

Casos Clínicos

CASO CLÍNICO 1

Paciente de sexo masculino, 28 años de edad, 75 kg de peso y 185 cm de estatura, con antecedentes de hepatitis en su infancia y automedicación frecuente de analgésicos y antigripales. Con fecha 01 de junio de 2014, el paciente se automedica con cuatro sobres de un antigripal que contenía paracetamol 500 mg, clorfenamina 4 mg y pseudoefedrina 60 mg cada uno. En forma paralela, consume dos comprimidos de otro antigripal, con la misma composición anterior. Al día siguiente, el paciente nuevamente ingiere cuatro sobres de antigripal simultáneamente durante el día, mientras que durante la noche, de forma recreativa, consumió vodka. El día 03 de junio, el paciente presenta cefalea, vómitos y náuseas, consultando al servicio de urgencias el 06 de junio del mismo año, por presentar cuadro caracterizado por náuseas, hipoxia, orina oscura y coloración amarillenta en la piel¹.

El paciente es hospitalizado con diagnóstico de hepatitis asociada a paracetamol, recibiendo tratamiento con N-acetilcisteína jarabe, 70 mg/kg cada cuatro horas, iniciando tratamiento al 12:00 horas del día 07 de junio. Los resultados del laboratorio mostraron una elevación importante de transaminasas hepáticas¹.

Paracetamol es un analgésico antipirético de amplio uso a nivel mundial por su efectividad y seguridad^{2,3}. Sin embargo, su ingestión es también una

de las causas de intoxicación medicamentosa más comunes en el mundo. En Estados Unidos es la primera causa de falla hepática aguda en adultos, y su incidencia va en aumento³.

La dosis requerida para producir toxicidad varía en función de la actividad del citocromo P-450 (variable entre personas), cantidad de glutatión y su capacidad de regeneración. Sin embargo, en varios estudios retrospectivos se ha sugerido que puede existir toxicidad con dosis únicas superiores a 250 mg/Kg de peso, pero se prefiere aceptar una dosis menor para definir el riesgo de toxicidad, quedando ésta en una sola dosis de 7,5 g o más en adultos o 140-150 mg/Kg en niños. La dosis máxima recomendada de paracetamol es 4 g día en adultos y 90 mg/Kg día en pacientes pediátricos^{4,5}.

La intoxicación suele ocurrir dentro de distintos contextos, siendo el más frecuente la ingestión intencionada aguda en grandes dosis con fines suicidas. También se ha descrito ingestión accidental y la co-ingestión no intencionada con fármacos opiáceos como propoxifeno o codeína de grandes dosis de paracetamol. Otras formas de sobredosificación son el cálculo erróneo de la dosis, excesiva automedicación por parte del enfermo, el uso de fórmulas de adultos para niños, otros errores en el reconocimiento de las distintas formas de presentación del medicamento o, incluso, la adulteración del producto⁶.

Dentro de los factores de riesgo que aumentan la

toxicidad de paracetamol se encuentran: el consumo de sustancias inductoras del citocromo P450 (ej. carbamazapina, fenitoína, zidovudina, rifampicina, fenobarbital), el consumo de fármacos que compiten por la conjugación con el glutatión (ej. morfina, estrógenos, salicilatos, prednisona), los mecanismos que causen depleción de glutatión (ej. malnutrición, HIV, fibrosis quística) y el consumo crónico de etanol (21 U/semana en hombres y 14 U/semana en mujeres). El consumo de etanol altera el metabolismo del paracetamol por dos mecanismos: el primero es agotar las reservas de glutatión y el segundo, inducir al citocromo P450, aumentando la proporción de NAPQI, un metabolito intermedio de este fármaco, altamente reactivo y electrofílico, capaz de unirse covalentemente a macromoléculas del hepatocito, produciendo stress oxidativo y necrosis hepatocelular⁷.

El Comité de Farmacovigilancia evaluó el caso con causalidad “**Probable**” dado que existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM. Adicionalmente, el Comité clasificó el caso como un error de administración, porque el paciente consumió varios antigripales que contenían paracetamol (5 g en total), consumiendo además alcohol durante los días de uso del medicamento. En cuanto a clasificación de seriedad se consideró como “**Serio**” debido a que el paciente fue hospitalizado a causa de la RAM⁸.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° 1406-04417.
2. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de Seguridad: Paracetamol ha sido asociado a Reacciones Adversas Graves, [Publicada el 23 de septiembre de 2013]. Disponible en: [http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/09/nota_informativa_seguridad_paracetamol.pdf]
3. Bravo, V, Román, M, Bettini, M, Cerda, P, Mieres, J.J, Paris, E. Caracterización de la ingestión por sobredosis de paracetamol. Reporte de un centro de información toxicológica chileno. Rev. méd. Chile. 2012;140(3): 313-318. Disponible en: [http://www.

scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000300005&Ing=en] (Consultada 28/03/2016).

4. Acetaminophen En: DRUGDEX® System Truven Health Analytics; 2016. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 23/03/2016).
5. Ssaver.gobmx. [En línea]. Disponible en: [http://web.ssa.gov.mx/citver/files/2014/03/Intoxicación-por-Paracetamol.pdf] (Consultada 23/03/2016).
6. Irwin, R, Rippe, J.M. Intensive Care Medicine. (3ra ed.). Estados Unidos: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 1996.
7. Mancipe L, Fernández D, Fernández D. Intoxicación por acetaminofén. Rev. fac. med 2010; 18(2): 221-227. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562010000200008&Ing=en] (Consultada 28/03/2016).
8. Instituto de Salud Pública de Chile. Comité de Farmacovigilancia. Acta N°6/2014.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo masculino, 56 años de edad, 80 kg de peso y 172 cm de estatura, con antecedentes de Enfermedad Renal Crónica Etapa III, hepatitis crónica por infección del virus de la hepatitis C, trasplantado el 2002, en tratamiento con ciclosporina 50 mg cada 12 horas, everolimus 0,75 mg día (desde el 01 de enero de 2015), carbonato de calcio 500 mg día, ácido ursodeoxicólico 250 mg cada 12 horas y alopurinol 300 mg día. Se decide manejo con disminución progresiva de ciclosporina y aumento gradual de everolimus, ajustado según niveles plasmáticos, hasta alcanzar 1,25 mg cada 12 horas. El 20 de junio de 2015, posterior a un leve esfuerzo, presenta desaturación hasta alcanzar niveles de FIO₂ del 50%, FR 30 rpm y apremio ventilatorio. Se realiza paracentesis evacuadora. Durante el procedimiento, el paciente evoluciona con mayor apremio ventilatorio, hasta paro respiratorio que logra recuperarse con apoyo de ambú y aspiración endotraqueal (200 mL de sangre fresca). Se solicita tomografía de tórax sin contraste que mostró un derrame pleural bilateral mayor a la derecha y focos de condensación bilaterales; se

plantea foco de hemorragia alveolar secundaria al uso de everolimus. El paciente es trasladado a la UCI, en donde se suspende everolimus, se administra metilprednisolona y luego hidrocortisona; recibe ventilación mecánica y el uso de drogas vasoactivas. Evoluciona favorablemente, extubándose en menos de 24 horas. Se decide su traslado al Servicio de Medicina, donde se inicia tratamiento inmunosupresor con micofenolato y tacrolimus¹.

La patogénesis de la toxicidad pulmonar inducida por everolimus aún no está clara, sin embargo, este efecto adverso es más frecuente de lo que inicialmente se pensó. La literatura ha descrito varios casos de toxicidad pulmonar asociada al uso de este fármaco, siendo la tasa de incidencia reportada por un meta-análisis de 10,4%²⁻⁴.

En ensayos clínicos fase III, las reacciones adversas, relacionadas con la toxicidad pulmonar reportadas como frecuentes con el uso de everolimus fueron: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y derrame pleural, mientras que la hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis fueron reportadas como raras⁵.

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, siendo improbable que ésta se atribuya a la enfermedad concurrente o a los otros fármacos concomitantes. Además, la reacción adversa revierte de manera favorable al retirar el fármaco sospechoso y el paciente continuó recibiendo los fármacos concomitantes, sin presentar nuevamente la sintomatología. En cuanto a la clasificación de seriedad, el caso se consideró “**Serio**” debido a que puso en riesgo la vida del paciente y prolongó su hospitalización⁶.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1508-04270.
2. Junpaparp, P, Sharma, B, Samiappan, A, Rhee, J.H, Young, K.R. Everolimus-induced severe pulmonary toxic-

ty with diffuse alveolar hemorrhage. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(6): 727-9.

3. Vandewiele, B, Vandecasteele, S.J, Vanwalleghem, L, De Vriese, A.S. Diffuse alveolar hemorrhage induced by everolimus. *Chest.* 2010;137(2): 459-9.
4. Iacovelli, R, Palazzo, A, Mezi, S, Morano, F, Naso, G, Cortesi, E. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy A meta-analysis of published trials. *Acta Oncologica*, 2012; 51: 873-9.
5. Everolimus. En: DRUGDEX® System Truven Health Analytics; 2016. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 25/04/2016)
6. Instituto de Salud Pública de Chile. Comité de Farmacovigilancia. Acta N°10/2015.