

Casos clínicos

Caso clínico N°1

Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo masculino, 74 años de edad, 73 Kg de peso y 1,73 m de estatura, con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin, cursando el cuarto ciclo de tratamiento con pembrolizumab, medicamento notificado como sospechoso, sin administración de medicamentos concomitantes, según lo informado en la notificación. El día 08 de agosto de 2020, al paciente se le administra una dosis de 200 mg de pembrolizumab, a través de infusión continua, como dosis total. La reacción adversa ocurre después de 4 ciclos de tratamiento con pembrolizumab, siendo notificada como Encefalitis. Los síntomas inician el día posterior a la administración del fármaco sospechoso, cuando el paciente presenta episodios de desorientación con aumento de la frecuencia miccional, con algunos episodios de incontinencia y además deterioro en la marcha, perdiendo autonomía, determinándose que la reacción adversa corresponde a una encefalitis autoinmune producida por inmunoterapia. Como consecuencia de la reacción adversa, se requirió prolongar la hospitalización del paciente, en 12 días, habiéndose evidenciado, además, que la reacción adversa puso en riesgo su vida. Como tratamiento de la Reacción Adversa a Medicamento (RAM) se le administró al paciente Inmunoglobulina 2mg/Kg y, además, se suspendió la administración del fármaco sospechoso. Finalmente,

el paciente se recupera de la reacción adversa¹.

Pembrolizumab es un medicamento biotecnológico, específicamente, un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente al receptor de muerte celular programada-1 (PD-1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Se une al receptor de la muerte celular programada¹ (PD1) y bloquea su interacción con los ligandos PDL1 y PDL2. El receptor PD1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD1, unido a PDL1 y PDL2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral. Se encuentra autorizado, entre otros, para ser usado en el tratamiento de Linfoma de Hodgkin clásico (LHc), en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y al uso de brentuximab vedotina (BV), entre otros. En esta indicación, pembrolizumab es administrado en monoterapia y la dosis recomendada es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos².

Los pacientes en terapia con pembrolizumab deben recibir tratamiento con este medicamento hasta que se registre una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable². En este sentido, no se recomiendan reducciones de la dosis de pembrolizumab. Es así que, debe suspenderse temporalmente la dosis del medicamento, o de manera definitiva, siempre que se evidencie aparición de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, del tipo neumonitis, nefritis, colitis, endocrinopatías, por mencionar algunas, dependiendo del compromiso y grado de toxicidad alcanzado en el paciente².

Aún más, en ensayos clínicos, o tras la comercialización de pembrolizumab, se han notificado una mayor variedad de reacciones adversas clínicamente significativas, relacionadas con el sistema inmunitario, dentro de las cuales se encuentra la encefalitis inmunomediada, cuya frecuencia es menor al 1%^{2,4,5}, pudiendo ser también grave y potencialmente mortal⁶. En literatura, se han descrito casos de pacientes en tratamiento con pembrolizumab por cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas (CPCNP) que desarrollaron encefalitis autoinmune⁶. Sin embargo, la mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, generadas en terapias con pembrolizumab, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el fármaco pembrolizumab^{2,5}.

Por otro lado, dentro de los tumores con mayor asociación a encefalitis autoinmunes, se encuentran los teratomas ováricos y, en menor frecuencia, cáncer de pulmón, mama, páncreas, tumores celulares germinales, neuroblastoma, como también Linfoma de Hodgkin⁷.

Es importante recordar que, para la farmacovigilancia de los medicamentos biológicos, específicamente para el reporte de las sospechas de reacciones adversas de estos medicamentos, dentro

de los cuales se encuentra pembrolizumab, resulta fundamental considerar la trazabilidad del producto³. Es así que, para mejorar esta condición, se establece, tanto a nivel nacional como internacional, la necesidad de disponer, en los reportes de sospechas de RAM, de información que habitualmente no se completa en las notificaciones de medicamentos de síntesis química, pero que es de gran relevancia para los productos biológicos, como es la de registrar de forma clara el nombre y el número de lote del producto administrado³. Para no perder esta información en el proceso de preparación, almacenamiento y dispensación del producto, resulta fundamental llevar un registro que garantice su trazabilidad, que permitirá que todo producto esté correctamente identificado y etiquetado, conteniendo la información clave. De esta manera es posible identificar en forma apropiada el producto biotecnológico al que se está asociando una posible reacción adversa, permitiendo efectuar un mejor análisis de la posible causa del acontecimiento detectado, para así obtener valiosa información de seguridad, contribuyendo al conocimiento del balance riesgo/ beneficio de este tipo de medicamentos³.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia del ISP⁸, asignándole causalidad **“Posible”**, ya que la RAM se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento sospechoso, pembrolizumab, pero también puede ser explicada por la enfermedad concurrente⁷. En cuanto a la seriedad, se evaluó como **“Seria”**, pues causó la prolongación de la hospitalización del paciente. El mecanismo de la RAM se clasifica como **Tipo B**, por tratarse de una reacción inmunomediada.

REFERENCIAS

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2008-56533;

2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Keytruda. [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html]. (Consultada: 25/08/2020).
3. Aldunate, M, Duvauchelle, C. Farmacovigilancia de productos biotecnológicos Consideraciones para la notificación de sospechas de reacciones adversas. Boletín de Farmacovigilancia. [Online] 2019;15(4): 1-4. Disponible en: <https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/15/imagenes/parte04.pdf> [Consultada:20 de abril de 2021].
4. Pembrolizumab. En: IBM Micromedex®; 2020. [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 25/08/2020).
5. Instituto de Salud Pública. Base de Datos Institucional, GICONA: Registro ISP N° B-2631/16, (Consultada 25/08/2020).
6. Niki, M, Nakaya, A, Kurata, T, et.all. Pembrolizumab-induced autoimmune encephalitis in a patient with advanced non-small cell lung cancer: A case report. Mol Clin Oncol. 2019;10 (2): 267-269.
7. Collao-parra, J.P, Romero-urra, C, Delgado-derio, C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. Rev méd Chile. [Online] 2018;146(Nº3): 351-361. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000300351&lng=es&nrm=iso [Consultada: 20 de abril de 2021].
8. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de Reunión de Comité de Farmacovigilancia, Sesión N° 06, de 28 de agosto, de 2020.

Caso clínico N°2

Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo femenino, 19 años de edad, peso y estatura no informados, sin antecedentes de alergia, con diagnóstico de hipertiroidismo. Se encuentra en tratamiento con tiamazol desde el 01 de julio de 2020, con dosis de 15 mg, vía oral, tres veces al día. La paciente ingresó con cuadro de neumatosis, que, además, incluía entre los diagnósticos síndrome diarreico agudo y observación de neutropenia febril, presentando un cuadro caracterizado por 7 días de evolución previo a consultar, caracterizado por odinofagia, fiebre persistente, así mismo palpitations, taquicardia e hipertensión objetivada por paciente en domicilio y en Atención Primaria de Salud (APS), agregándose dolor abdominal difuso tipo cólico hasta EVA 10 y, al interrogatorio dirigido, refiere evacuaciones líquidas en número incontable, cuadro que se exacerba, por lo que consulta. Paciente es hospitalizada con diagnóstico de abdomen agudo, perforación de colon, presentando agranulocitosis en estudio, con sospecha de reacción adversa a tiamazol por resultado de examen que muestra recuento de neutrófilos con un valor de 600 células/mm³. Además, la paciente presenta neutropenia febril, por lo que se le traslada a sala con aislamiento protector. Se inicia un estudio de foco infeccioso y tratamiento

Tabla 1

Valores de neutrófilos. Valor normal >1.500 células/mm³

DIA	26/12/2019	28/07/2020	26/08/2020	27/08/2020	03/09/2020
Recuento de Neutrófilos (células/mm ³)	4.237	1290	600	70	135

Tabla 2*Medicamentos administrados a la paciente:*

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía administración	Fecha Inicio	Fecha Término	Prescripción
FÁRMACO SOSPECHOSO						
TIAMAZOL	15 mg	3 veces/día	Vía oral	01/07/20	04/09/20	Hipertiroidismo
FÁRMACOS CONCOMITANTES						
Propranolol	20 mg	3 veces/día	Vía oral	01/01/20	Continúa	HTA
Dalteparina	5000 unidades	1 vez/día	Subcutánea	31/08/20	Continúa	Tromboprofilaxis
Metronidazol	500 mg	3 veces/día	IV (sin especificar)	31/08/20	Continúa	Sospecha infección anaerobios
Amikacina	1 gramo	1 vez/día	IV (sin especificar)	31/08/20	Continúa	Perforación intestinal
Piperacilina + Tazobactam	4,5 gramos	4 veces/día	Vía oral	31/08/20	Continúa	Perforación intestinal
Omeprazol	40 mg	1 vez/día	IV (sin especificar)	31/08/20	Continúa	Prevención úlceras GI

antibiótico de amplio espectro, presentando valores de neutrófilos en descenso que se describen en la tabla N°1¹; por esta razón, se suspende el tratamiento con el medicamento sospechoso, aun cuando la paciente presenta un perfil tiroideo que refleja un claro hipertiroidismo. Los medicamentos administrados, sus esquemas posológicos, vías de administración, temporalidad, y motivos de cada prescripción, se detallan en la Tabla 2¹.

Como tratamiento de la RAM, se suspende el fármaco sospechoso, tiamazol, el 04 de septiembre de 2020 y, con igual fecha, se inicia la administración de filgrastim, evidenciándose un aumento de los neutrófilos, hasta alcanzar valores de 11.098 células/mm³, aun cuando se mantienen otros fármacos que generan neutropenia. La hospitalización de la paciente se prolonga, para finalmente recuperarse de la reacción adversa¹.

Tiamazol (metimazol) es un medicamento antitiroideo, del grupo de las tionamidas, que actúa bloqueando la síntesis de hormonas tiroideas T3 y T4, interfiriendo en la incorporación del yodo en

los residuos tirosil de la tiroglobulina; reduce la concentración de yodo inorgánico disminuyendo la formación de los precursores de las hormonas tiroideas di-yodotirosina y tiroxina. En resumen, este medicamento actúa modificando la síntesis de las hormonas tiroideas, inhibiéndolas, sin alterar la acción de las sintetizadas^{2,3,6}.

La agranulocitosis es una reacción adversa conocida y esperada para tiamazol, con una incidencia que oscila entre el 0,3 y el 1% de los casos³, y suele presentarse durante las primeras semanas del tratamiento. Sin embargo, también se puede manifestar varios meses después del inicio de la terapia, o bien tras su reintroducción. En la mayoría de estos pacientes se presenta en los primeros 90 días de tratamiento⁷. Los síntomas sugerentes de agranulocitosis producida por tiamazol incluyen fiebre, diarrea y dolor de garganta³. Así también, una de las características de la agranulocitosis inducida por tiamazol es su carácter reversible³. Se recomienda monitorizar estrechamente el hemograma del paciente antes y después del inicio de la administración del fármaco, especialmente

en los casos de granulocitopenia leve preexistente. En caso de observarse estos efectos, en especial durante las primeras semanas de tratamiento, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan de inmediato en contacto con su médico para la realización de un hemograma. Si se confirma la agranulocitosis, así como la aparición de toxicidades de la médula ósea, es necesario interrumpir la administración del fármaco, o bien realizar el cambio a un fármaco antitiroideo perteneciente a otro grupo². Esto último es importante de considerar, ya que la reactividad cruzada para inducir agranulocitosis entre tiamazol (metimazol) y propiltiouracilo, ambos medicamentos del grupo de las tionamidas, para tratar hipertiroidismo, está bien documentada^{3,7}.

Los mecanismos por los cuales las drogas antitiroideas, tiamazol, entre otros, inducen agranulocitosis, no han sido bien determinadas. Sin embargo, se presume que causas inmunológicas podrían intervenir en la génesis de dicha manifestación³, por la presencia de anticuerpos antigranulocitos o linfocitos sensibilizados con la ingesta del medicamento, existiendo una reacción humoral autoinmune contra las células madre en la médula ósea⁸.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia del ISP⁹, asignándole causalidad **“Probable”**, ya que la reacción adversa se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento sospechoso, tiamazol y la evolución del cuadro es coherente con su retirada. Por otro lado, si bien es cierto, omeprazol⁴ y piperacilina/tazobactam⁵, medicamentos administrados concomitantemente a la paciente, también presentan en sus fichas técnicas agranulocitosis como reacción adversa, el inicio de la administración de estos fármacos en la paciente ocurre con posterioridad al inicio de la reacción adversa notificada, debiendo, en consecuencia, descartarse su participación en la aparición de la misma. Este aspecto explica la recuperación de los valores de neutrófilos en la paciente una

vez suspendida la administración del fármaco sospechoso, tiamazol, aun cuando se mantiene el tratamiento con estos otros fármacos, para los que se describe también neutropenia. La seriedad se evalúa como **“Seria”**, pues causó la hospitalización de la hospitalización de la paciente. El mecanismo de la RAM se clasifica como de **Tipo B**, por tratarse de una reacción que involucra mecanismos inmunológicos.

REFERENCIAS

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2009-57209.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Tirodril; [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/24700/FT_24700.pdf] (Consultada: 25/11/2020).
3. METHIMAZOLE. En: IBM Micromedex®; 2020. [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 23/09/2020).
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Omeprazol. [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63301/63301_ft.pdf] (Consultada:30/11/2020).
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: PIPERACILINA/TAZOBACTAM [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71601/FT_71601.html] (Consultada: 30/11/2020).
6. Instituto de Salud Pública. Base de Datos Institucional, GICONA: F-7022/20 (Consultada 23/09/2020).
7. Manrique-hurtado, H, Pinto-valdivia, M. Agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves. Rev Med Hered. 2013;24(1): 109-113
8. Maestre, R, Cucunubá-Toloza, A, Díaz-Hernández, A, Estrada-Redondo, C, Silva-Sánchez, O. Neutropenia febril asociada a la ingesta de metimazol: reporte de caso. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2019;35(1).
9. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de Reunión de Comité de Farmacovigilancia, Sesión N° 07, de 25 de septiembre, de 2020.