

## Casos Clínicos

Q.F. Paulina Encina Contreras.  
Comité de Farmacovigilancia

En esta sección presentamos 3 casos clínicos, relacionados con el uso de antibióticos como vancomicina, colistimetato y cotrimoxazol, respectivamente, los cuales contienen elementos importantes para nuestro aprendizaje en farmacovigilancia.

### CASO CLÍNICO 1

Paciente de sexo masculino, 17 años de edad, ingresa al servicio de urgencia el 24 de enero de 2014, por cuadro de 2 días de evolución, caracterizado por dolor y edema en pene, que no cede frente al uso de analgésicos indicados en CESFAM.

Se deja en observación en servicio de urgencia por un posible Síndrome de Fournier. Es llevado a pabellón donde se realiza remoción de tejido necrosado y se envían muestras para cultivo. Se hospitaliza en servicio de cirugía y se inicia tratamiento antibiótico con Ceftriaxona 2 g/24h y Clindamicina 600 mg/8h el que se mantiene ya que patógeno observado corresponde a *Streptococcus pyogenes* sensible. El día 11 de febrero se realiza un cultivo de secreción de herida con positividad para *Staphylococcus Coagulasa* *Negativo* para lo cual el 15 de febrero se inicia Vancomicina 1 g/12h. Posterior a la administración, inicia un rash cutáneo en zona de cuello, cara y brazos según lo descrito por equipo de enfermería y médico de turno, cuadro que se mantiene por 2 horas aproximadamen-

te. En entrevista con paciente indica prurito en todo el cuerpo. Además se consigna en ficha que paciente habría manipulado la bajada de suero acelerando la velocidad de infusión programada para vancomicina.

Se decide suspender tratamiento con Vancomicina e iniciar Clorfenamina 10 mg intravenoso con lo que se observó buena evolución y el paciente se recupera.

Se sospecha de Síndrome de hombre rojo asociado a la administración de vancomicina.<sup>1</sup>

El Síndrome de hombre rojo es una reacción adversa, relacionada con la administración e.v de vancomicina. Comienza alrededor de 4-10 minutos después de iniciada la infusión de Vancomicina o suele ocurrir finalizada la misma. Ha sido relacionado con la velocidad de administración (<1 hora), llegándose a afirmar que una reducción de la velocidad, incluso en pacientes que han presentado este síndrome anteriormente, podría permitir la administración segura del fármaco. Sin embargo, esta reacción ha sido reportada también con la administración lenta de Vancomicina. En la mayoría de los casos, esta reacción adversa aparece al inicio del tratamiento, pero puede suceder tras varios días de tratamiento con Vancomicina. No se ha encontrado relación con la dosis de Vancomicina administrada, lo que ha hecho pensar que se trate de una reacción idiosincrática.<sup>2,3,4</sup>

Para evitar en lo posible la aparición del Síndrome del hombre rojo, la mayoría de los protocolos hospitalarios establecen que la Vancomicina debe ser ad-

ministrada a un periodo de infusión superior a los 60 minutos y con una concentración final que no exceda los 5 mg/mL. The University of Iowa Hospitals and Clinics, Estados Unidos, implantó nuevas políticas de administración en las que establece que un periodo de infusión debe ser  $\geq 60$  minutos para dosis  $\leq 1$  g; y  $\geq 90$  minutos para dosis  $> 1$  g. Adicionalmente, recomienda que en pacientes con historia previa de síndrome del hombre rojo, la administración debiera prolongarse durante 30 minutos extra y administrar una pre-medicación con antihistamínicos en estos pacientes. A través de estas medidas, se logró disminuir la ocurrencia de este síndrome desde 0,85% a 0,3%, a pesar del incremento del uso de este antibiótico en el hospital durante el año siguiente a la puesta en práctica del protocolo. En la literatura, se ha descrito que es necesario un mayor seguimiento cuando se re-administra Vancomicina a un paciente que ha sufrido este síndrome, y la recomendación general es un incremento en el periodo de infusión a más de dos horas, así como la premedicación con antihistamínicos H1 con o sin corticoides.<sup>4,5</sup>

El Subdepartamento de Farmacovigilancia evaluó el caso asignando causalidad **“Probable”**, dado que existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM; que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos concomitantes, que se objetivo aumento en la velocidad de administración de vancomicina, factor de riesgo determinante para la aparición de esta RAM. Además, la retirada del fármaco sospechoso, provoca que la reacción adversa evolucione de manera favorable. En cuanto a la seriedad, se clasificó como **“No seria”**, ya que no causo o prolongo la hospitalización, no provocó incapacidad, ni colocó en riesgo la vida del paciente. Corresponde a una reacción de hipersensibilidad, por lo tanto la reacción se clasifica como de tipo B.

#### REFERENCIAS:

1. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. The Uppsala Monitoring Centre. 2001.
2. DRUGDEX® System. Thomson Reuters (Healthcare) Inc.

- <http://www.thomsonhc.com> [Consultada 25/04/2014].
3. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. Crit Care. 2003 Apr;7(2):119-20. Epub 2002 Dec 23.
  4. Grupo de Farmacovigilancia IPS universitaria. Universidad de Antioquia, Colombia. Boletín de Farmacovigilancia n°2, p.8.
  5. Vancomycin policy minimises red man syndrome. Reactions Weekly. (622):2, October 12, 1996.

## CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo masculino, 69 años de edad, 71 kg de peso y 165 cm de estatura, ingresa a unidad de paciente crítico con fecha 18 de mayo de 2015, con diagnóstico de: compromiso de conciencia cuantitativo, ACV isquémico, neumotorax derecho severo y lesión de vía aérea. Con fecha 31 de mayo de 2015 inicia tratamiento con colistin por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* en aspirado traqueal solo sensible a amikacina y colistin. Desde el día 07 de junio, experimenta aumento de creatinina basal, desde 0,8 mg/dL a 1,7 mg/dL, asociada a oliguria. Se ajusta tratamiento de colistin de 150 mg cada 12 horas a 150 mg cada 24 horas. El día 11 de junio ante la persistencia de falla renal, llegando a valores de creatinina de 4,2 mg/dL, se suspende tratamiento con colistin. El 16 de junio persiste con oliguria y aumento de creatinina hasta 5,9 mg/dL.

De manera concomitante se administra furosemida i.v desde el día 12 de junio de 2015, para forzar diuresis, tratamiento que finaliza al día siguiente.(1)

Se ha descrito para colistimetato de sodio insuficiencia renal aguda en un 33% a 60%, el aumento de BUN y de la creatinina sérica.

La Nefrotoxicidad producida por colistimetato de sodio es dependiente de la dosis y generalmente es reversible al suspender el tratamiento.

Un estudio retrospectivo evaluó la incidencia de nefrotoxicidad asociada al uso de colistimetato de sodio e.v. Un 45% de los pacientes experimentó algún grado de disfunción renal, y el 21% de los pacientes debió interrumpir la terapia. El riesgo de nefrotoxicidad se multiplicó por cuatro en aquellos

pacientes que recibieron colistimetato de sodio durante más de 14 días.<sup>2</sup>

Una tasa similar de nefrotoxicidad (43%) se informó en un estudio retrospectivo de pacientes que habían recibido colistimetato de sodio e.v. durante 48 horas o más. La nefrotoxicidad se asoció de forma dependiente con la dosis utilizada; más de 30% de los pacientes que recibieron entre 3 y 4,9 mg/kg de colistimetato de sodio al día presentaron nefrotoxicidad y esto aumentó a 69% cuando se administraron dosis diarias de 5 mg/kg o más.<sup>3</sup>

El Comité de Farmacovigilancia evaluó el caso asignando causalidad **“Probable”**, dado que existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM. Al paciente se le administró colistimetato de sodio por un tiempo prolongado (11 días) y en dosis que de acuerdo a su peso real, superaban los 4 mg/kg. Esta dosis puede estar subestimada, si se considera que la dosis de colistimetato de sodio, debe ser calculada con el peso ideal del paciente.<sup>4</sup> Por otra parte es improbable que la RAM se atribuya a la enfermedad concurrente o de base, ya que el paciente ingresó con una creatinina basal normal. Si bien para furosemida también se han descrito alteraciones del flujo renal, la administración de este medicamento en este caso, no guarda relación temporal razonable con la aparición de la RAM. En cuanto a la seriedad, el comité clasificó la RAM como **“Seria”**, ya que provocó una falla renal irreversible.

#### REFERENCIAS:

1. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI. [Consultada 22/09/2015]
2. Hartzell JD, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1724-8.
3. Pogue JM, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 879-84.
4. DRUGDEX® System. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. <http://www.thomsonhc.com> [Consultada 22/09/2015]

### CASO CLÍNICO 3

Paciente de sexo femenino, 65 años de edad, 50 kg de peso, 150 cm de estatura. Con antecedentes de Lupus eritematoso sistémico (LES), diagnosticado hace 45 años. Sin antecedentes de alergia a medicamentos ni otra comorbilidad.

Paciente ingresa al SUS el día 12 de diciembre de 2014, para manejo de su LES activo y una sospecha de infección respiratoria. Se realiza un TAC de tórax que muestra infiltrado en vidrio esmerilado bilateral. En exámenes de ingreso destacan valores normales de línea hematológica, Hb 11.7, GB 4400, Plaquetas 126000. Se decide inicio de tratamiento con Cotrimoxazol forte en dosis de 2 comprimidos 3 veces/día debido a sospecha de Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. El 24 de diciembre se cambia la vía de administración de cotrimoxazol a vía e.v a dosis de 4 ampollas 3 veces/día. El día 29 de diciembre de 2014, paciente presenta descenso progresivo de su línea hematológica por lo que se sospecha de pancitopenia secundaria a fármaco. En exámenes de laboratorio destaca HB 8,8, GB 3500, plaquetas 49000. Por lo que al día siguiente se decide suspender cotrimoxazol forte y se administra ácido fólico en dosis de 30 mg/día. Tras 25 días el paciente se encuentra completamente recuperado de su pancitopenia, llegando a niveles basales de HB 10.2, GB 6100 y plaquetas en 168000.<sup>1</sup>

Para cotrimoxazol, se ha descrito en literatura una serie de alteraciones hematológicas, incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia, supresión medular, entre otras. Se ha reportado raramente casos fatales de agranulocitosis severa, anemia aplásica y trombocitopenia. La supresión de la médula ósea es uno de los efectos adversos más frecuentemente reportado en adultos mayores que utilizan este tipo de medicamento.<sup>2</sup> Se ha descrito que las RAM de carácter hematológico producido por cotrimoxazol, especialmente la leucopenia es dosis-dependiente. Las sulfonamidas deben ser suspendidas ante la aparición de reacciones adversas de este tipo. Usualmente el paciente recupera sus

valores hematológicos normales durante las semanas siguientes a la suspensión de la terapia.<sup>3</sup>

El Comité de Farmacovigilancia evaluó el caso asignando causalidad **“Probable”**, debido a que existe una relación temporal razonable entre la administración del fármaco sospechoso y la aparición de la RAM; además existió una respuesta positiva a la interrupción del medicamento sospechoso y no se observan otros factores que ofrezcan una explicación alternativa razonable de la RAM. En cuanto a clasificación de seriedad se consideró como **“Serio”** debido a que prolongó la hospitalización. Corresponde a una reacción dosis dependiente, por lo tanto la reacción se clasifica como de tipo A.

---

#### REFERENCIAS:

1. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI. [Consultada 26/06/2015]
2. Product Information: BACTRIM(TM) double strength tablets, oral tablets, sulfamethoxazole and trimethoprim double strength tablets, oral tablets. AR Scientific, Inc., Philadelphia, PA, 2010.
3. DRUGDEX® System. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. <http://www.thomsonhc.com> [Consultada 22/09/2015].