

SÍNDROME DE NICOLAU POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE PENICILINA BENZATÍNICA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Farm. Ksenia Poddoubniak.

Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez.

ksenia.poddoubniak@gmail.com

RESUMEN

El síndrome de Nicolau también conocido como embolia cutis medicamentosa o dermatitis livedoide es un síndrome iatrogénico que se produce por la inyección intraarterial accidental de sustancias de aplicación intramuscular. Se caracteriza por dolor inmediato en el sitio de la inyección, seguido de la aparición de una placa blanquecina días después que evoluciona a eritematosa, violácea y que genera diferentes grados de lesión tisular y posterior desarrollo de embolias en las extremidades que generan daño isquémico tisular pudiendo llevar a la necrosis. En general se ha adjudicado como responsable la penicilina G benzatínica intramuscular, aún con técnica de aplicación adecuada. Este síndrome también se ha asociado a otros antibióticos, corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos, sedantes y vacunas. La etiopatogenia aún no está clara.

Se describe el caso de un paciente de sexo masculino de 60 años sin antecedentes previos, quien recibe penicilina benzatínica intramuscular por faringoamigdalitis e intercorre con síndrome de Nicolau.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Nicolau, penicilina benzatínica, embolia.

INTRODUCCIÓN

La penicilina G es un antibiótico betalactámico. Actúa a través de la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, lo que favorece la lisis osmótica del microorganismo. Se la considera de gran seguridad ya que las células eucariotas carecen de pared.

Es el fármaco de elección para el tratamiento de una variedad de enfermedades infecciosas. Actualmente su utilización en la clínica se reserva para infecciones estreptocócicas (faringitis, amigdalitis, escarlatina, impétigo, erisipela, endocarditis, etc.), ántrax, sífilis, listeriosis, tétanos e infecciones de piel y partes blandas (gangrena gaseosa), entre otras.

A pesar de ser un medicamento considerado de baja toxicidad, sus efectos adversos son múltiples y bien descritos. Las reacciones de hipersensibilidad son los más comunes entre las cuales destacan: exantema, prurito, urticaria, fiebre, escalofríos, anafilaxia, enfermedad del suero, edema laríngeo, angioedema, dermatitis y nefritis intersticial. Con menor frecuencia se puede observar anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas y diarrea por *Clostridium difficile*.¹

La administración intramuscular de penicilina G benzatínica debe ser realizada en el cuadrante superior externo del glúteo con cuidado para evitar la inyección venosa, arterial, o cercana a nervios periféricos. Siempre se debe aspirar antes de suministrar para asegurar que la aguja no esté dentro de un vaso sanguíneo. Es importante destacar que las suspensiones de penicilina G son muy viscosas lo que puede causar efectos neurovasculares severos que muchas veces dejan secuelas o pueden evolucionar a la gangrena.¹

Se caracteriza por dolor inmediato en el sitio de la inyección, seguido de la aparición de una placa blanquecina días después, que evoluciona a eritematosa, violácea y que genera diferentes grados de lesión tisular y posterior desarrollo de embolias en las extremidades que generan daño isquémico tisular pudiendo llevar a la necrosis.

En relación a la patogenia del síndrome de Nicolau, el mecanismo exacto por el que se produce, no se conoce completamente. Sin embargo, diferentes hipótesis han sido formuladas, las que implican un origen vascular basado en tres posibles mecanismos. El primero sería que la inyección intramuscular provocase una lesión intra arterial, peri arterial o perineural con dolor local intenso y posterior formación de un vasoespasmo secundario, por estimulación nerviosa simpática con la subsiguiente isquemia, que causaría una necrosis cutánea y/o muscular. El segundo consiste en la inyección intraarterial accidental de soluciones, para uso intramuscular que ocasiona una oclusión por embolia de los pequeños vasos, desencadenando la necrosis. El tercer mecanismo se produciría por una intensa inflamación, causada por la inyección vascular o perivascular que originaría una necrosis de la íntima, con destrucción de la pared arterial y la consiguiente necrosis. De igual forma se considera que también desempeña un papel determinante la técnica de inyección y se piensa que quizá tenga relación con el fármaco administrado, ya sea, por su peso molecular o por el Ph del excipiente utilizado.²

El diagnóstico es netamente clínico, junto al antecedente de haber recibido una inyección intramuscular, lo que genera el cuadro patognomónico del síndrome que cursa con la aparición de una decoloración eritematosa de la piel, en el sitio de inyección seguido de una lesión tisular generando una ulceración, que progresa a zonas de necrosis localizada . En algunas ocasiones este daño tisular puede producir isquemia, edema e inflamación del tejido subcutáneo, reduciendo así la PO₂ lo que permite a su vez un crecimiento de microorganismos anaerobios estrictos, al tiempo que estimulan el metabolismo de anaerobios facultativo. Este metabolismo anaerobio suele producir hidrógeno y nitrógeno, gases relativamente insolubles que se acumulan en los tejidos subcutáneos, pudiendo llegar a producir una gangrena gaseosa en donde la región de tejido necrosado puede dar paso a una

fascitis necrotizante. Cabe mencionar, que pueden ser utilizados de igual forma como métodos diagnósticos complementarios, los estudios de imágenes como es el caso de la ecografía y la resonancia magnética nuclear, con el objetivo de determinar y demarcar el área afectada.

Las complicaciones serias del síndrome de Nicolau existen oscilando de una necrosis extensa cutánea y/o neuromuscular, así como también presentar secuelas neurológicas que pueden ser o no transitorias, tales como paraplejía o incompetencia de esfínteres. Hasta el 33,3% de los casos puede concluir en una gangrena requiriendo amputación, con menor frecuencia los pacientes pueden quedar con secuelas como: dificultad para caminar e incontinencia rectal o urinaria.²

A continuación se presenta el caso de un paciente de 60 años con faringoamigdalitis que recibe penicilina benzatínica intramuscular e intercorre con síndrome de Nicolau. Se presenta este caso para dar conocimiento de esta reacción adversa/error de medicación y de la gravedad que puede conllevar la misma.

PRESENTACIÓN DE CASO:

Paciente de sexo masculino de 60 años de edad sin antecedentes previos de relevancia, quien recibió (en otro centro médico) penicilina benzatínica intramuscular por presentar faringoamigdalitis (20/11/2019). Evolucionó con dolor de intensidad 10/10 en miembro inferior izquierdo asociado a eritema, impotencia funcional e incontinencia fecal y urinaria. Razón por la cual es derivado al hospital de Clínicas "José de San Martín", donde se interpreta como síndrome de Nicolau secundario a la aplicación de penicilina. El paciente quedó con secuelas irreversibles como paraplejía e incontinencia fecal y urinaria.

Intercurre con numerosas infecciones, pasando tanto por la UTI como por salas de internación general hasta que fallece.

Se decidió reportar este caso para dar conocimiento de la gravedad del mismo.

La presencia del farmacéutico en la sala es importante para ayudar a detectar posibles RAM y plantear soluciones a los mismos.

Cuanto mayor sea el número de casos reportados, más fácil será detectar un cambio en la epidemiología, un fallo en la calidad de una especialidad medicinal o una RAM de muy baja incidencia. El farmacéutico tiene un lugar de privilegio para poder impulsar la farmacovigilancia en su lugar de trabajo y debería estar incluida siempre en sus actividades regulares.

La RAM presentada fue reportada al sistema de Farmacovigilancia de la ANMAT.

El resultado de la causalidad arrojado por el algoritmo de Naranjo fue probable.

DISCUSIÓN

La inyección intraarterial accidental de ciertos fármacos cuya vía de aplicación es la intramuscular puede generar el síndrome de Nicolau. Esta complicación si bien infrecuente ha sido asociada al uso de penicilina G benzatínica intramuscular aplicada en la región supero-externa del glúteo. Su presentación clínica incluye dolor local inmediato a la inyección, seguida de edema, alteración de la coloración cutánea local, isquemia y posterior necrosis de la extremidad inferior ipsilateral como consecuencia de la embolización del material administrado. La inyección intraarterial de penicilina G benzatínica es poco habitual, pero puede generar efectos adversos graves. Es de remarcar que aún con una buena técnica de aplicación, algunas veces no es posible aspirar sangre cuando el bisel de la aguja se encuentra en la luz de un vaso.

Si bien la fisiopatología de este fenómeno no está del todo aclarada, posiblemente se deba a vasoespasmo reflejo por liberación local de noradrenalina o a la misma viscosidad del preparado. La importancia de este hecho radica en que su inyección arterial generaría lesión local y a distancia, producto de embolias de la sustancia viscosa. Se cree que el fluido seguiría un camino retrógrado superando la presión de la inyección a la presión intra-arterial, pudiendo de esta manera llegar a la bifurcación de las arterias ilíacas.

Se ha comprobado que el tratamiento temprano limita la necrosis cutánea. El tratamiento consiste en trombolisis con heparina después del evento, pentoxifilina y oxígeno hiperbárico. Se han utilizado esteroides intralesionales para disminuir la inflamación. Es de gran importancia desbridar la herida. Los antibióticos sistémicos juegan un papel fundamental en el manejo. Se recomienda aspirar siempre antes de inyectar para prevenir el embolismo por depósito intraarterial del medicamento, pero existen controversias sobre si este síndrome puede evitarse por este método.

Aunque se describe la existencia de esta entidad se encontraron muy pocos reportes de casos similares en adultos, la mayoría de los reportes son en niños.

Se comparó este caso clínico con los encontrados en la bibliografía. El reporte presentado fue un error de medicación/ reacción adversa evitable debido a que el paciente por su patología no tenía indicación de tratamiento con penicilina benzatínica. El paciente recibió la medicación en otro centro médico con lo cual no se sabe si la técnica de aplicación fue la correcta. La reacción adversa fue severa y los daños producidos al paciente son irreversibles (paraplejia e incontinencia fecal y urinaria, y luego termina falleciendo).

CONCLUSIÓN

La causa más aceptada del síndrome de Nicolau, es la aplicación inadecuada de una inyección, ya sea, intraarterial o paraarterial en el sitio. Se produciría una perforación vascular ocasionando la entrada del fármaco a la arteria, seguido de una coagulación intravascular diseminada local, que compromete la irrigación de la piel y músculo irrigados por dicho vaso, por eso se debe usar el cuadrante superior externo del glúteo, donde hay menos vasos sanguíneos.

Pensar en síndrome de Nicolau en pacientes que han recibido inyecciones con cuadro de dolor intenso y palidez en el área de la administración de la inyección es de suma importancia, ya que un manejo temprano y correcto puede evitar complicaciones severas como la rabdomiólisis, septicemia, fallo multiorgánico y la muerte.

En el caso de este paciente, esta reacción era evitable debido a que probablemente no tenía indicación de tratamiento antibiótico por su patología. Por otro lado, no se sabe si la técnica de aplicación fue la correcta. El paciente quedó con secuelas irreversibles debido a este error. Por último, es importante que este hecho sirva para motivar el uso racional de antibióticos evitando su indicación innecesaria, principalmente en la población de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1 <https://www.huesped.org.ar/wp-content/uploads/2014/11/ASEI-76-48-511.pdf>

2 Discua Guifarro D, Mejía Irias C, Acosta Rosales J, López Hernández C, Acosta Zepeda R. Archivos de medicina; 11 (4): 12. ISSN 1698-9465.

3 <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2012/rmd125i.pdf>

4 UpToDate