

Casos Clínicos

CASO CLÍNICO 1

Evaluación de causalidad rutinaria:

Dra. Arelys Rodríguez

Q.F. David Mena

Paciente de sexo femenino, 48 años de edad, 110 kg de peso y 160 cm de estatura, con historia médica de obesidad mórbida, diagnosticado en septiembre de 2011 con adenocarcinoma de pulmón tratado con quimioterapia (no informada), que presenta gen ALK (quinasa del linfoma anaplásico) mutado. El adenocarcinoma se encuentra en estadio IV con metástasis cerebral irradiada y hepática. Por progresión de la enfermedad la paciente inicia terapia con ceritinib desde el 27 de mayo de 2016. Después de 12 días de tratamiento, el día 8 junio de 2016, consulta al servicio de urgencia por un cuadro de horas de evolución que contempló edema facial progresivo severo y dificultad respiratoria, cursando con paro cardiorrespiratorio que responde a reanimación con drogas vasoactivas. La información recabada con los familiares señala que no hubo consumo de otros fármacos, ni alimentos que pudieran haber provocado reacción alérgica. La paciente no presenta mejoría y se intuba con dificultad por gran edema de la vía respiratoria, presentando evolución tórpida con sangrado de vía aérea y con una falla multiorgánica. En los exámenes realizados durante el ingreso no se evidencian trastornos de coagulación, la paciente fallece el 9 junio de 2016. No se realiza autopsia.¹

Ceritinb es un medicamento de administración oral altamente selectivo y con potente actividad inhibidora de ALK (quinasa del linfoma anaplásico), que impide la autofosforilación de ALK, que es la vía de señalización descendiente y de proliferación de las células cancerosas dependientes de ALK in vitro e in vivo². En Chile está indicado para el tratamiento de pacientes aquejados de carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), localmente avanzado o metastásico con quinasa del linfoma anaplásico (ALK) positiva, en quienes ha progresado o son intolerantes a Crizotinb.³

La información de los prospectos del producto disponibles en el ISP y las agencias de medicamentos de la Unión Europea, estados Unidos, Canadá y Australia²⁻⁷, así como también la información de base mundial de reacción adversa, solo describen el edema facial⁸.

En la evaluación del caso, realizada en el Subdepartamento Farmacovigilancia⁹, se concluye que es una reacción anafiláctica¹⁰ y de **tipo B** (no dosis dependiente), la cual presenta una temporalidad razonable, y además la paciente responde favorablemente, en un inicio, al tratamiento de soporte de la anafilaxia, y por ello se evalúa como **probable**. Respecto al sangramiento de las vías respiratorias, evaluamos que está relacionado con un posible traumatismo derivado del procedimiento de intubación, el gran edema de las vías respiratorias superiores y la obesidad

de la paciente. En relación a la causa de muerte, se considera que está relacionada con su patología de base (cáncer de pulmón en estadio IV), sin embargo, no se puede descartar que la RAM haya contribuido al desenlace fatal.

Referencias:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° 1607-08764
2. European Medicines Agency. Product Information. Zykadia [Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf]. (Consultada: 27-07-2016).
3. Instituto de Salud Pública de Chile. Base de datos institucional GICONA R.S. F-21586/14. (Consultada 28/07/2015).
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos nacional de sospechas de RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 28/07/2016).
5. Health Canada. Product Information. ZYKADIA [Disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=eng>] (Consultada 28/07/2016).
6. Food and Drug Administration. Label ZYKADIA. [Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205755s003s004lbl.pdf] (Consultada 28/07/2016).
7. Therapeutic Goods Administration. Product Information. ZYKADIA. [Disponible en: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2016-PI-01610-1&d=2016080416114622483>] (Consultada 28/07/2016).
8. The Uppsala Monitoring Centre. Sistema de Consulta a la Base de Datos Mundial de Reacciones Adversas a Medicamentos VigiLyze. (Consultada 28/07/2016).
9. Instituto de Salud Pública de Chile. Sección Farmacovigilancia. Acta N°47/2016 Evaluación rutinaria de casos. Fecha: 28/07/2015.
10. Aldunate MF, Ortiz M, Morales M. Anafilaxia: una enfermedad infradiagnosticada y subtratada. Boletín de Farmacovigilancia N° 3. 2014: 4-8.

CASO CLÍNICO 2

Evaluación de causalidad rutinaria:

Q.F. Paulina Encina Contreras

Dra. Arelys Rodríguez

Paciente de sexo masculino, 79 años de edad, peso y talla desconocida. Dentro de sus antecedentes mórbidos destaca hipertensión arterial, fibrilación auricular paroxística y depresión. Para el tratamiento de sus patologías el paciente utiliza desde febrero de 2016 enalapril 10 mg/día, atenolol 50 mg/día y sertralina 25 mg/día. El día 28 abril de 2016 se agrega a su tratamiento farmacológico de base, acenocumarol 30 mg/semana para el tratamiento de la fibrilación auricular

Paciente consulta en centro asistencial el día 19 de mayo de 2016, por cuadro de 4 días de evolución caracterizado por hematuria y rectorragia, razón por la que dos días previos a consultar suspende el tratamiento con anticoagulante oral. Al ingreso se pesquisa en exámenes de laboratorio anemia e INR incoagulable. A continuación se detallan los resultados del hemograma.

Parámetro/Fecha	19/05/2016	20/05/2016	23/05/2016
INR	incoagulable	1.45	1.68
% Protrombina	incoagulable	52.4	43.0
Tiempo de protrombina (seg)	incoagulable	17.4	20.1
Hemoglobina (g/dl)	9.6	7.1	7.0
% Hematocrito	29.9	21.9	22.2
TTPK (seg)	incoagulable	41.8	39.5
Creatinina (mg/dl)	1.56	1.45	1.29

Debido a cuadro hemorrágico, se decide hospitalizar al paciente y recibe como tratamiento 1 ampolla de vitamina K endovenosa. Con excepción del acenocumarol, que fue suspendido previo a la hospitalización, el resto de los medicamentos utilizados por el paciente se mantiene.

El día 23 de mayo de 2016 el paciente se encuentra recuperado del cuadro hemorrágico y pese a que los parámetros hematológicos comienzan a estabilizarse, aún no se encuentran completamente dentro de rangos normales¹.

La hemorragia es el efecto adverso más importante de todos los anticoagulantes orales; el riesgo depende de múltiples variables como, la intensidad de la anticoagulación y la susceptibilidad del paciente².

La literatura describe que de un 3 a 6 % de los pacientes tratados con acenocumarol, presentan complicaciones hemorrágicas que con frecuencia se relacionan con exceso en la dosis administrada³. La mayoría de los episodios de sangrado se ha producido en aquellos pacientes con una relación de INR entre 1,8 a 2,7. Los episodios de sangrado más frecuentes asociados a anticoagulantes orales son: hemorragia gingival, hematoma subcutáneo, epistaxis, equimosis, púrpura y hematuria. Los adultos mayores pueden ser más sensibles a la terapia anticoagulante, por lo que debe ser utilizada con precaución, ya que puede ser necesario el uso de dosis más bajas que las habitualmente usadas en pacientes adultos².

La liberación de serotonina por las plaquetas desempeña un papel importante en la regulación de la respuesta homeostática a las lesiones vasculares. A dosis terapéuticas, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han mostrado la capacidad de bloquear esta actividad, lo cual conduce a un agotamiento de las reservas plaquetarias de serotonina al cabo de varias semanas de tratamiento. Por lo tanto es posible que estos medicamentos interfieran con la función hemostática, al menos en ciertas circunstancias, y que aumenten el riesgo de hemorragia. Debido a que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden perjudicar la agregación plaquetaria, la administración concomitante con aspirina, AINEs, o anticoagulantes, resulta en un mayor riesgo de eventos hemorrágicos⁴.

El uso concomitante de sertralina y anticoagulantes orales se ha clasificado como una interacción importante; dado que puede causar la muerte y/o re-

querir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves. Se recomienda monitorizar estrechamente los parámetros de coagulación y signos de hemorragia en pacientes que reciban este tipo de fármacos de manera concomitante².

Este caso fue evaluado por el Subdepartamento de Farmacovigilancia en contexto de “evaluación rutinaria”. Como resultado de la evaluación de causalidad, se asignó causalidad “**Posible**”⁵, dado que si bien existen pruebas de laboratorio que objetivan la RAM y existe una secuencia temporal razonable entre la administración de los medicamentos sospechosos y la aparición de la RAM, de acuerdo a los mecanismos señalados anteriormente, tanto acenocoumarol como sertralina tienen el potencial de aumentar el riesgo de sangrado. Sumado a esto el uso concomitante de ambos fármacos, y otros factores de riesgo de sangrado que presentaba el paciente como la edad > 65 años, la hipertensión arterial y la enfermedad cardíaca; pueden haber contribuido a la aparición de los eventos hemorrágicos. En cuanto a la seriedad, el Subdepartamento de Farmacovigilancia clasificó la RAM como “**Serria**”, ya que requirió la hospitalización del paciente. Mecanismo de la RAM: **Tipo A** (dosis dependiente).

Referencias:

1. ISP. Base de Datos sistema de notificación en línea REDRAM.
2. Truven Health Analytics Inc. DRUGDEX® System. (consultado 01-09-2016) <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
3. Brandjes DPM, Heijboer H, Buller HR, et al: Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992; 327:1485-1489.
4. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y la hemorragia gastrointestinal superior. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 1999.
5. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. The UMC & OMS. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. <http://who-umc.org/graphics/24751.pdf>

CASO CLÍNICO 3

Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo masculino, 71 años de edad, no declara peso ni talla, con historia médica de diabetes e hipertensión, que inicia terapia en enero de 2008 con metformina en dosis de 850 mg 3 veces al día, enalapril 10 mg 2 veces/día y ácido acetilsalicílico 100 mg/día con indicación de antiagregante plaquetario. En noviembre de 2014 el paciente ingresa a urgencia con deshidratación, diarrea y vómitos, diagnosticándose falla renal aguda, ante lo cual el equipo médico sospecha de una acidosis láctica por metformina. Los exámenes de laboratorio indican ácido láctico 24 mmol/L; pH venoso 6,8; bicarbonato venoso 2,6 meq/L; creatinina 7,61 mg/dL; exceso de base 30,9 y se objetiva un anión GAP de 18,2 mmol/L. El paciente es ingresado a UCI y luego trasladado de centro asistencial, sin información de seguimiento del caso¹.

El día 1 de enero de 2015 el paciente ingresa nuevamente a urgencia con compromiso de consciencia. Al evaluar sus parámetros de laboratorio se encuentra ácido láctico 25,7 mmol/L; Sodio 161 meq/L; Potasio 2,39 meq/L; Cloro 114 meq/L; creatinina de 9,45 mg/dL y bicarbonato de 25,6 meq/L y se objetiva un anión GAP de 23,8 mmol/L y una acidosis láctica².

La información de seguridad del medicamento metformina describe casos de acidosis láctica, complicación metabólica muy rara, pero grave, (50% de tasa de mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz), en pacientes diabéticos con fallo renal o un empeoramiento agudo de la función renal. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con la hipoxia³⁻⁸. En pacientes de edad avanzada, es frecuente la disminución de la función renal, la que además puede ser asintomática. Por ello debe tenerse especial cuidado en situaciones que puedan alterar la función del riñón, por ejemplo, deshidratación, inicio de un tratamiento

antihipertensor o diurético y al iniciar un tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)³⁻⁴.

La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguido por coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio incluyen la reducción del pH sanguíneo, unos niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/l, y un incremento del desequilibrio aniónico (anión gap) y de la relación lactato/piruvato. Todos los casos de acidosis láctica requieren de hospitalización y pueden necesitar cuidados intensivos con sus respectivos costos hospitalarios^{3,4,5,8}.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia que lo evaluó con causalidad “**Cierta**” pues existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM, además el caso describe una re-exposición al fármaco con reaparición de la misma. En cuanto a la seriedad, se evaluó como “**Seria**”. En cuanto al tipo de RAM se clasifica como **Tipo A**⁹.

Es importante recordar que cuando un paciente ha experimentado una acidosis láctica es una contraindicación readministrar metformina, más aun teniendo en cuenta su edad (adulto mayor) y el diagnóstico de daño renal, en cuyo caso corresponde evaluar el uso de otro medicamento para su control metabólico, debemos plantear además que el tratamiento de la Diabetes Mellitus en pacientes geriátricos debe ser siempre individualizado, de acuerdo a las necesidades y características del mismo, a la coexistencia de otras patologías crónicas así como al resto de los tratamientos que presente para las mismas, con el propósito de evitar las complicaciones como la acidosis láctica, que pone en riesgo la vida del paciente. Es importante mencionar que durante el periodo 2012-2015 existen 11 casos notificados que señalan a metformina como sospechoso de causar acidosis láctica, reacción adversa que, por los antecedentes señalados, es prevenible.

Referencias:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1412-02294.
2. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1501-02470.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Dianben. [Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/55211/FichaTecnica_55211.html #4-4-advertencias-y-precauciones-especiales-de-empleo]. (Consultada 28/07/2016).
4. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA R.S. F-10050/11 (Consultada 28/07/2015)
5. Health Canada. Product Information Act Metformin [Disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpdbsdpp/info.do?code=74297&lang=eng>] (Consultada 28/07/2016).
6. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Label. GLUCOPHAGE. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020357s031,021202s016lbl.pdf. (Consultada 27/08/2016)
7. Therapeutic Goods Administration. O Product Information. Apo Metformin [<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2011-PI-01471-3&d=2016090516114622483>]. (Consultada 28/07/2016).
8. Metformina: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2016 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 27/08/2016).
9. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Acta N°1/2015 Comité de Farmacovigilancia. Fecha: 27/02/2015.
10. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ES-AVI y RED-RAM (Consultada 28/07/2016).