

Casos Clínicos

En esta sección presentamos dos casos clínicos, los cuales contienen elementos importantes para nuestro aprendizaje en farmacovigilancia.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de sexo femenino, 23 años de edad, 60 Kg de peso y estatura desconocida, con diagnóstico de epilepsia y esquizofrenia, hospitalizada hace un mes en un servicio de psiquiatría¹.

Entre los antecedentes médicos de relevancia se informa crisis de ausencia a los 8 años y crisis tónico-clónicas a los 10 años; alérgica al ibuprofeno, con hábito de consumo de tabaco (2 cigarrillos/día), marihuana, pasta base y neoprán ocasional. Sin antecedentes quirúrgicos¹.

Paciente en tratamiento para la epilepsia con ácido valproico en dosis de 500 mg, dos veces al día (se desconoce fecha de inicio), haloperidol como tratamiento de la esquizofrenia en dosis de 5 mg una vez al día y quetiapina en dosis de 400 mg una vez al día (fecha de inicio el 09 de agosto de 2017)¹.

En julio de 2017 se instaura terapia con lamotrigina, para el tratamiento de la epilepsia, lo cual se hace, mediante escalada posológica, de la siguiente manera: 24/07/17: 12,5 mg; 25/07/17: 25 mg; 27/07/17: 50 mg; 31/07/17: 75 mg; 02/08/17: 100 mg; Se mantuvo con esta dosis hasta su suspensión, el día 21 de agosto de 2017, por presentación de la RAM¹. La paciente inicia lesiones papulares pruriginosas de predominio en la región facial y tercio superior del dorso y tórax, sin fiebre asociada. Ese mismo día se suspende la terapia con lamotrigina y haloperidol, se

mantiene el ácido valproico. Tres días después persiste la sintomatología, asociándose a compromiso de mucosa oral, con aparición de lesiones ulceradas, sangrantes y dolorosas. El día 25 de agosto de 2017, paciente en malas condiciones generales, con dolor 8/10 de la escala visual análoga (EVA), pero manteniéndose afebril, normocárdica, normotensa y sin requerimiento de oxígeno. Al examen físico destaca signo de Nikolsky positivo, lesiones pápulo-eritematosas extensas pruriginosas y dolorosas a la palpación, edema facial y palpebral, labios agrietados, queilitis angular y mucosa oral con contenido algodonoso. Además, presenta compromiso ocular y de mucosa oral¹.

Se realiza biopsia el 30 de agosto de 2017, con resultados de hallazgos morfológicos concordantes con lesión de tipo eritema multiforme / Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), motivo por el cual se reporta al Instituto de Salud Pública como un caso de Síndrome de Stevens Johnson con observación de Necrólisis Epidérmica Tóxica secundaria a lamotrigina¹.

Los eventos de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) secundarios a Lamotrigina son reacciones esperadas y descritas para este medicamento^{2,5}.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia⁶, que le asignó una causalidad de “Posible”, pues existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la apa-

rición de la RAM, sin embargo, es necesario considerar que la administración conjunta de ácido valproico puede inhibir la glucuronidación de lamotrigina, reduciendo su metabolismo, con el consiguiente aumento de casi al doble del valor de su vida media (aproximadamente de 14 a 70 horas)². Por eso, los pacientes que se encuentran en tratamiento conjunto de lamotrigina con ácido valproico, deben usar un régimen apropiado y específico, comenzando con 12,5 mg/día de lamotrigina las dos primeras semanas, incrementando a 25 mg en días alternos, seguido de 25 mg/día las semanas 3 y 4 y alcanzando la dosis de mantenimiento a la quinta semana. Luego puede aumentarse la dosis de lamotrigina en 25 o 50 mg, como máximo, cada 1 o 2 semanas, hasta alcanzar la dosis óptima para el paciente^{2,5,7}.

La RAM fue incorporada a la base de datos bajo la terminología Necrólisis Epidérmica Tóxica, dado el extenso compromiso epidérmico presentado por la paciente. En cuanto a la seriedad, se evaluó como “**Seria**”, pues causó su hospitalización, y el mecanismo de la RAM se clasificó como de “**Tipo B**”, es decir, se trata de una reacción relacionada con el paciente, específicamente de hipersensibilidad de tipo tardía, mediada por linfocitos T³.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1709-17632.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica. Lamictal [Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64462/FichaTecnica_64462.html.pdf]. (Consultada 25/09/2017).
3. Bolt, C. Reacciones medicamentosas severas en piel. 2011, Rev. Med. Clin. Condes; 22(6): 757 – 65.
4. VITAE Academia Biomédica Digital. Síndrome de Stevens Johnson: Necrólisis epidérmica tóxica de etiología multifactorial. [Disponible en: <http://www.bioline.org.br/request?va06008>]. (Consultada 28/09/2017).
5. Lamotrigina. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2016 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 26/09/2017).
6. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° 10, del 29 de septiembre de 2017.
7. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-1067/16. (Consultada 26/09/2017).

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo masculino, 2 años y medio de edad, 14 Kg de peso. Usuario de levocetirizina por alergias respiratorias desde septiembre de 2016¹.

Consulta con pediatra el día 10 de julio de 2017, por presentar dolor en oído izquierdo y congestión nasal, sin fiebre, ni malestar general. El pediatra diagnóstica otitis y bronquitis y le prescribe loratadina + pseudoefedrina 2,5 mL (equivalente a 1,25 mg/7,5 mg) cada 12 horas por 5 días, paracetamol 4,5 mL (equivalente a 144 mg) cada 8 horas según necesidad, salbutamol 2 puff (equivalentes a 200 mcg) cada 6 horas por 7 días y Amoxicilina 4 mL (equivalentes a 200 mg) cada 8 horas por 7 días¹.

El día 14 de julio de 2017, en horas de la madrugada, el paciente presentó fiebre objetivada en 38,5°C, la cual cedió con el uso de paracetamol. Este mismo día, en la noche, el paciente presentó un pico febril de 39,8°C, sin respuesta positiva a medicamentos antipiréticos¹.

El paciente ingresó al servicio de urgencias el 14 de julio de 2017, en horas de la noche; la pediatra de turno diagnosticó amigdalitis purulenta, sospechando, además, resistencia a la amoxicilina. Se administra ibuprofeno y medidas físicas, con lo cual la fiebre baja. El paciente es dado de alta en la madrugada del 15 de junio de 2017, con tratamiento de amoxicilina + ácido clavulánico 4 mL (equivalente a 320 mg/46 mg) cada 12 horas e ibuprofeno 3,5 mL (equivalente a 140 mg) cada 6 horas por 3 días. Al alta no se observaron síntomas de bronquitis, por lo que se recomendó completar el tratamiento con salbutamol y suspender el uso de loratadina + pseudoefedrina¹.

El día 17 de julio de 2017, el paciente presenta erupción cutánea exantemática en todo el cuerpo, exceptuando cara, manos y pies (Imágenes Nº1 y Nº2). Se consulta con pediatra, quien diagnostica una posible reacción alérgica a amoxicilina + ácido clavulánico y prescribe betametasona + clorfenamina 2 ml (equivalente a 0,1 mg/0,8 mg) cada 8 horas por 5 días, azitromicina 140 mg diarios por 5 días y suspensión de la amoxicilina + ácido clavulánico¹.

El paciente evoluciona favorablemente, recuperándose de las manifestaciones cutáneas el 21 de julio de 2017. Además, se informa que el paciente había estado expuesto previamente, en una oportunidad, a amoxicilina, sin presentar ningún tipo de reacción adversa, siendo esta la primera vez que utilizaba amoxicilina + ácido clavulánico¹.

La alergia a β -lactámicos es la primera causa de alergia medicamentosa en el mundo, representando alrededor del 30% de las alergias asociadas a medicamentos¹. Está claramente establecido que la alergia a β -lactámicos es producida por distintos mecanismos inmunológicos, destacando la hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE, lo que tiene implicancias en el tipo de estudio que se debe realizar a los pacientes que presentan clínica relacionada².

Durante la infancia, la administración de antibióticos betalactámicos por vía oral es frecuente, no siendo rara la aparición de efectos adversos tras el tratamiento, como reacciones cutáneas y síntomas gastrointestinales³. En el caso concreto de los pacientes pediátricos, se considera que las reacciones a penicilinas mediadas por IgE, así como las reacciones graves, son de rara presentación. Por todo ello, es fundamental, para evitar falsos diagnósticos, realizar una correcta evaluación del niño mediante un completo estudio alergológico³.

Las reacciones alérgicas no inmediatas a betalactámicos suelen ser más frecuentes en niños que en adultos. Se estima que, en población pediátrica, un 11% de las reacciones alérgicas son inmediatas, el 39% son aceleradas y el 50% son tardías³. La piel es el órgano más frecuentemente afectado, predominando los exantemas urticariales, seguidos en frecuencia

por los exantemas maculopapulares³, siendo estos últimos una de las reacciones que con más frecuencia se producen durante el tratamiento con betalactámicos, especialmente con aminopenicilinas³. La incidencia con el tratamiento con ampicilina es de un 9,5%. Se considera que estos exantemas son idiopáticos, ya que suelen aparecer luego de dos a tres días tras el inicio del fármaco, no están asociados a la presencia de anticuerpos IgE específicos, y no parece que predispongan al paciente a reacciones urticariales³.

El comité de Farmacovigilancia evaluó este caso asignando la categoría de causalidad **“Improbable”**, dado que, aunque se sospecha de una reacción adversa, las manifestaciones presentadas por el paciente, la cronología de los síntomas y la clínica de los mismos, sugieren la presencia de un cuadro viral. Adicionalmente, se recomendó la realización de un test cutáneo al paciente, para confirmar o descartar la posible alergia a antibióticos⁴. En cuanto a la seriedad, el caso se evaluó como **“Serio”**⁴. La literatura refiere que solo un pequeño porcentaje de niños con reacciones sugestivas de alergia a antibióticos betalactámicos, realmente lo son; la mayoría de estas reacciones pueden ser atribuidas fundamentalmente a agentes infecciosos o a la interacción entre el agente infeccioso y el fármaco⁵. Esto obliga a realizar un diagnóstico certero para no etiquetar falsamente a los pacientes como alérgicos. Por tanto, para hacer una aproximación diagnóstica, se debe realizar una adecuada anamnesis que ayude a establecer una orientación diagnóstica y un tratamiento⁵.

Imagen Nº1

Imagen Nº2



REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia Nº FV 1707-01485.
2. Guzmán, M.A, Salinas, J, Toche, P, Afani, A. Alergia a β -lactámicos. Rev Chil Infect. 2004; 21(4): 285-98.
3. Blanca, M, Torres, M.J. Reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos en la infancia. Allergol Immunopathol. 2003; 31:103-9.
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión Nº 5, del 28 de julio de 2017.
5. Díaz, A.I. Diagnóstico diferencial de los exantemas. Introducción. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2006. Madrid: Exlibris Ediciones; 2006. p. 313-15.