

Casos clínicos

CASO CLÍNICO N°1 Comité Farmacovigilancia

Paciente de sexo femenino, 5 años de edad, de peso y estatura desconocidos, con diagnóstico médico de asma del preescolar.

En junio 2023 la paciente inicia tratamiento con montelukast, con dosis desconocida. Posteriormente, después de 2 semanas de iniciado el fármaco, presenta cambios conductuales, con tendencia a la agresividad, los que se van agravando. Al mes y medio de iniciado el tratamiento, la madre señala que la niña amenazaba de muerte a los padres, y se suma a lo anterior que presenta alucinaciones visuales, por algunos días. Es por esta razón, que la madre decide asistir a consulta psiquiátrica, señalando que, durante este periodo, su hija solo estuvo expuesta a montelukast, sin administración de fármacos concomitantes. Con estos antecedentes, el psiquiatra deriva la paciente a neurología para descartar patología orgánica, sin embargo, no se encontraron hallazgos que indiquen alguna condición neurológica que estuviera relacionada con el cuadro presentado por la menor.

Descartadas otras posibles causas, la psiquiatra diagnóstica “estado psicótico”, decide suspender el tratamiento de montelukast e iniciar medidas psicoterapéuticas, sin incluir fármacos para tratar la sintomatología debido a la corta edad de la paciente. El 28 de agosto, fecha en la que realiza el seguimiento del

caso, el notificador señala que ya han pasado casi 2 meses de la suspensión del montelukast, la paciente se encuentra en mejor estado y aclara que la reacción adversa presentada por la paciente correspondió a un cuadro de psicosis con agresividad, el cual, además, teniendo en cuenta la edad de la paciente, fue considerado serio, por afectar tanto su desarrollo cognitivo como afectivo¹.

Montelukast es un fármaco antagonista de receptores de leucotrienos cisteinílicos LTD₄ (CysLT₁), indicado para el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente leve a moderada no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados o agonistas β de acción corta, también como profilaxis del asma (por broncoconstricción) o proporcionando alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional, reservando su uso para los casos en que los pacientes presentan un respuesta inadecuada o intolerancia a otros tratamientos. Su uso está indicado tanto en adultos, como en niños, debiendo analizarse cuidadosamente los beneficios y los riesgos antes de prescribir este fármaco. En el caso de niños menores de 6 años, la dosificación es 4 mg diariamente, vía oral^{2,3}. En el uso pediátrico, se han reportado efectos adversos neuropsiquiátricos como ansiedad, trastornos del sueño y depresión, hasta en un 5,7 % de los pacientes, de acuerdo con un estudio argentino publicado en el año 2021⁴. Afortunadamente, estos efectos adversos desaparecen al suspender

la medicación⁵. Se ha descrito que algunos pacientes podrían tener una buena respuesta a montelukast y pudiera ser una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes que rechazan el uso de corticoides inhalatorios o en aquellos en los cuales no ha habido una respuesta satisfactoria con la corticoterapia inhalatoria.⁵ La actualización del consenso del 2023 de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP) para el manejo de las sibilancias recurrentes del preescolar, sugiere que, en caso de utilizarlo, se debe prescribir un período de tratamiento de un mes y evaluar la respuesta⁵.

Es importante recordar que el uso de cualquier fármaco puede conllevar un riesgo, el cual debe ser identificado y comunicado oportunamente. En el caso específico de los tratamientos para el asma y la rinitis infantil, en los últimos años, su desafío ha llevado al desarrollo de nuevas terapias, es así como el montelukast ha pasado a ser parte del protocolo de tratamiento del asma infantil. Sin embargo, con el correr del tiempo, se detectó la presencia de efectos adversos que, inicialmente, no habían sido identificados en los estudios clínicos realizados con este medicamento y, por ende, no estaban descritos en los folletos de información del medicamento, fue así como la Food and Drug Administration (FDA, por su sigla en inglés), y otras agencias sanitarias, entre ellas el Instituto de Salud Pública de Chile, advirtieron sobre la necesidad de incluir en sus folletos estas advertencias^{6,7}.

En la actualidad, los folletos de información del fármaco reportan acontecimientos neuropsiquiátricos en adultos, adolescentes y niños, entre ellos, los siguientes:

- poco frecuentes: anomalías del sueño, incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, excitación (incluyendo comportamiento agresivo u hostil), depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor).
- con frecuencia rara: alteración de la atención, alteración de la memoria, tic, y
- de frecuencia muy rara: alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio) incluso suicidio, síntomas obsesivo-compulsivo, disfemia (tartamudeo)^{2,3}.

Actualmente, no se describe como tal “psicosis”, por lo que este caso nos reafirma la necesidad, tanto al equipo clínico, como a la autoridad sanitaria y a los propios pacientes o sus cuidadores, de estar atentos a cualquier alteración relacionada con el uso de este fármaco, especialmente en niños, ya que a este grupo etario lo afecta una mayor incidencia de reacciones adversas, y están relacionadas a desórdenes psiquiátricos⁸.

La psicosis es un trastorno grave que ocurre cuando una persona pierde contacto con la realidad y presenta síntomas que afectan el pensamiento y la percepción. Se presenta en diferentes fases, inicialmente está el periodo pródromo, el cual suele ser, a veces, imperceptible, afectando las emociones en un grado menor o simplemente destacando como una disminución de las actividades diarias que realiza la persona, luego viene la fase aguda, en la cual se presenta el brote psicótico, donde la persona experimenta un marcado estado de alucinación y delirio, que suelen acompañarse de un estado de excitación psicomotriz (gritos, llantos inmotivados y descontrolados, verbosidad desbordante), lo que trae como consecuencia la hospitalización, ya que el *paciente tiende a volverse agresivo e incoherente*. Durante un episodio psicótico, también se puede experimentar depresión, ansiedad, problemas para dormir, aislamiento social, falta de motivación y, en general, dificultad para funcionar, y finalmente está la fase de recuperación, luego de la cual el paciente puede recuperarse definitivamente o volver a un nuevo ciclo de psicosis. El episodio psicótico puede durar días, semanas o meses^{7,8}, pero con el tratamiento farmacológico antipsicótico apropiado se reduce o incluso desaparece la sintomatología, sin embargo, en algunos casos, como en los infantes, el especialista debe evaluar la pertinencia del uso de estos fármacos, debido a que pueden generar efectos secundarios. Otros tratamientos utilizados para la psicosis son las terapias no farmacológicas, como las terapias cognitivas y conductuales, programas de apoyo y educación familiar^{9,10}.

Como se describió en el caso, el especialista no consideró el uso de fármacos, debido a la corta edad

de la paciente, por lo que el tratamiento realizado fue la suspensión del fármaco y terapia de apoyo psicoterapéutico, el cual, ya transcurridos 2 meses, ha resultado favorable y la paciente está mejorando notablemente de la reacción adversa presentada¹.

Con estos antecedentes, el Comité de Farmacovigilancia evaluó la reacción adversa con causalidad “**Probable**” para montelukast, dado que el evento adverso se encuentra descrito en la literatura para este fármaco, existe una relación temporal plausible con la administración y se descartan causas alternativas. Se considera el caso como “**Serio**”, dado que esta RAM repercutió en el desarrollo del niño, tanto afectivo, como también de su personalidad, comprendiendo que este proceso no es lineal y que cada situación que deja vulnerable a un niño, o genera un trauma, repercute en las etapas de re-modelación y de reorganización de la personalidad que, si no son manejadas adecuadamente, pueden generar secuelas^{11,12}.

Finalmente, este caso nos invita a estar alertas a los cambios que se puedan generar con el uso de este fármaco en infantes, puesto que, en este grupo etario, es muy difícil detectar señales o pequeños cambios de conducta, los que muchas veces, si no son lo suficientemente visibles o drásticos, se consideran normales o no se les relaciona al fármaco. Por otra parte, es importante reforzar en los especialistas los riesgos a nivel neuropsicológico que conlleva el uso de montelukast, y la importancia de educar a los cuidadores sobre estos, para identificar de forma oportuna los posibles efectos adversos.

REFERENCIAS

- Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia FV2308-007221.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Montelukast. [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70888/FichaTecnica_70888.html] (Consultada: 25/08/2023)
- Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-27452/23 (Consultada: 25/08/2023)
- Caudevilla P, Garcia JP, Martín de Vicente C. Reacciones adversas a montelukast: De la teoría a la práctica. Serie de casos. Arch. Argent. Pediatr. 2021; 119:e357–e359.
- Herrera G. Ana María, Abara E. Selim, Álvarez G. Cecilia, Astudillo M. Claudia, Corrales V. Raúl, Chala C. Evelyn et al. Actualización del Consenso Chileno SOCHINEP-SER para el manejo de las sibilancias recurrentes del preescolar. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. 2023 (Consultada: 25/08/2023); 39(2): 152-168. [Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482023000200152&lng=es: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482023000200152>]
- FDA. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos. [Online]. [Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/comunicaciones-de-la-fda-sobre-la-seguridad-de-los-medicamentos-en-espanol>]. (Consultada: 25/08/2023).
- Instituto de Salud Pública de Chile. Boletín N° 8: Reacciones neuropsiquiátricas asociadas al uso de montelukast, (Publicada septiembre de 2016). [Disponible en: <https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/08/images/parte05.pdf>].
- García-Carmona, J.A, Pavez Reyes, F.A, Valero Chazarrá, G. Psicosis Aguda. FIN DE MASTER: URGENCIAS EN SITUACIONES ESPECIALES. [Online] 2018; 17(7): 1-6. [Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/342381162_Psicosis_aguda] (Consultada: 25/08/2023)
- Instituto Nacional de la Salud Mental. Cómo comprender qué es la psicosis 23-MH-8110S [Internet]. [citado 25/08/2023]. [Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/sites/default/files/health/publications/espanol/como-comprender-que-es-la-psicosis/Como-comprender-que-es-la-psicosis-508.pdf>]
- Overview. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2013 (Consultada: 25/08/2023). [Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG155>]
- Sánchez, A. P. Las psicosis infantiles en la consulta de pediatría. Cuadernos de psiquiatría y psicoterapia del niño y del adolescente, 2006; 5. [Disponible en: <https://www.seypna.com/documentos/articulos/pombo-psicosis-infantiles-consulta-pediatria.pdf>].
- Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° 7, del 29 de 08 de 2023.

CASO CLÍNICO N°2

Comité Farmacovigilancia

Paciente de sexo femenino, 89 años, con diagnóstico de fibrosis pulmonar, hipertensión arterial, obesidad, enfermedad de Parkinson e Infección del Tracto Urinario (ITU) en tratamiento con ceftriaxona 2 g/día a partir del 8 de agosto de 2023. Usuaria de oxígeno en hospitalización domiciliaria. Hábitos: Tabaco (+)¹.

El 21 de agosto de 2023, la paciente recibió 300 mg de lohexol en preparación a la toma de tomografía computarizada de abdomen y pelvis, en el contexto del proceso infeccioso descrito anteriormente. El procedimiento finaliza sin incidentes, quedando hospitalizada para observación¹.

Al día siguiente del procedimiento, la paciente presentó rash cutáneo y tres días más tarde, se diagnostica Síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Este cuadro clínico finalmente progresa a Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), en un periodo total de siete días desde la administración del fármaco sospechoso. La paciente evoluciona de forma estable, aunque persiste desprendimiento cutáneo en un 80% de la superficie cutánea con vesículas activas, sin compromiso oral ni oftalmológico. Finalmente, el 13 de septiembre, es trasladada a hospitalización domiciliaria, encontrándose estable, mas no totalmente recuperada¹.

Iohexol es un medio de contraste hidrosoluble de baja osmolaridad, utilizado en procedimientos radiológicos y de tomografía. Este fármaco tiene un alto contenido de yodo, que atenúa los rayos X durante los exámenes de tomografía computarizada en proporción directa a su concentración. Dado que los diferentes tejidos corporales varían en su capacidad para atenuar los rayos X, Iohexol proporciona un contraste de imagen dependiente del tiempo para ayudar en la visualización de las estructuras corporales^{2,3}.

Entre las reacciones adversas descritas para Iohexol, se encuentran diferentes manifestaciones

cutáneas como erupción, prurito y urticaria, con frecuencia rara, y dermatitis bullosa, eritema multiforme, SSJ/NET y síndrome de DRESS, por su sigla en inglés, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos), como reacciones adversas de frecuencia desconocida, pero que se mantienen entre las reacciones más graves². También se ha descrito que padecer enfermedades vasculares y neurológicas graves, en especial en pacientes ancianos, son factores de riesgo para la aparición de reacciones adversas relacionadas al uso de medios de contraste^{2,4}.

En específico, el SSJ es un trastorno grave y poco común de la piel y de las membranas mucosas. Corresponde a un síndrome severo de hipersensibilidad y presenta la triada conformada por fiebre, erupción cutánea y compromiso de órganos internos, afecta hasta el 10% de la superficie corporal. En caso que el cuadro clínico progrese, y las lesiones se extiendan a más del 30% de la superficie corporal, el diagnóstico evoluciona a Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y, si el porcentaje afectado se encuentra entre el 10 y el 30%, se habla de una superposición de SSJ y NET⁵.

El SSJ/NET se caracteriza por dolor intenso y pérdida de la superficie epitelial, comprometiendo funciones vitales del organismo, causando desequilibrio hidroelectrolítico, compromiso renal y ocular, gran catabolismo y riesgo potencial de sepsis.⁶ La severidad de los cuadros es proporcional a la extensión necrótica de la piel y es también un importante factor pronóstico de supervivencia.

Este evento adverso puede afectar a sujetos de todas las edades, aunque es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Los pacientes con mayor riesgo son los adultos mayores, pacientes con enfermedades del tejido conectivo y pacientes oncológicos. Son hallazgos comunes en los exámenes de sangre: eosinofilia, anemia, hipoproteïnemia, aumento de transaminasas e hipercolesterolemia⁷.

Adicionalmente, existen múltiples factores de riesgo, como infección por VIH o inmunosupresión, antecedentes previos o familiares del SSJ, factores

genéticos (por ej. acetilación lenta, halotipo HLA-B 1213,5801), entre otros⁸.

El mecanismo de presentación del SSJ y la NET no está claro, pero se conoce que intervienen reacciones inmunológicas. Una teoría sostiene que una alteración del metabolismo farmacológico, como disminución de la tasa de eliminación de metabolitos reactivos, desencadenaría una reacción citotóxica mediada por células T a los antígenos del fármaco en los queratinocitos, seguido por un mecanismo final de apoptosis de queratinocitos, que incluyen daño grave a la unión dermo-epidérmica con o sin mucositis asociada, siendo su presentación aguda con evolución crítica^{9,10}, relacionándose a una alta tasa de mortalidad, cercana al 40 %¹¹.

Estos cuadros presentan un pródromo catarral entre 1 a 14 días de duración que puede acompañarse de fiebre, dolor de boca y garganta, fatiga, ardor en los ojos, síntomas respiratorios (disnea, epistaxis) y síntomas gastrointestinales (dolor, diarrea), generando posteriormente un eritema difuso que progresa a lesiones máculo-papulares que se extienden centripetamente y evolucionan a vesículas confluentes que se desprenden en un periodo entre 1 a 3 días¹². Las lesiones cutáneas descritas pueden afectar la piel, incluyendo palmas de manos y pies, y las mucosas^{8,10}.

La gran sensibilidad cutánea y el signo de Nikolsky positivo, son claves para la distinción de SSJ/NET, sin embargo, es una biopsia cutánea la que permite confirmar el diagnóstico^{12,13}. En hasta el 80% de los casos de NET, este evento corresponde a una reacción adversa relacionada al uso de medicamentos, y una vez eliminado el agente causal la recuperación puede tomar semanas hasta meses, según la gravedad de la reacción y la rapidez del proceso de reepitelización del paciente afectado¹¹.

El SSJ/NET puede ser detectado entre 1 a 3 semanas desde la exposición al fármaco sospechoso¹⁴, sin embargo, distintos reportes han mostrado un periodo de latencia inferior al promedio, cercano a los 4 días, para casos relacionados al uso de medios de contraste yodados⁹.

La medida prioritaria al detectar un caso de SSJ/NET es la suspensión del medicamento sospechoso. Además de esto, el tratamiento del SSJ/NET es principalmente sintomático, relacionado a un riguroso cuidado de la piel, reposición de fluidos y tratamiento de infecciones. Se han utilizado otras intervenciones, como el uso de ciclosporina, plasmaféresis o inmunoglobulina IV, tratamiento temprano con corticosteroides e inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa¹¹. En este caso, el equipo clínico opta por el uso de inmunoglobulina 20 gramos por día, durante 3 días.

Otro punto a considerar, es que, tras realizar un análisis de la información de la terapia de la paciente, se detectó que el fármaco ceftriaxona, indicado también como sospechoso, tanto en su folleto al profesional como en el registro del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, tiene reportes de SSJ y otros eventos adversos cutáneos graves^{15, 16}.

Con estos antecedentes, el Comité de Farmacovigilancia evaluó la reacción adversa con causalidad **“Posible”** para lohexol, dado que el evento adverso se encuentra reportado tanto para lohexol como para ceftriaxona, siendo imposible definir un único agente causal para esta reacción adversa. La temporalidad es evaluada como plausible para ambos. Se considera el caso como **“Serio”** pues, a causa de este evento, la paciente requirió hospitalización. La RAM se clasifica como **tipo “B”** dado el mecanismo inmunológico implicado en el desarrollo de este evento¹⁷.

Este caso clínico vuelve a poner el foco en la importancia de realizar farmacovigilancia aún en los medicamentos de uso diagnóstico, tomando en cuenta que este tipo de procedimientos, muchas veces, se realizan en pacientes de edad avanzada, con múltiples comorbilidades y factores de riesgo asociados.

REFERENCIAS

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2309-009424.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Omnipaque. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62018/62018_ft.pdf (Consultada 25/09/2023)

3. Iohexol, Ceftriaxone. Micromedex®; 2023. Disponible en: www.micromedexsolutions.com. (Consultada 25/09/2023).
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Base de datos institucional GICONA, F-26578/22. (Consultada 25/09/2023)
5. Lerch, M, Mainetti, C, Terziroli, B, Harr, T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2017; 54(1): 147–176.
6. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, et al: Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 71(5):941–947, 2014. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.016
7. Monge, R. B., & Morales, K. E. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 2014; 71(610), 305-308.
8. Clinica mayo. Síndrome Steven-Johnson. [Online]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/stevens-johnson-syndrome/symptoms-causes/syc-20355936> [Accessed 25/09/2023].
9. Carrera, D., & Ulloa, J. G. Iodinated contrast-induced Stevens-Johnson syndrome: A report of a rare complication for a common imaging agent. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques*. 2022; 8(3), 455-457.
10. Lin, X., Yang, J., Weng, L., & Lin, W. Differences in Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2023; 11(5), 1494-1502.
11. Cros, A, Borges, S, Estévez, F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Revista Médica del Uruguay*. [Online] 2004;11(5): 172-177.
12. Melloni Magnelli, L., Padrón Flores, A. E., Larrazábal Aguerrevere, L.I., & Sony Avendaño, B. N. Necrólisis epidérmica tóxica inducida por fármacos: Caso clínico. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 2008; 34(4), 305-312.
13. Benedetti, J. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). [Online]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-cl/professional/trastornos-dermatológicos/hipersensibilidad-y-trastornos-reactivos-de-la-piel/síndrome-de-stevens-johnson-y-necrólisis-epidérmica-tóxica> [Accessed 25/09/2023].
14. Cabañas R, Et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020; 30(4):229-253.
15. Ceftriaxone Micromedex®; 2023 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 25/09/2023).
16. Instituto de Salud Pública de Chile. Base de datos institucional GICONA, Registro ISP F-5393/20. (Consultada 25/09/2023)
17. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° 7, del 26 de septiembre de 2023.