

Casos Clínicos

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

CASO CLINICO 1: **MIOPATÍA NECROTIZANTE** **INMUNOMEDIADA ASOCIADA A** **ATORVASTATINA**

Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo femenino, de 75 años de edad, 54 Kg de peso y 150 cm de estatura, cursando dislipidemia, tratada con atorvastatina 20 mg, 1 vez/día vía oral, desde enero de 2016 y administrada hasta el 03 de junio de 2019, día en que la paciente es hospitalizada por primera vez por cuadro de paresia y parestesia bilateral de extremidades inferiores de 1,5 a 2 meses de evolución, que avanza hacia extremidades superiores, impidiendo la bipedestación del paciente y causándole incontinencia urinaria. Se ordena realizar una resonancia a la paciente para descartar mielopatía compresiva, estudios por posible síndrome paraneoplásico, estudio inmunológico, y biopsia de deltoides. Los exámenes de laboratorio practicados a la paciente arrojan un valor de creatinquinasa (CK) de 10.946 (valor de referencia de CK: 26-140 U/L). Se administra inicialmente prednisona 60mg/día a la paciente, el día 12 de junio de 2019, en el contexto de Miopatía Inflamatoria. El caso se presenta a reumatología, manteniéndose el tratamiento con corticoides y se

agrega metotrexato, 10 mg semanal.

Los exámenes de resonancia a la columna revelan alteraciones degenerativas y discopatía; el examen inmunológico es negativo; la biopsia de deltoides, de fecha 14 de junio de 2019, da cuenta de miositis necrotizante compatible con polimiositis, sugiriéndose correlacionar con antecedentes de uso de estatinas. El día 12 de julio de 2019 se emite un informe con diagnóstico de Miositis Necrotizante, compatible con Polimiositis.

La paciente es hospitalizada por segunda vez el día 24 de julio, fecha en la cual presenta disfagia progresiva. El día 01 de agosto de 2019, la paciente es evaluada nuevamente por reumatología para completar estudio de panel miositis, antiHMGCoA-reductasa (antiHMGCRA), ingresando a la Unidad de Cuidados Intensivos el 06 de agosto para ventilación, donde se le administra gamaglobulina 0,4 g/Kg. El día 14 de agosto se rescatan valores de anticuerpos antiHMGCRA de 53,39 ug/mL, lo cual confirma miositis autoinmune derivado del uso de estatinas, iniciándose nuevamente prednisona 10 mg/día.

El 21 de agosto es controlada nuevamente por reumatología y se le indica administración de Rituximab 1g cada 15 días. Sin embargo, la paciente no se recupera y presenta secuelas de tetraparesia, encontrándose en recuperación, mantiene ventilación mecánica y es incorporada a un Programa de Rehabilitación¹.

La paciente es dada de alta hospitalaria el 17 de octubre de 2019. El 10 de diciembre del mismo año, la paciente es controlada en el Policlínico de Medicina Interna, encontrándose con kinesioterapia, con una evolución mejorada de la fuerza muscular, pero necesitando ayuda para caminar y con uso de pañal. Se deja con indicación de reiniciar la administración de Metotrexato 10 mg/semanal, ácido fólico 5 mg, prednisona 5 mg/día y calcio + Vitamina D.

El caso es reportado como **MIOSITIS asociado al uso de Atorvastatina** y con una fecha de inicio de la RAM del 03 de junio de 2019¹.

Las Miopatías Inflamatorias Idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades inmunomediadas del músculo esquelético, que presentan un compromiso de la piel y de otros órganos, así como también debilidad muscular proximal, biopsia anormal, presencia de autoanticuerpos y de valores altos de enzimas musculares, entre otros. Dentro de las MII, se han identificado nuevos síndromes y subgrupos, entre los cuales se encuentran la **Miopatía Necrotizante Inmunomediada (MNIM)**, la miopatía inflamatoria con abundantes macrófagos (IMAN), la miopatía necrosante con anticuerpos anti-SRP y la miopatía con anticuerpos anti-Jo².

La **MNIM** representa un 19% de las MII, y cursan con debilidad proximal simétrica sub-aguda, con instauración más rápida y frecuentemente más severa que en polimiositis. Además, ocurre sin lesiones cutáneas y a cualquier edad. Esta miopatía se asocia al uso de medicamentos, así como también a infecciones virales, cáncer, y en pacientes con trastornos del tejido conectivo como la esclerodermia³. Específicamente, se asocia al uso de estatinas y provoca un cuadro que puede llegar a prolongarse por más de 4 a 6 semanas a pesar de la suspensión del fármaco. En el 40% de los casos se presenta con compromiso de la musculatura distal, además es frecuente la disfagia, las mialgias, el compromiso respiratorio y cardíaco, entre otros. En este cuadro los valores de la CK se encuentran aumentados hasta 100 veces por sobre su nivel normal, pudiendo persistir a pesar de la suspensión del tratamiento con

estatina. Además, en muestras de biopsias de pacientes con MNIM se encuentran presentes marcadores inmunológicos, como anticuerpos AntiHMGR³.

La MNIM es una reacción adversa a medicamentos, descrita para Atorvastatina con una frecuencia no conocida, de naturaleza inmunológica. Esta reacción se ha presentado durante o después del tratamiento con algunas estatinas^{4,5}.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia⁶, asignando la causalidad de “**Cierta**”, pues, se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM, y no puede ser explicada por la enfermedad concurrente ni por otros medicamentos, ya que no hubo administración de medicamentos concomitantes. Además, el resultado de la biopsia es compatible con el cuadro reportado y se revela la presencia de anticuerpos AntiHMGR, en un valor acorde con lo que se describe en literatura⁶.

La RAM fue definida como **Miopatía Necrotizante Inmunomediada (MNIM)**, dado que el caso resulta compatible con la presentación clínica de este cuadro y la temporalidad de inicio de la RAM. En cuanto a la seriedad, se evaluó como “**Seria**” pues causó la hospitalización de la paciente, con presencia de secuelas. El mecanismo de la RAM se clasifica como **Tipo B**, por tratarse de una reacción de hipersensibilidad a fármacos, de origen idiosincrásico, no predecible y dosis-independiente.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1908-44321.
2. Sahuquillo Hernández, P. Miopatías Inflamatorias Idiopáticas: Caracterización clínica, de laboratorio y patológica de una serie de 35 Pacientes [Trabajo de investigación, convocatoria de septiembre 2011]. Universidad de Barcelona [En línea]; 2011. 51 p. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2012/hdl_2072_179727/TR-SahuquilloHernandez.pdf (Citado 27/09/2019).
3. Acosta, I, Matamala JM, Jara P, Pino F, Gallardo A, et al. Miopatías inflamatorias idiopáticas: una mirada actualizada al diagnóstico y el manejo. Rev. Méd. Chile. [En

línea] 2019;147(3): 342-355. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000300342 (Citado 30/09/2019).

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] España. [Actualizado 08/2019; Citado 29/09/2019]. Ficha técnica. Atorvastatina. [20 p.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74046/74046_ft.pdf
5. Atorvastatin. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2019 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 30/09/2019)
6. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de Reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N 7°, del 27 de septiembre de 2019

CASO CLINICO 2: ERITEMA NODOSO ASOCIADO A AMOXICILINA /ACIDO CLAVULÁNICO Y ETINILESTRADIOL/GESTODENO

Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo femenino, de 28 años de edad, 84 Kg de peso y 164 cm de estatura, sin antecedentes de alergia, sin exposición previa a la amoxicilina/ácido clavulánico, sin patologías de base. A inicios de octubre de 2019 presenta un cuadro de mastitis en la mama derecha, tratada inicialmente con cloxacilina, en una dosis que la paciente no recuerda. Posteriormente, a la paciente se le realiza drenaje quirúrgico y es dada de alta con tratamiento de amoxicilina/ácido clavulánico. La paciente informa que durante los últimos cuatro meses ha estado en tratamiento con anticonceptivos orales, asociación de principios activos etinilestradiol/gestodeno, a dosis fija, el cual fue suspendido el 24 de octubre de 2019, habiéndose reiniciado tras anticoncepción oral con etinilestradiol/desogestrel. También refiere no haber recibido otros medicamentos concomitantes. La paciente consulta al Servicio de Urgencia el día 24 de octubre de 2019 por cuadro de dolor en la rodilla derecha, de cuatro días de evolución, ingresan-

do afebril, taquicárdica y normotensa. Además, en los últimos cuatro días, presenta compromiso del estado general, mialgias y lesiones eritematosas dolorosas en ambas rodillas, principalmente en la derecha; siendo hospitalizada en la Unidad de Medicina, suspendiéndose el tratamiento antibiótico de amoxicilina/ácido clavulánico. Los exámenes practicados evidencian en región posterior del codo derecho nódulo pequeño eritematoso con dolor a la palpación de aproximado 1 cm de diámetro, sin derrame articular, sinovitis o limitación del movimiento activo/pasivo. Además, presenta en la región infra-rotuliana derecha múltiples nódulos eritematosos, de hasta 4 cm, los que son dolorosos a la palpación y sin evidencia de sinovitis asociada. El día 25 de octubre de 2019 se le realiza biopsia de nódulos en pierna. Se sospecha de Paniculitis aguda sin vasculitis, sugerente de eritema nodoso por terapia antibiótica o derivado del uso de anticonceptivos orales, considerándose también que la paniculitis notificada pudiera ser secundaria al proceso infeccioso de la mama. La paciente es dada de alta el 28 de octubre de 2019, habiéndose notificado como no recuperada ¹.

El caso es reportado como **Paniculitis asociada al uso de amoxicilina/ácido clavulánico y/o etinilestradiol/gestodeno** con una fecha de inicio de la RAM del 21 de octubre de 2019 ¹.

La **paniculitis** es un término genérico usado para designar un grupo heterogéneo de procesos inflamatorios caracterizados por la existencia de inflamación en la hipodermis o tejido celular subcutáneo. La paniculitis septal sin vasculitis, también conocida como Eritema Nodoso (EN) es un síndrome clínico agudo de inflamación de la hipodermis, de etiología múltiple, caracterizado por una erupción cutánea nodular en brotes, que se presenta como nódulos cutáneos inflamatorios, dolorosos, eritematosos y calientes, y afecta principalmente la superficie pretibial de las extremidades inferiores y desaparece espontáneamente en varias semanas, sin dejar cicatrices ni atrofia residual. El EN tiene un patrón histopatológico de una paniculitis septal sin vasculitis y es probablemente la forma más común de paniculitis^{2, 3}.

La patogenia del EN no se ha determinado con precisión. Sin embargo, se trataría de un proceso inmunológico (mecanismos inmunológicos múltiples), por inmunocomplejos circulantes (reacción tipo III) o de hipersensibilidad celular retardada (reacción tipo IV), como respuesta a diferentes estímulos, estando asociado a una amplia variedad de enfermedades infecciosas y etiología no infecciosa. El EN se ha asociado con cuadros infecciosos causados por estreptococos y estafilococos, entre otros^{2,3,8}. Las causas no infecciosas comprenden el uso asociado a ciertos medicamentos, entre otros, anticonceptivos y amoxicilina, terapias hormonales^{2,3}. El embarazo también se ha descrito como otra causa de Paniculitis, representando aproximadamente el 2% de EN, probablemente como resultado de la producción de estrógeno y del desequilibrio de la relación estrógenos-progestágenos^{2,3,8}.

La Paniculitis septal sin vasculitis, también llamada EN, se presenta como reacción adversa a medicamentos, encontrándose descrita en literatura para fármacos anticonceptivos, de asociaciones que contienen etinilestradiol/gestodeno, con una frecuencia rara⁴⁻⁹. También la EN se encuentra descrita para la amoxicilina^{3,8}.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia¹⁰, asignando la causalidad de **“Posible”**, pues, existe una secuencia temporal razonable entre la administración de los medicamentos sospechosos, amoxicilina/ácido clavulánico y etinilestradiol/gestodeno, y la aparición de la RAM también puede ser explicada por la enfermedad concurrente, en este caso la mastitis descrita en la notificación.

La RAM fue reclasificada como **Eritema Nodoso**, ya que éste posee un patrón histopatológico de una **paniculitis septal sin vasculitis**, y resulta compatible con la presentación clínica de este cuadro clínico y la temporalidad de inicio de la RAM. En cuanto a la seriedad, se evaluó como **“Seria”** pues causó la hospitalización de la paciente. El mecanismo de la RAM se clasifica como **Tipo B**, por tratarse de una reacción de hipersensibilidad a fármacos, no predecible y dosis-independiente.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia Nº FV1910-46880.
2. Saldaña L, Sáenz-Anduaga E, Thomas-Gavelan E. Paniculitis Parte II: Paniculitis Septal. *Dermatología Peruana* [En línea] 2006;16(3): 189-206. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v16_n3/pdf/a02v16n3.pdf (Citado 23/10/2019)
3. Varas Pablo, Antúnez-Lay A, Bernucci JM, Cossio L, González S, et al. [En línea] Eritema nodoso: Causas más prevalentes en pacientes que se hospitalizan para estudio, y recomendaciones para el diagnóstico. *Rev méd Chile* 2016;144(2): 342-355. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200003 (Citado 23/10/2019)
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea] España. [Actualizado 12/2018; Citado 24/10/2019]. Ficha técnica. Gynovin 0,075mg/0,03mg. [22 p.]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59044/FT_59044.html.
5. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-5999/10. (Consultada 23/10/2019).
6. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-4581/10. (Consultada 23/10/2019).
7. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-23886/18. (Consultada 23/10/2019).
8. Belmonte, M, Castellano, J, Román, J, Rosas, J. *Enfermedades Reumáticas*. (2da ed.). [En línea] España: Sociedad Valenciana Reumatología; 2013. Disponible en: <https://svreumatologia.com/enfermedades-reumaticas-2/> (Citado 23/10/2019).
9. Rodríguez Ordóñez B, Rojas Martínez M, Sow Lanzas Y, Luna Valero M, Garrido Almazán. *Medicina en Familia. SEMERGEN*. 264/163 Ojo con los anticonceptivos. *Semerger*. [En línea] 2017;43(Espec Congr 11):74. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-congresos-12-congreso-andaluz-medicos-atencion-66-sesion-casos-clinicos-oraes-3892-comunicacion-ojo-con-los-anticonceptivos-47498-pdf> (Citado 23/10/2019).
10. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de Reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión Nº 8, del 8 de noviembre de 2019.

CASO CLINICO 3:
Necrosis en la zona de inyección asociada a Glatiramer

Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo femenino, 60 años de edad, 66 Kg de peso y 1,60 m de estatura, es parte del programa de apoyo a pacientes con esclerosis múltiple, y recibe como tratamiento glatiramer acetato 40 mg inyectable desde agosto del año 2016. La paciente refiere que el día 09 de septiembre de 2019, luego de administrarse el medicamento realizando una punción en el abdomen, notó cambio de coloración de la piel a color violáceo acompañado de dolor intenso en la misma zona, por lo que asistió a un centro asistencial y le administraron un calmante no especificado en la notificación.

Esta lesión evolucionó como herida, y la paciente no dio aviso hasta que asistió a control con enfermera de su hospital el día 04 de octubre de 2019, siendo diagnosticada como celulitis complicada con úlcera

(Figura 1) e iniciando manejo de la lesión con curaciones hospitalarias y la suspensión del glatiramer. Al 22 de noviembre de 2019, la paciente se encontraba aún en proceso de recuperación con disminución importante de la lesión¹ (Figura 2).

El glatiramer acetato es un fármaco indicado para la reducción en la frecuencia de recidiva en pacientes con esclerosis múltiple en remisión, con recidiva, que pueden caminar sin ayuda. No está indicado en la esclerosis múltiple progresiva primaria o secundaria. Su forma de administración es por vía subcutánea, por lo cual los pacientes deben ser instruidos en técnicas de autoinyección. Es por esto que en la primera administración deben estar supervisados por un profesional sanitario, el cual lo acompañará durante los 30 minutos posteriores a la administración. Se debe elegir un lugar distinto cada vez que se inyecta, para así reducir la posibilidad de irritación y dolor en el lugar de la inyección. Los lugares indicados para la autoinyección son el abdomen, los brazos, las caderas y los muslos². Cuando se utiliza el abdomen para la inyección subcutánea se debe evitar la zona del ombligo en un radio de 5 cm, así como las cicatrices.



Figura 1:
Lesión cuando se reportó la RAM
(10/10/2019)



Figura 2:
Evolución de la lesión
(22/11/2019)

Por otra parte, los pacientes con menor tejido adiposo, tienen riesgo de no administrarse la medicación en el tejido subcutáneo, por lo tanto, cada paciente debe ser evaluado para garantizar que el tamaño de la aguja y el lugar de inyección sean los idóneos³.

Respecto a su perfil de seguridad, el glatiramer acetato es uno de los tratamientos inmunomoduladores prescritos con más frecuencia a nivel mundial para la esclerosis múltiple y se considera un compuesto eficaz y seguro. Las reacciones en el lugar de inyección como eritema, dolor, tumefacción, prurito, edema, inflamación e hipersensibilidad fueron las más frecuentes². Estas reacciones son generalmente poco serias, pero pueden tener un impacto potencialmente negativo en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente y reducir el cumplimiento y la adherencia a la terapia, lo que representa una limitación importante del uso de glatiramer acetato⁴.

En el sitio de inyección pueden ocurrir reacciones como la lipoatrofia localizada, descrita en un 0,5% de los pacientes expuestos en ensayos clínicos en que se administró 40 mg de glatiramer, y, raramente, se ha informado de necrosis de la piel. Para minimizar estos eventos, se debe recomendar al paciente que siga la técnica de inyección adecuada y que rote los sitios de inyección con cada administración⁵.

Se han informado casos aislados de reacciones locales severas en el sitio de inyección, conocidas como Síndrome de Nicolau, caracterizada principalmente por dolor alrededor del sitio de inyección seguido de eritema que se desarrolla en cuestión de horas con una decoloración lívida en el sitio de inyección, desarrollándose periféricamente extensiones irregulares tipo rayo. La epidermis está intacta durante los primeros días y se puede palpar un infiltrado endurecido en el sitio de inyección. Después de varios días, se desarrolla una necrosis central del tamaño correspondiente al infiltrado indurado. Después de varias semanas, queda un área necrótica bien delimitada⁴.

La causa del Síndrome de Nicolau parece estar más relacionada con la inyección en sí misma que

con el compuesto inyectado o incluso con la ruta de administración. Su patogenia no se entiende completamente, y hasta ahora solo se han propuesto hipótesis. Una inyección intraperiarterial o perinérgica involuntaria puede inducir dolor intenso y, en consecuencia, vasoespasma mediado por nervios simpáticos. Esto, a su vez, puede provocar necrosis local. La inyección en sí misma también puede causar oclusión embólica de pequeñas arterias de la piel, así como una marcada inflamación de la pared arterial, que finalmente causa necrosis tisular. Este síndrome es raro y hasta ahora solo se han informado pocos casos después de la inyección de glatiramer acetato, predominantemente en mujeres⁴.

El Comité de Farmacovigilancia clasificó la reacción adversa como **necrosis en la zona de inyección** y evaluó este caso asignando la categoría de causalidad **“Probable”**, dado que existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la reacción adversa (RAM) presentada por la paciente, que presenta una evolución favorable a la suspensión del medicamento sospechoso y que, en consideración a los antecedentes del caso, no tiene otros factores que contribuyan a la manifestación clínica. En relación a la seriedad, se clasificó como **“Seria”**, pues causó la hospitalización de la paciente y, en cuanto al mecanismo de la RAM, como **“Desconocido”** o **“U”**⁶.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV 1910-46716.
2. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: M-11/18. (Consultada 18/12/2019).
3. Hospital Universitario Reina Sofía. Manual de Protocolos y Procedimientos Generales de Enfermería. RT-7 Administración de medicación por vía subcutánea. [En Línea]. España; 2010. [Actualizado 27/10/2010; Citado 18/12/2019]. Disponible en: https://www.sspa.junta-deandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_enfermeria/enfermeria/procedimientos/procedimientos_2012/rt7_administracion_medificacion_via_subcutanea.pdf

4. Zecca C, Mainetti C, Blum R, Gobbi C. Recurrent Nicolaou syndrome associated with subcutaneous glatiramer acetate injection: a case report. *BMC Neurol.* [En Línea]. 2015; 15:249. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668705/>. (Citado 18/12/2019)
5. FDA. [En línea] Estados Unidos [Actualizado 07/2019; Citado 18/12/2019]. Highlights of prescribing information – Copaxone [29 p.]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020622s106lbl.pdf.
6. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° 9, del 22 de noviembre de 2019.