

## Casos clínicos

---

### CASO CLÍNICO 1: Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo femenino, 63 años de edad, con antecedentes de hipertensión y artritis reumatoide en tratamiento con Etanercept, ácido fólico, celecoxib, sulfasalazina, leflunomida y metotrexato.

La paciente inicia tratamiento con Etanercept el 23 de noviembre de 2021. Posteriormente, a fines de marzo de 2022, tras 10 días desde la última administración subcutánea, se inicia el desarrollo de **mucositis, aftas y aumento de volumen en mucosas** asociado a placas eritematosas pronunciadas con múltiples lesiones de rascado, impresionando lesiones similares a Síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Equipo clínico sospecha RAM con Etanercept como fármaco sospechoso y hospitaliza a la paciente en el contexto de esta condición, iniciando tratamiento con metilprednisolona 500mg cada 24 horas por 72 horas, luego prednisona vía oral 30mg cada 24 horas<sup>1</sup>.

Etanercept es un medicamento que se clasifica como inmunosupresor, inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Se trata de una forma dimerica soluble del receptor p75 del factor de necrosis tumoral (TNF) que se une específicamente a TNF alfa y TNF beta, lo que hace que el TNF sea biológicamente inactivo<sup>2</sup>. Se encuentra aprobado en Chile para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica,

espondilitis anquilosante, Espondiloartritis axial no radiográfica y psoriasis en placas en pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años<sup>3</sup>.

En la Guía clínica AUGÉ 2019 se presenta Etanercept, entre otros fármacos, como una alternativa terapéutica para pacientes refractarios a otras terapias, siendo además cubierto por la Ley Ricarte Soto. Se recomienda una administración subcutánea de 50 mg/semana<sup>4</sup>, misma dosis que se le prescribe a la paciente<sup>1</sup>.

Entre las RAM descritas para Etanercept se encuentran diferentes manifestaciones cutáneas, como rash, eritema, prurito entre las más frecuentes y SSJ como una reacción adversa de frecuencia rara, pero una de las más graves<sup>2</sup>. La presencia de mucositis y aftas asociada a este fármaco, no se encuentra descrita en las fichas técnicas, ni tampoco se han notificado al Programa Nacional de Farmacovigilancia. Finalmente, a causa de la posterior evolución de la paciente, incompatible con SSJ, se descarta el diagnóstico propuesto.

Por otro lado, se pesquiza que la paciente señala tomar una dosis diaria de 15 mg de metotrexato, en contraposición a las recomendaciones que señalan una dosis máxima de 25 mg semanal para el tratamiento de artritis reumatoide<sup>5</sup>. Al tomar en consideración este nuevo dato, metotrexato se ubica como posible agente causal de la sintomatología de la paciente en estudio.

Metotrexato inhibe el ácido dihidrofólico reductasa, que reduce los dihidrofolatos a tetrahidrofolatos antes de que puedan utilizarse como portadores de grupos de un carbono en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Por lo tanto, este fármaco interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. **Los tejidos que proliferan activamente, como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, la mucosa bucal e intestinal y las células de la vejiga urinaria, son en general más sensibles a este efecto del metotrexato**<sup>6</sup>. Aunque se desconoce su mecanismo de acción en artritis reumatoide y psoriasis, se especula que el metotrexato produce sus efectos a través de acciones inmunosupresoras y/o antiinflamatorias<sup>7,8</sup>.

Durante el tratamiento con metotrexato, **la mielosupresión y la mucositis son los efectos tóxicos limitantes de la dosis predominantes. La intensidad de estas reacciones depende de la dosis, la forma y la duración de la administración de este fármaco**. La mucositis generalmente aparece entre **3 y 7 días después de la administración de metotrexato**, seguida unos días después por leucopenia y trombocitopenia. La mielosupresión y la **mucositis son generalmente reversibles en un plazo de 14 a 28 días**<sup>9,10</sup>.

Otro punto a considerar es que, tras realizar un análisis de interacciones farmacológicas dentro de la terapia de la paciente, se detecta que el uso conjunto de celecoxib y metotrexato puede resultar en un aumento de la exposición a este último<sup>11, 12</sup>.

Con estos antecedentes, el Comité de farmacovigilancia evaluó la reacción adversa con causalidad **“Probable”** para metotrexato, dado que el evento está bien documentado para este fármaco, existe una relación temporal plausible con la administración y se descartan causas alternativas, incluyendo la administración de Etanercept. Se considera el caso como **“Serio” pues, a causa de este evento, la paciente debió ser hospitalizada**, y Tipo de RAM: **“A”, dado que la reacción adversa es esencialmente dosis dependiente**<sup>13</sup>.

En la revisión del tratamiento descrito en este caso se constata la utilización de metilprednisolona y posteriormente prednisona VO, para el manejo inflamatorio, sin embargo, en la literatura consultada, además, se recomienda la utilización de Leucovorina como tratamiento de rescate, para favorecer la recuperación de los efectos tóxicos de metotrexato<sup>14</sup>.

Este caso clínico nos vuelve a recordar la importancia de hacer hincapié en la correcta prescripción, dispensación y administración de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide, tomando en cuenta que muchas veces se trata de pacientes de edad avanzada y que la dosis inadecuada favorece la aparición de RAM.

#### REFERENCIAS

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2203-86089.
2. Etanercept En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2022 [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 23/03/2022).
3. Instituto de Salud Pública Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: Folleto de información al profesional, y folleto de información al paciente, ENBREL SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1 mL (ETANERCEPT), Reg. ISP N° B-2877/21. (Consultada 23/07/2021).
4. Tratamiento con Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Golimumab o Tocilizumab o Tofacitinib o Rituximab en personas con Artritis Reumatoide Activa Refractaria a Tratamiento Habitual.
5. 2019. MINSAL [Disponible en: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/07/13.-10072019-Protocolo-AReumatoide\\_FINAL.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/07/13.-10072019-Protocolo-AReumatoide_FINAL.pdf)]
6. Guía clínica AUGÉ artritis reumatoide (2014) MINSAL. Disponible en: <https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20Artritis.pdf>. (Revisado el 24.03.2022)
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Etanercept [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126013/FT\\_99126013.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126013/FT_99126013.html)]. (Consultada 23/03/2022).
8. Methotrexate En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2022 [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 23/03/2022).

9. Leflunomide, Losartan, Methotrexate En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2022 [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 24/03/2022).
10. Amisshah-Arthur, M. B., & Baah, W. (2020). Methotrexate-induced pancytopenia and mucositis caused by medication error. *Ghana medical journal*, 54(1), 68-71.
11. Steuer, A. B., Bieber, A. K., Lee, K., Meehan, S. A., & Lo Sicco, K. (2019). Paradoxical Mucositis Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 1. doi:10.1097/rhu.0000000000001163
12. Folic acid, Celecoxib, sulfasalazine En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2022 [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 24/03/2022).
13. Drug interactions En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2022 [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 24/03/2022).
14. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de Reunión de Comité de Farmacovigilancia, Sesión Nº 01, de 25 de marzo, de 2022.
15. Howard, S. C., McCormick, J., Pui, C. H., Buddington, R. K., & Harvey, R. D. (2016). Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *The oncologist*, 21(12), 1471-1482.

## CASO CLÍNICO Nº 2

### Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo femenino, 76 años de edad, 54,8 Kg de peso y 1,45 m de estatura, de etnia mapuche, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como enfermedad de base. El 25 de marzo de 2022, mediante TAC de tórax, muestra imagen compatible con quiste hidatídico garbi tipo 1, tras lo cual se le prescribe tratamiento con Albendazol, en dosis de 800 mg/día (400 mg/cada 12 hrs.) por 28 días, hasta completar 3 ciclos con 2 semanas de descanso entre ciclos. Con fecha 20 de agosto, la paciente asiste al hospital, por dolor de larga data en hipocondrio derecho con signos de ictericia. Al ingreso de la hospitalización, se encuentran niveles de enzimas hepáticas elevadas, electrolitos (sodio, potasio, cloro) normales; linfocitos bajos y hemograma normal, descartándose patologías de origen viral, entre ellas: SARS-CoV-2; Virus Herpes (No reactivo), citomegalovirus (Anticuerpos Anticitomegalovirus - no reactivo); VHC, VHB, y urocultivo también con resultados negativos. De la entrevista, paciente y familiares refieren que las molestias estomacales se iniciaron conjuntamente con el inicio del tratamiento con Albendazol, del cual no tienen claridad de cuántos comprimidos consumía y no recuerdan ciclos de descanso. Mencionan adicionalmente consumo de paracetamol y omeprazol, ambos en dosis desconocida, y un inhalador (no recuerdan dosis ni nombre). No refieren consumo de tabaco, alcohol, drogas ni hierbas medicinales, sí describe tomar la medicina con mate.

De la investigación del caso, el químico farmacéutico de la localidad de la paciente señala que, en realidad, se habría consumido **800 mg de albendazol cada 12 horas** por una cantidad indeterminada de días, al parecer fueron varias semanas. Lo anterior, debido a que la paciente es analfabeta, y probablemente no entendió las indicaciones terapéuticas del tratamiento.

**Tabla N° 1:**valores exámenes para evaluar la evolución de función hepática del paciente<sup>1</sup>.

Fecha	Cr (0,5-0,9) mg/dl	BT (0,0-1,0) mg/dl	FA (35-104) U/L	GOT/ASAT (0,0-31) U/L	GPT/ALT (0,0-35) U/L	GGT (5-39) U/L
20-ago	0,66	**14,65	**310	**1233	**1095	**227
21-ago	MI (+)	12,75	240	1042	885	183
22-ago	MI(++)	13,08	235	930	806	178
25-ago	MI(+)	10,43	221	565	551	165
30-ago	MI (+)	6,96	217	369	348	139
02-sept	0,77	5,07	203	284	264	124

*CR: creatinina**BT: bilirrubina Total**FA: fosfatasa alcalina**GOT: glutámico oxalacético transaminasa**(\*\*) Valor Crítico**GGT: gamma-glutamyl transferasa**ASAT: aspartato aminotransferasa**ALT: alanina aminotransferasa**GPT: glutámico pirúvico transaminasa*

Para el tratamiento de la sospecha de reacción adversa presentada por la paciente, se suspendió el fármaco sospechoso y se mantuvo la monitorización de la paciente, incluidos los parámetros hepáticos. Los resultados de los exámenes de perfil hepático a la fecha de ingreso y durante la hospitalización se detallan en la tabla N°1.

De los resultados de la tabla N°1 se puede evidenciar que la suspensión del fármaco sospechoso, con fecha 20 de agosto, gatilla una disminución de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina. A la fecha de reporte, 05 de septiembre, la paciente se encuentra recuperada, se desconoce si existió readministración del medicamento sospechoso después de esta fecha.

Albendazol, medicamento que en este caso es descrito como sospechoso, corresponde a un carbamato benzimidazólico, que cuenta con actividad antihelmíntica y antiprotozoaria frente a parásitos intestinales y tisulares. Está indicado en el tratamiento de la Equinococosis (enfermedad hidatídica o hidatidosis). La posología para pacientes con peso < 60

kg debe ser de 15 mg/kg administrado en dos tomas fraccionadas iguales (dosis máxima de 800 mg/día), durante un total de 28 días de tratamiento, pudiendo repetirse con períodos de 14 días de descanso entre los ciclos, dependiendo de la indicación terapéutica, para un total de 3 ciclos<sup>2,3,4</sup>.

Para este medicamento se describe, dentro de sus efectos adversos, actividad hepatotóxica, así como hepatitis (inflamación del hígado), misma situación que es descrita para el uso de paracetamol<sup>2,5</sup>. Los efectos tóxicos de estos fármacos se desarrollan a las pocas horas o días de exposición, produciendo un aumento de los parámetros bioquímicos de función hepática (ALT, ALP, bilirrubina), mientras que, en otros casos, puede tomar varios meses de uso periódico antes de que aparezcan los signos y síntomas<sup>6,7</sup>. Los síntomas con frecuencia desaparecen cuando se suspende la exposición a la toxina. Sin embargo, la hepatitis tóxica puede dañar el hígado de forma permanente, produciendo una cicatrización irreversible del tejido hepático (cirrosis) y, en algu-

nos casos, insuficiencia hepática, que puede poner en riesgo la vida.

Asimismo, el manual para el diagnóstico y tratamiento de la hidatidosis en Chile, hace énfasis en el control de estos pacientes, describiendo que, previo al tratamiento farmacológico, y a los 30 días después de iniciar cada ciclo, se debe realizar una evaluación con exámenes a cada paciente, los que incluirán hemograma completo, perfil hepático y creatinina. Los ciclos son continuados, sin interrupción, excepto en caso de intolerancia y/o alteración de los exámenes de laboratorio. En estos casos, se interrumpe por 15 días y se repiten los análisis. Si se normalizan los valores alterados, se reinicia el tratamiento. Si persisten los efectos adversos, se suspende el uso de Albendazol<sup>8</sup>.

En Chile, la hidatidosis constituye una enfermedad endémica, de notificación obligatoria y tiende a concentrarse en áreas rurales que presentan condiciones de pobreza y vulnerabilidad social, asociados a la práctica de agricultura de subsistencia, particularmente la crianza de ganado ovino, caprino y, en menor proporción, bovino<sup>8</sup>.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia<sup>9</sup>, que lo clasificó como un error de medicación (EM), puesto que el efecto observado en la paciente es el resultado de una sobredosificación de Albendazol (dos veces la dosis). Existen, además, otros factores que contribuyen a la manifestación clínica de la paciente (ictericia y aumento de enzimas hepáticas), entre ellos, el uso del paracetamol y la enfermedad concurrente, en este caso la hidatidosis, que pueden contribuir a generar un deterioro de la función hepática, haciendo que el hígado sea más sensible a la acción de los fármacos, por obstrucción de los conductos y afectaciones de la función hepática<sup>5,8</sup>.

En cuanto a la seriedad, se evaluó como **“Seria”**, pues causó la hospitalización del paciente y, de acuerdo a la clasificación de la consecuencia del EM, se clasifica como error tipo F, es decir, el error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó

o prolongó la hospitalización. Es un error de medicación clasificado como Dosis incorrecta, específicamente, como “Dosis mayor de la correcta”<sup>10</sup>.

Si bien, este caso no corresponde a una reacción adversa a medicamentos, ya que no cumple con la definición de la OMS “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”, claramente estamos frente a un problema relacionado al uso de medicamentos, cuya problemática para este caso se asienta en factores socioculturales y demográficos, tratándose de una paciente adulto mayor, analfabeta, viviendo en localidad rural, lejana, que dificulta el control periódico a los pacientes, principalmente aquellos cuyos tratamientos pueden ser riesgosos por las características del fármaco, por lo que resulta relevante educar al paciente y a la familia para llevar a cabo tratamientos con esquemas especiales de posología, e instruirlos sobre los posibles problemas asociados al uso incorrecto de estos. Es importante la educación en Salud, principalmente, cuando estamos frente a este tipo de pacientes, ya que constituye un segmento vulnerable, básicamente por tener deficiencias en el reconocimiento de los síntomas de enfermedad, la aplicación de las medidas de prevención, la utilización adecuada de los medicamentos y la posibilidad de establecer una satisfactoria relación médico-paciente.

#### REFERENCIAS

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2209-96731
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Escazole. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60407/60407\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60407/60407_ft.pdf) (Consultada: 28/09/2022).
3. Albendazole, acetaminophen. En: IBM Micromedex®; 2020 [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)] (Consultada 26/09/2022).

4. Instituto de Salud Pública. Base de Datos Institucional, GICONA: Registro ISP vermoil comprimidos 200 mg F-20774/19(Consultada 25/09/2022).
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Paracetamol [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57652/FT\\_57652.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57652/FT_57652.pdf) (Consultada: 28/09/2022).
6. Hepatitis tóxica. Revista Española de Enfermedades Digestivas. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113001082006000900009](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113001082006000900009) (consultada 29/03/2022))
7. Daño hepático inducido por fármacos. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/compendio/chapter/B34.II.7.4> (consultada 29/03/2022)
8. Manual para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control de la hidatidosis en Chile, Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de salud, Chile 2015
9. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de Reunión de Comité de Farmacovigilancia, Sesión Nº 07, de 30 de septiembre, de 2022.
10. Instituto de Salud Pública de Chile. Error de Medicación. Boletín de Farmacovigilancia <https://www.ispch.cl/news-farmacovigilancia/07/images/parte04.pdf> (consultada 29/03/2022).

### CASO CLÍNICO Nº 3

#### Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo masculino, 78 años de edad, 70 Kg de peso y 1,70 m de estatura, con diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) en etapa V, sometido a hemodiálisis trisemanal. Presenta, además, hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, con amputación infracondilea derecha, glaucoma de ojo derecho con amaurosis y el año 2020 sufre un ACV no secueado<sup>1</sup>.

El día 26 de septiembre de 2020, el paciente inicia terapia antibiótica empírica con ceftriaxona en una dosis de 2 gramos al día, vía administración endovenosa, para tratamiento de una Infección del tracto urinaria (ITU), de acuerdo a resultados de examen de orina. Ceftriaxona es el medicamento notificado como sospechoso, cuya administración finaliza el 28 de septiembre de 2020; Además, se le administran fármacos concomitantes, cuyas dosis, vías de administración, fechas de inicio y término, y los motivos de prescripción, se describen en Tabla Nº1. La tarde del día 27 de septiembre de 2022 el paciente comienza a presentar rash eritematoso generalizado, comprometiendo tórax, abdomen y extremidades superiores e inferiores, con formación de flictenas, asociado a leve desprendimiento de epidermis, y se sospecha que sea derivado de la administración de ceftriaxona. Como consecuencia de la reacción adversa, el paciente debió ser hospitalizado, y el tratamiento consistió en la administración de hidrocortisona 200mg, cada 8 hrs. y clorfenamina 10 mg cada 12 hrs. En la ficha clínica del paciente no se describe exposición previa a ceftriaxona. Por otro lado, de acuerdo a información entregada por el hijo del paciente, 4 días antes de ser hospitalizado el paciente inició la administración de ciprofloxacino para tratar la ITU, sin entregar mayor información acerca de la dosis administrada, por desconocerla<sup>1</sup>.

**Tabla N°1:***Medicamentos administrados al paciente*

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Prescripción
<b>FÁRMACO SOSPECHOSO</b>						
CEFTRIAXONA	2 g	1 vez/día	IV (sin especificar)	26/09/22	28/09/22	Infección del Tracto urinario
<b>FÁRMACOS CONCOMITANTES</b>						
Metamizol	1 g	3 veces/día	IV (sin especificar)	26/09/22	Continúa	Analgesia
Ondansetron	8 mg	3 veces/día	IV (sin especificar)	26/09/22	Continúa	Antiemético
Heparina	5000 unidades	2 veces/día	Subcutánea	26/09/22	Continúa	Anticoagulación

El día 30 de septiembre de 2022 el paciente ingresa a la Unidad de Paciente Crítico (UPC) del centro hospitalario, dado su mayor deterioro de conciencia. Las pruebas practicadas arrojan resultados positivos para *Klebsiella* sensible a amikacina y carbapenémicos, por lo que la ITU es tratada con amikacina, escalando luego a vancomicina y meropenem, de manera posterior a la administración de Ceftriaxona. El paciente es evaluado por Dermatología, y se le diagnostica Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), notificada como sospecha de reacción adversa, que evoluciona con desprendimiento aproximado del 35% de la piel, sin afectación de mucosa ocular y con el signo de Nikolsky positivo. La mayoría de las lesiones se encuentran en la espalda, glúteos, tronco y extremidades del paciente, presentándose un SCORTEN: 5 puntos y un 85% mortalidad.<sup>1</sup>

Una vez realizado el diagnóstico de NET, el paciente es tratado con ciclosporina, soporte de fluidos, mupirocina ungüento, lágrimas artificiales y albúmina, evolucionando con acidosis metabólica severa e hiperkalemia. El paciente fallece el día 06 de octubre de 2022, informando que la posible causa de muerte

es debido a la NET y a sepsis de foco urinario por *Klebsiella pneumoniae*<sup>1</sup>.

Ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación, de amplio espectro y acción prolongada para uso parenteral. Su actividad bactericida se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular. Este fármaco está indicado en el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos sensibles. La forma de administración de este medicamento es vía Intravenosa y la dosis seleccionada, para tratar una infección particular, debe considerar, entre otros, los microorganismos y la sensibilidad al agente antibacteriano, la gravedad y lugar de la infección, la edad y peso del paciente. La duración del tratamiento varía en función de la gravedad de la infección y de la respuesta del paciente, y deberá ser lo más breve posible. En general, la administración de ceftriaxona se mantendrá durante un mínimo de 48 a 72 horas tras la mejoría del cuadro clínico, o hasta llegar a erradicar el microorganismo que lo causa.<sup>2, 3</sup>

La NET es una reacción adversa cutánea conocida y esperada para ceftriaxona, la que ha sido reportada durante la vigilancia posterior a su comercialización<sup>2</sup>.

<sup>3,7</sup>, así como también lo es el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Estas dos reacciones adversas cutáneas, NET y SSJ, corresponden a formas severas de presentación de enfermedades ampollas mucocutáneas, que comparten características clínicas e histopatológicas similares, pero difieren en la extensión del compromiso dérmico. La NET involucra un compromiso epidérmico de más del 30 % de la superficie corporal, mientras que en el SSJ se presenta en un porcentaje menor al 10% y, cuando la afectación es del 10% - 30%, se define al síndrome de solapamiento SSJ/NET o superposición de ambas patologías<sup>4,5</sup>. Ambas reacciones adversas cutáneas pueden poner en riesgo la vida del paciente. Es así que, en el caso de la NET, la mortalidad puede alcanzar cifras del 30%<sup>5</sup> o, de acuerdo a otros autores, puede llegar al 70% de los casos<sup>4,6</sup>, sin embargo, su frecuencia con el uso de ceftriaxona es muy rara (<1/10.000)<sup>3,4,5</sup>

Etiológicamente, la NET está relacionada con el uso de fármacos en el 60 % de los casos, sin embargo, hay literatura que menciona cifras de hasta el 80% de los casos estudiados, siendo desde el 34 al 80%<sup>4</sup> por uso de antibióticos, entre los que se incluye a las cefalosporinas, cuyo riesgo de provocar SSJ/NET es considerado bajo<sup>5</sup>. Sin embargo, existen otras causas que también pueden ser posibles desencadenantes, tales como el herpes simple, infecciones por micoplasma y algunos factores genéticos<sup>4</sup>.

La NET es una enfermedad que debe ser tratada en centros de grandes quemados, donde la experiencia en el manejo de las complicaciones por la pérdida cutánea extensa garantiza los mejores resultados. Su fisiopatología (pérdida de fluidos, riesgo de disfunción multiorgánica, riesgo de sepsis) es común a la de los pacientes que sufren quemaduras extensas. No hay evidencia robusta que permita recomendar un tratamiento farmacológico específico. En general, el tratamiento con corticoides y con ciclofosfamida se encuentra actualmente en desuso o bien resulta controvertido, y diferentes centros usan como tratamiento inmunosupresor la inmunoglobulina o ciclosporina A. Además, es importante que exista de

parte de los clínicos el reconocimiento precoz de los síntomas, la rápida retirada del(los) medicamento(s) implicado(s) y las medidas de soporte vital<sup>4,5</sup>.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia<sup>11</sup>, asignando la causalidad de “**Posible**”, ya que la RAM se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento sospechoso, ceftriaxona, y la aparición de la reacción adversa notificada, pero también puede ser explicada por los fármacos concomitantes administrados, metamizol, ondansetron y ciprofloxacino, entre otros<sup>8-10</sup>. En cuanto a la seriedad, se evaluó como “**Seria**”, pues causó la hospitalización y posterior muerte del paciente, sin embargo, se descarta que la RAM haya sido la causa del fallecimiento del paciente, dada la condición de deterioro importante en la que se encontraba y el tipo de infección (ITU) por la cual se produce el deceso del paciente. El mecanismo de la **RAM se clasifica como Tipo B**, por tratarse de una reacción de tipo inmunológica.

#### REFERENCIAS

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2210-98525.
2. En IBM Micromedex®; CEFTRIAXONE. 2020. [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 24/10/2022).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Ceftriaxona. [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62635/FT\\_62635.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62635/FT_62635.html)]. (Consultada: 24/10/2022).
4. Necrólisis epidérmica tóxica inducida por fármacos. Caso clínico. [Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0376-78922008000400008](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922008000400008)]. (Consultada 24/10/2022)
5. Necrólisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. Oct-Dec 2017 [Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/kZPDJM5jvLj6GJTpDRfzmRx/?lang=es>]. (Consultada 24/10/2022)
6. Necrólisis tóxica epidérmica en cuidados intensivos [Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232020000400012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232020000400012)]. (Consultada: 21/10/2022).



7. Instituto de Salud Pública. Base de Datos Institucional, GICONA: Registro ISP N° F-5392/20, (Consultada 21/10/2022).
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica; Metamizol. [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63430/FT\\_63430.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63430/FT_63430.html) ]. (Consultada: 21/10/2022).
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Ondansetron. [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69378/FT\\_69378.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69378/FT_69378.html) ]. (Consultada: 21/10/2022).
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Ciprofloxacino. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62765/FT\\_62765.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62765/FT_62765.html) ]. (Consultada: 21/10/2022).
11. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de Reunión de Comité de Farmacovigilancia, Sesión N° 08, de 25 de octubre, de 2022