



CARTAS AL DIRECTOR

Mioclónicas cervicales en paciente en tratamiento con etanercept

Myoclonus in patients treated with etanercept

Sr. Director:

Introducción

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante. Está indicado en Artritis Reumatoide, Artritis idiopática juvenil, Artritis psoriásica, Espondilitis anquilosante, Psoriasis en placas y Psoriasis pediátrica en placas. La dosis recomendada en la Psoriasis en placas, es de 25 mg administrados dos veces por semana o 50 mg por semana mediante inyección subcutánea.

El tratamiento debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas y deberá ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas¹.

Sus reacciones adversas (RAM) notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección, reacciones alérgicas, desarrollo de anticuerpos, picor y fiebre. También se han registrado RAM graves, ya que, afecta al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma)². Así mismo también se han registrado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves.

En relación a trastornos neurológicos, ha habido, muy ocasionalmente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con etanercept. Además, en muy raras ocasiones ($< 1/10.000$), se describen polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluido neuropatía motora multifocal)^{3,4}. Una revisión de la FDA de 2001 reveló que la incidencia de la enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con etanercept fue de 31 por 100.000 pacientes-año de

exposición, siendo para la población en general de 4 a 6 por 100.000 pacientes-año⁵.

Descripción de caso

Presentamos un caso de mioclónicas cervicales probablemente asociadas a Etanercept.

Mujer de 16 años, diagnosticada de Psoriasis en placas severa, en seguimiento por dermatología y en tratamiento con Etanercept 25 mg 2 veces a la semana. Consultó por presentar movimientos cervicales anormales en marzo de 2013. Había iniciado tratamiento con etanercept, 25 mg 2 veces por semana en mayo de 2012, por un brote de psoriasis en placas severo que no respondía a tratamientos tópicos (clobetasol, calcipotriol, betametasona + calcipotriol) ni orales (ciclosporina y micofenolato de mofetilo). Tras 12 semanas de tratamiento se obtuvo respuesta clínica completa, motivo por el que se retiró el fármaco. Una semana después de la última dosis de etanercept, administrada el 29 de junio de 2012, desarrolló un cuadro de dermatitis granulomatosa intersticial en extremidades, que se atribuyó a la retirada de etanercept⁶.

En noviembre de 2012, tuvo un nuevo brote de psoriasis, se valoró la severidad mediante el cálculo de Psoriasis Area and Severity Index (PASI), obteniéndose un índice PASI de 18.60. Se reinició etanercept 25 mg 2 veces por semana, alcanzando mejoría clínica tras 15 semanas de tratamiento.

El día 5 de marzo de 2013, la paciente ingresó en Medicina Interna por un cuadro de 48 horas de evolución de movimientos bruscos, involuntarios de la cabeza hacia la izquierda; repetitivos, arrítmicos y mantenidos durante el sueño. Había recibido la última dosis de etanercept el 27 de febrero de 2013. El cuadro no se acompañaba de ningún otro síntoma sistémico. Los movimientos provocaban sacudidas del miembro superior izquierdo, eran indoloros y asociaban hipoestesia en la hemicara y porción anterior de D4 a L2. No refería episodios previos similares ni alteraciones del movimiento a esos u otros niveles que sugirieran antecedentes personales de mioclónías, distonías o algún otro tipo de movimiento involuntario. A la exploración física se encontraba afebril y hemodinámicamente estable. La exploración neurológica reveló una hipoestesia nociceptiva en hemicara izquierda y parte anterolateral del tronco desde D2 a L2, y D2 a D8 en espalda.

Entre las pruebas complementarias, se realizó un electroencefalograma, mostrando movimientos mioclónicos de flexión cervical izquierda y elevación del hombro izquierdo, presentando sobre la región temporoparietal del mismo hemisferio un grafoelemento con morfología de punta que precede al movimiento en 200-400 ms, interpretado como artefacto por contracción muscular.

Ante la sospecha clínica de RAM por Etanercept, se retiró el fármaco y se solicitó una búsqueda exhaustiva al Servicio de Farmacia del hospital sobre las reacciones descritas con Etanercept.

Se comenzó tratamiento con carbamazepina 100 mg por sospecha de discinesias paroxísticas, se suspendió por mareo y náuseas. Sucesivamente se pautó tratamiento con clonazepam 0,5 mg 1-1-2, levitiracetam 250 mg c/12 h, ácido valproico 500 mg c/8 h y diazepam 2,5 mg 0-1-2 sin mejoría. Se planteó diagnóstico diferencial entre mioclonias espinales, aunque sin afectación de vías largas, discinesias paroxísticas no cinesiogenicas o distonía-mioclonía. A la semana del ingreso, comenzó a responder el cuadro clínico con diazepam a dosis de 2,5 mg 1-1-2, clonazepam 0,5 mg 1-1-2, valproico 500 mg c/8 h, levetiracetam 1000 mg c/12 h y biperideno 2 mg c/8 h. El décimo día fue dada de alta con mejoría clínica y tratamiento con clonazepam 0,5 mg 1-1-2, biperideno 4 mg c/24 h y levetiracetam 1000 mg c/12 h en pauta descendente.

Discusión

Tras realizar búsqueda bibliográfica no encontramos casos descritos en la literatura relacionados con mioclonias cervicales en pacientes con etanercept. Realizamos consulta al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) donde no se encontró ninguna notificación de mioclonias cervicales para etanercept, pero se amplió la consulta a "trastornos neuromusculares" o "convulsiones", recogiendo las siguientes notificaciones:

Término preferente	N
Convulsiones	3
Debilidad extremidades inferiores	1
Debilidad de una extremidad	1
Parestesias	2
Debilidad brazos	1
Debilidad manos	1
Debilidad muscular	1
Crisis epiléptica	1

Si hemos encontrado un caso de contracciones musculares involuntarias provocadas por etanercept en el Sistema de Farmacovigilancia del Reino Unido⁷, cuyas notificaciones están disponibles en Internet, aunque no las descripciones de casos. La RAM se notificó al SEFV. Para

evaluar la posible relación de las mioclonias cervicales con la administración del fármaco se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna modificado⁸ que, concluyó, que existe relación Probable entre etanercept y las mioclonias de nuestra paciente (puntuación = 6). La aparición de la RAM fue compatible en el tiempo con la administración del fármaco, mejoró con la retirada y además no existía causa alternativa de producir la RAM. No podemos clasificarla como definida, ya que no se ha readministrado el fármaco después de la aparición.

Podemos concluir que el tratamiento con etanercept, en este caso, ha dado lugar a una RAM grave que ha precisado hospitalización: mioclonias cervicales. Es importante identificar y notificar sospechas de este tipo para su difusión científica y conocimiento futuro, y para ello es fundamental realizar un adecuado seguimiento farmacoterapéutico desde el servicio de farmacia.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringas precargadas. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [citado 13-08-2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
2. Kimbal AB, Pariser D, Yamauchi PS, Menter A, Teller CF, Shi Y, et al. OBSERVE-5 interim analysis: An observational postmarketing safety registry of etanercept for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):756-64.
3. Piusi ska-Macoch R. Neurological complications during treatment of the tumor necrosis alpha inhibitors. 2013 May;34(203):293-7. Review. Polish.
4. Datos elaborados y cedidos por el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia.
5. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2862.
6. Magro CM, Cruz-Inigo AE, Votava H, Jacobs M, Wolfe D, Crowson A N Neil. Drug-associated reversible granulomatous T cell dyscrasia: a distinct subset of the interstitial granulomatous drug reaction. *J Cutan Pathol.* 2010;37(Suppl. 1):96-111.
7. Download Drug Analysis Prints (DAPs). Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/YellowCarddata/Druganalysisprints/index.htm#retainDisplay>
8. Rodríguez J. M, Aguirre C, García M, Palop R. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. Farmacovigilancia. Anexo II. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

V. Domínguez Leñero¹, I. Sánchez-Martínez¹, M. E. Giménez-Cortés² y F. Valiente-Borrego¹

¹Servicio de Farmacia ²Servicio de Dermatología. Hospital de la Vega Lorenzo Guirao. Cieza. Murcia

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: vanedole80@hotmail.com
(Vanessa Domínguez Leñero).

Recibido el 5 de septiembre de 2013; aceptado el 15 de noviembre de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.1109