona; -- metilprednisolona; -- ciclofosfamida; --	recuperado	Biopsia
2 / H	tacrolimus; 7,3 meses	recuperado	No
2 / H	tacrolimus; 9 meses	recuperado	No
37 / H	infiximab; -- metotrexato; -- prednisona; --	desconocido	No
66 / M	micofenolato de mofetilo; -- prednisona; --	recuperado	Biopsia
66 / M	micofenolato de mofetilo; -- prednisona; --	en recuperación	Biopsia

Edad (años) / Sexo ¹	Fármacos sospechosos; latencia	Desenlace global	Prueba diagnóstica de SK
53 / H	etanercept; -- adalimumab; --	recuperado	No
65 / H	azatioprina; -- mercaptopurina; -- metotrexato; 86 meses; -- prednisona; --	recuperado	Biopsia
45 / H	tacrolimus; 11 meses micofenolato de mofetilo; 11 meses prednisona; 11 meses	recuperado	Biopsia
59 / H	ciclofosfamida; 6 meses	recuperado	No
Desconocido / H	ciclosporina; 12 meses	en recuperación	No
73 / M	deflazacort; 156 meses tofacitinib; 156 meses metotrexato; 36 meses	en recuperación	PCR HHV-8
64 / M	tacrolimus; 36 meses corticoide; -- micofenolato de mofetilo; --	recuperado	Biopsia
76 / M	lenalidomida; 12 meses dexametasona;--	desconocido	Biopsia
78 / H	ciclosporina; -- prednisona; -- sirolimus; -- azatioprina; --	desconocido	Biopsia
71 / M	infiximab; -- azatioprina; --	desconocido	Biopsia
70 / H	prednisona; -- micofenolato de mofetilo; -- betametasona; -- triamcinolona acetonido; --	en recuperación	No
Desconocido / H	azatioprina; -- ciclosporina; 6 meses prednisona; 6 meses	recuperado	No
30 / H	ciclosporina; 12 meses	en recuperación	No
55 / H	prednisona; 12 meses	recuperado	No
61 / H	tacrolimus; -- micofenolato de mofetilo; --	mortal	No
67 / H	prednisona; 15 meses	recuperado	PCR HHV-8
80 / M	infiximab; 119 meses prednisona;--	desconocido	No
53 / H	etanercept; -- adalimumab; --	desconocido	No
> 65 años / H	adalimumab; 2 meses	en recuperación	Biopsia
82 / H	prednisona;10 meses;	recuperado	PCR HHV-8
86 / H	acitretina; 2 meses;	recuperado	No
49 / H	etanercept; 55 meses adalimumab; --	no recuperado	Biopsia
58 / H	micofenolato de mofetilo; 4 meses	en recuperación	Biopsia
77 / M	dexametasona; 7 meses	en recuperación	No
61 / H	infiximab; -- corticoide; -- azatioprina;--	en recuperación	Biopsia

¹ H: hombre; M: mujer.

SARCOMA DE KAPOSÍ POR FÁRMACOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ESTUDIO EN LA BASE DE DATOS DEL SEFV-H.



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Carlos Puerta Vázquez, Jorge Ruiz Rodríguez. Tutora: María Sáinz Gil

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor vascular originado a partir de las células endoteliales en respuesta a la infección por HHV-8. Un factor clave para que aparezca es la inmunosupresión.

La variante iatrogénica ocurre en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor. El diagnóstico es histológico y el tratamiento inicial debe incluir la reducción o la retirada de los fármacos inmunosupresores.

El conocimiento de los fármacos asociados a esta reacción es de gran importancia para identificar a los pacientes de riesgo y que los profesionales sanitarios actúen en consecuencia. Para ello, cobran importancia las bases de datos de farmacovigilancia.

OBJETIVOS

1. Identificar que fármacos se asocian con la aparición de SK.
2. Describir las características principales de los casos de SK por fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa sobre el SK asociado a fármacos utilizando la base de datos científica PubMed.

Por otro lado, se realizó un estudio observacional descriptivo de los casos de Sarcoma de Kaposi asociado a fármacos recogidos en la base de datos del SEFV-H (FEDRA). Se incluyeron los casos válidos notificados de manera espontánea, excluyendo los casos de pacientes con SIDA. La muestra final fue de 33 casos.

Base de datos SEFV-H

- Sospechas de RAM a cualquier fármaco
- 310.223 casos

Casos de sospecha de SK

- Notificación espontánea
- Casos válidos
- 41 casos (0,01%)

Muestra del estudio

- Excluidos pacientes con SIDA
- 33 casos

Se estudiaron las características de los casos notificados, las características de los pacientes, la existencia de pruebas diagnósticas para Sarcoma de Kaposi y los fármacos implicados. Los datos se manejaron con Excel 2016.

RESULTADOS

1) Artículos de SK por fármacos incluidos en la revisión:

Tipos de pacientes	Tipos de estudios			
	Estudios de cohortes retrospectivos	Estudios transversales	Casos clínicos	Estudios caso - no caso
Trasplantados	Cahoon (2018) Park (2019)	Zavos (2014) Gorsane (2016)	Dollard (2018) Ramzi (2017) Geller (2018) Nauman (2019)	
No trasplantados			Chavarot (2017) Shah (2017) Bergler-Czop (2016) Walker (2016) Klinealp (2014)	Sáinz-Gil (2020)
Trasplantados Vs. no trasplantados	Brambila (2017)			

Epidemiología:

En la revisión bibliográfica se observó que el SK por fármacos fue más frecuente en:

- En hombres.
- En pacientes ancianos.
- En áreas de alta prevalencia de VHH-8, como el África subsahariana y los países mediterráneos.
- En el primer año postrasplante.

También se observó que la incidencia de SK por fármacos ha ido disminuyendo a lo largo de los años, probablemente por la mejor optimización en los protocolos inmunosupresores.

Latencias:

Los periodos de latencia entre el inicio del tratamiento inmunosupresor y la aparición del SK son largos (varios meses) y son mayores en los pacientes trasplantados que en no trasplantados.

Clínica:

El SK tiene una localización fundamentalmente cutánea, y especialmente afecta a las extremidades inferiores.

La mayor parte de casos graves con afectación sistémica se producen en pacientes no trasplantados, mientras que los casos leves con afectación simplemente cutánea son más frecuentes en trasplantados.

Riesgo de SK con los diferentes grupos de fármacos:

Los fármacos más asociados estadísticamente fueron los corticoides y la ciclosporina A. Sin embargo el trabajo de Cahoon et al., no encontró asociación entre el SK y ninguna medicación inmunosupresora concreta

Tratamiento:

La medida fundamental es reducir o eliminar el tratamiento inmunosupresor, si es posible clínicamente.

También se ha visto que es efectiva la sustitución de algunos fármacos como los corticoides y la ciclosporina A por sirolimus o everolimus. En pacientes no respondedores o en los que no son viables estas estrategias se puede emplear diversas terapias locales o incluso quimioterapia sistémica en estadios avanzados.

2) Estudio descriptivo en FEDRA:

La mayor parte de los casos fueron notificados por médicos y dentro del medio hospitalario; el 73% eran hombres y la mayoría eran adultos (45%) o > de 65 años (42%) (mediana de edad 62,5 años). Dado el tipo de patología todos los casos fueron considerados graves; aunque la mayoría se recuperó, uno de los casos fue mortal. En el 54,5% de los pacientes existía información sobre pruebas diagnósticas (biopsia o PCR de HHV-8).

Tabla 1. Principios activos sospechosos de SK ordenados por grupo terapéutico

Fármacos	Nº de casos (%)
Glucocorticoides (H02AB)	23 (70)
Prednisona	15 (45)
Corticoide (sin especificar)	2 (6)
Dexametasona	2 (6)
Deflazacort	1 (3)
Triamcinolona	1 (3)
Betametasona	1 (3)
Metilprednisolona	1 (3)
Inhibidores TNF-alfa (L04AB)	13 (39)
Adalimumab	5 (15)
Infliximab	5 (15)
Etanercept	3 (9)
Inmunosupresores selectivos (L04AA)	11 (33)
Micofenolato mofetilo	9 (27)
Sirolimus	1 (3)
Tofacitinib	1 (3)
Inhibidores de la calcineurina (L04AD)	10 (30)
Tacrolimus	6 (18)
Ciclosporina	4 (12)
Otros inmunosupresores (L04AX)	9 (27)
Asatropina	5 (15)
Metotrexato	3 (9)
Lenalidomida	1 (3)

La latencia media tras la primera dosis fue de 29 meses. Por último, las medidas tomadas más frecuentemente fueron la retirada del fármaco (48%) y la reducción de la dosis (9%).

CONCLUSIONES

1. El riesgo de SK iatrogénico aumenta en hombres, con la edad y en áreas de alta prevalencia de VHH-8. Conciernen con esto los datos del SEFV-H, ya que la mayor parte de los casos notificados son hombres y > 18 años.
2. En la literatura los fármacos más asociados a SK son los corticoides y la ciclosporina A, aunque en el estudio de cohortes más importante realizado en USA (Cahoon et al.) no se encontró significación estadística para ningún grupo de fármacos concreto.
3. Todos los fármacos implicados son inmunosupresores, siendo los glucocorticoides el grupo más habitual. Los siguen los anti TNF-alfa y algunos inmunosupresores selectivos. El uso de varios inmunosupresores y los tratamientos prolongados pueden incrementar el riesgo.
4. Se identifica el SK como una posible nueva reacción adversa para el grupo de anti TNF-alfa.
5. La primera medida terapéutica debe ser la reducción o retirada de los fármacos sospechosos ya que con el SK remite en la mayoría de los casos.
6. La notificación de sospechas de reacciones adversas es una herramienta útil que permite generar hipótesis de relación entre reacciones y fármacos previamente desconocidas. El SK es una reacción adversa notificada en un porcentaje muy pequeño a la SEFV-H.

BIBLIOGRAFÍA PRINCIPAL

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet Lond Engl. 7 de octubre de 2000;356(9237):1255-9.
2. Hernández-Ruiz E. Sarcoma de Kaposi. Med CUTANEA. 1 de marzo de 2012;(2):39-48.
3. Sáinz-Gil M, Rodríguez-Jiménez P, Cárdbaba ME, Martín Arias LH. Kaposi sarcoma in patients on tumour necrosis factor alpha inhibitors: a case-noncase study
4. Cahoon EK, Linet MS, Clarke CA, Pawlish KS, Engels EA, Pfeiffer RM. Risk of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in the United States. Int J Cancer. 2018;143(11):2741-8.
5. Brambilla L, Toulaki A, Genovese G. Iatrogenic Kaposi's Sarcoma: a Retrospective Cohort Study in an Italian Tertiary Care Centre. Clin Oncol. octubre de 2017;29(10):e165-71.