

## Casos Clínicos

En esta sección presentamos 3 casos clínicos, los cuales contienen elementos importantes para nuestro aprendizaje en farmacovigilancia.

### CASO CLÍNICO 1

*Evaluación de causalidad rutinaria: Dra. Arelys Rodríguez y Q.F. David Mena*

Paciente de sexo masculino, 54 años de edad, sin información de peso y estatura, con historia médica de Hipertensión arterial sin tratamiento, con antecedentes de tabaquismo crónico (35 paquetes/año), sedentario y consumo de alcohol ocasional. Sin alergias conocidas. Inicia automedicación hace tres meses con atorvastatina de 40 mg/día por una supuesta hipercolesterolemia, basado en un control médico de hace 8 años en el cual los exámenes indicaban un leve aumento del colesterol plasmático, también señala uso de lansoprazol sin indicación precisada. Ingresa el día 27 de noviembre a centro asistencial por dolor en la región axilar y molestia en la región retro-esternal, irradiado hacia la extremidad superior izquierda. Se le efectúa electrocardiograma (ECG), el que no indica signos de isquemia aguda. En exámenes practicados se destaca un elevado nivel del creatinina kinasa (CK) con un valor de 2308 U/L, por otra parte el nivel de Creatinina Kinasa MB (K-MB) muestra valores de 46 U/L, mientras que el examen de Troponina es negativo (valores menores a 0,01mcg/L). El paciente también presenta alteración de la función renal, con un clearance de creatinina (Cr) de 1,3 mg/dL, Urea de 66 mg/dL, BUN de 30,84 mg/dL.

El equipo médico en una primera instancia decide

la disminución de la dosis de atorvastatina y se deja instaurado profilaxis para Infarto Agudo al Miocardio (IAM) con ácido acetilsalicílico y clopidogrel. El día 30 de noviembre se toman nuevos exámenes que indican un descenso de CK total 658 U/L y CK-MB a 17 U/L con lo cual el equipo tratante decide la suspensión de los medicamentos indicados para el IAM y de la atorvastatina. El paciente evoluciona sin dolor y con mejora de la función renal.<sup>1</sup>

Atorvastatina es un medicamento inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que es responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol.<sup>2,3</sup> Su actividad produce una reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas.<sup>3,4</sup>

En Chile, una de las indicaciones aprobada es la reducción de los niveles sanguíneos de colesterol total, colesterol-LDL, apolipoproteínas B y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, en quienes las medidas dietéticas no han surtido efecto.<sup>4</sup>

La atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones (rara = 1/10.000, <1/1.000), al músculo esquelético produciendo **rabdomiolisis**, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobi-

nuria que puede producir insuficiencia renal (situación descrita en este caso).<sup>2-8</sup>

Otro medicamento presente en la terapia concomitante del paciente es el lanzoprazol, que describe entre sus efectos adversos la rhabdmiolisis, con una frecuencia no precisada.<sup>3,6</sup>

El caso fue analizado por el Subdepartamento Farmacovigilancia,<sup>9</sup> siendo evaluado como un ERROR DE MEDICACIÓN<sup>10</sup> (EM), pues se trata de un medicamento innecesario (automedicado por el paciente), y calificado como un EM de tipo F, pues el error causó un daño temporal en el paciente y precisó su hospitalización. Si bien la administración del medicamento fue por auto-prescripción, éste se utilizaba en un rango de dosificación terapéutica, en dicho contexto se realizó también la evaluación de causalidad, la que se catalogó como **"Posible"** pues existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM, que además tras la disminución de la dosis en una primera instancia y posterior suspensión, el paciente experimentó una mejoría, y que es improbable que se atribuya a una enfermedad cardiovascular o ejercicio físico intenso, sin embargo, no es posible dejar de considerar la contribución del medicamento lanzoprazol en la manifestación de la reacción adversa. En cuanto a la seriedad, se evaluó como **"Seria"** pues causó la hospitalización del paciente y se clasifica como **Tipo A**, es decir, se trata de una reacción relacionada con el mecanismo de acción.

Es necesario recalcar la importancia de la evaluación médica, profesional que está capacitado para valorar los factores de riesgos de los pacientes, advirtiendo las posibles reacciones adversas que podrían presentarse y señalando las conductas a seguir; con la finalidad de proporcionar el mejor tratamiento y contribuir al uso racional y oportuno de los medicamentos. En el caso específico de las estatinas el profesional que indica el tratamiento, tendrá en cuenta la existencia de factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdmiolisis, evaluando entre otros antecedentes la existencia de insuficiencia renal, hi-

potiroidismo, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias, de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato, estimando el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio, con la debida vigilancia clínica del paciente.<sup>2-5</sup>

#### REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1611-11296.
2. European Medicines Agency. Product Information. Lipitor [Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Referrals\\_document/Lipitor\\_30/WC500125066.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Lipitor_30/WC500125066.pdf)] (Consultada: 23/12/2016).
3. Atorvastatina: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2016. [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 23/12/2016).
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Base de datos institucional GICONA. F-73/12. (Consultada: 23/12/2016).
5. Food and Drug Administration. Label Lipitor. [Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/020702s065lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020702s065lbl.pdf)]. (Consultada 23/12/2016).
6. Duncan, S.J, Howden, C.W. Proton Pump Inhibitors and Risk of Rhabdomyolysis. Drug Saf. 2016; 12:1-4.
7. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de seguridad Sobre Estatinas. [Disponible en: [http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2012/05/NOTA%20INFORMATIVA\\_ESTATINAS.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2012/05/NOTA%20INFORMATIVA_ESTATINAS.pdf)]. (Consultada 23/12/2016).
8. Scarpignato, C, Blandizzi, C, Gatta, L, Zullo, A, Kohn, A, Leandro, G, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases: A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Med. 2016; 14(1):179.
9. Instituto de Salud Pública de Chile. Sección Farmacovigilancia. Acta N° 74/2016. Evaluación rutinaria de casos. Fecha: 01/12/2016.
10. Encina-Contreras, P, Rodríguez-Galán, M.A. Errores de Medicación. 2016. Boletín de Farmacovigilancia N°7. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/08/images/parte04.pdf>]. (Consultado: 23/12/2016).

## CASO CLÍNICO 2

Q.F. Paulina Encina Contreras.  
Comité de Farmacovigilancia

Paciente de sexo masculino, 77 años de edad, peso y talla desconocida. Dentro de sus antecedentes mórbidos destaca hipertensión arterial y artrosis de rodilla de data desconocida. Para el tratamiento de sus patologías crónicas el paciente utiliza desde enero de 2006 atenolol 50 mg/día y nitrendipino 20 mg 2 veces/día, además de paracetamol 500 mg 3 veces/día y ketoprofeno 50 mg SOS desde enero del 2011.

Paciente consulta en centro asistencial el día 19/11/16 por cuadro de dolor abdominal de 2 días de evolución, refiere el dolor «como si le hubieran dado un combo en el estómago». Presenta decaimiento y mareos asociados a dolor epigástrico con deposiciones sanguinolentas oscuras y de mal olor. Además refiere baja de peso de 5 kg en 5 meses sin cambios en la dieta ni estilo de vida. Es importante mencionar que el paciente suspende el tratamiento con ketoprofeno el mismo día que inicia el cuadro de dolor abdominal; el resto de los medicamentos continúan.

Al ingreso el paciente se mantiene con hemodinámica estable y destaca melena al examen físico. Se sospecha de hemorragia gastrointestinal secundaria a ketoprofeno, por lo que se decide hospitalizar para manejo del cuadro. Una vez hospitalizado recibe tratamiento con omeprazol 80 mg EV inicial y luego 40 mg EV c/12h por 5 días, transfusión 2 unidades de glóbulos rojos (UGR) el primer día y 3 UGR el 4º día de hospitalización. El día 22/11/2016 se realizan pruebas de laboratorios donde destacan los siguientes parámetros alterados: Creatinina 1,76 mg/dL, Hto 28 %, Hb 9,4 g/dL. Se solicita endoscopía digestiva alta (EDA) para confirmar o descartar otras causas diferentes a las farmacológicas, sin embargo, este examen no se logra realizar hasta el día 29/11/16. Resultado de la EDA: mucosas normales, sin hallazgos patológicos hasta la segunda porción del duodeno.

El día 30/11/16 el paciente se encuentra recuperado, no presenta nuevos episodios de sangrado y los

parámetros de laboratorio en normalización<sup>1</sup>.

La hemorragia digestiva alta (HDA), es un problema frecuente en el mundo y es considerada una causa mayor de morbilidad y mortalidad en todos los grupos etarios. Se presenta como hematemesis (vómito de sangre roja, fresca), melena (heces fecales negras) o ambas, con diversos grados de alteración hemodinámica, en dependencia de su localización, velocidad y cuantía de la pérdida sanguínea<sup>2</sup>.

Las dos causas más frecuentes de HDA son la úlcera péptica (duodenal o gástrica) y la hipertensión portal, las cuales representan el 50 y 25 % de los ingresos hospitalarios respectivamente. Las lesiones agudas de la mucosa gástrica constituyen hasta el 20 % de las causas de HDA, mientras que de un 5 a 8 % de los ingresos por HDA, no se logra identificar la causa de la hemorragia, a pesar de exámenes exhaustivos<sup>2</sup>.

El consumo de antiinflamatorios no esteroides (AINE), constituye la segunda causa más frecuente de úlcera péptica, y representa un alto riesgo para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales, preferentemente hemorragia digestiva y perforación. La administración de AINE por vía oral o parenteral produce frecuentemente lesiones en la mucosa gástrica o duodenal caracterizada por hemorragia submucosa y erosiones que cursan la mayoría de las veces de forma asintomática y se resuelven espontáneamente en horas o días<sup>3</sup>.

La endoscopia en casos de hemorragia digestiva alta es una técnica altamente sensible y relativamente fácil que permite precisar la causa y el origen de la hemorragia en la mayoría de los pacientes (90-95 %). Sin embargo, debe practicarse de forma inmediata o idealmente en las primeras 12-24 h, en todo paciente con hemorragia, a no ser que presente contraindicaciones, ya que existe una correlación directa entre la eficacia del diagnóstico endoscópico y el tiempo transcurrido desde el inicio de la hemorragia<sup>2</sup>.

El Comité de Farmacovigilancia evaluó este caso asignando causalidad **“Probable”** dado que, existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición



de la RAM, es improbable que el acontecimiento clínico pueda ser explicado por otras enfermedades o medicamentos concomitantes y que, tras la retirada del fármaco sospechoso el paciente se recupera de la RAM. Si bien la endoscopía digestiva no muestra hallazgos patológicos en la mucosa gastrointestinal que objetiven la RAM, es importante hacer hincapié en que el examen se realizó 10 días después del episodio de sangrado, por lo que es probable que de haber existido alguna lesión en la mucosa gástrica, ésta haya resuelto en este intervalo de tiempo, gracias a la retirada del agente causal y el tratamiento farmacológico que recibió el paciente, no logrando la pesquisa de la lesión al momento de la endoscopía. En cuanto a la seriedad, el Comité de Farmacovigilancia clasificó la RAM como “**Seria**”, ya que requirió la hospitalización del paciente. Mecanismo de la RAM: **Tipo A** (dosis dependiente)<sup>4</sup>.

#### REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RED-RAM. (Consultada: 16/12/2016).
2. Rodríguez-Fernández, Z, Acosta-González, D, Fong-Estrada, J, Pagés-Gómez, O. Conducta ante la hemorragia digestiva alta por úlcera gastroduodenal en el anciano: consideraciones actuales. *Rev Cubana Cir.* 2010; 49(1):0-0.
3. Quintero-Carrión, E. Efectos de los AINE sobre la mucosa gastrointestinal. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:19-24.
4. The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. [Disponible en: <http://who-umc.org/graphics/24751.pdf>]. (Consultada: 16/12/2016).

### CASO CLÍNICO 3

*Evaluación de causalidad rutinaria: Dra. Arelys Rodríguez y QF. David Mena*

Paciente de 50 años de edad, sexo masculino, peso de 67 kg y talla de 1,64 cm, con diagnóstico de cáncer testicular seminoma II, desde noviembre de 2015<sup>1</sup>. El paciente en primera instancia fue sometido a tratamiento quirúrgico, que consistió en orquiectomía radical e inició posteriormente tratamiento con quimioterapia. Se indicaron 4 ciclos con el esquema bleomicina-etopósido-cisplatino (BEP) en las siguientes dosis: bleomicina 30mg, etopósido 160mg y cisplatino 32mg, todos por infusión continua, como premedicación para la quimioterapia se indicó la administración en bolo intravenoso de: dexametazona 2 mg, ondansetrón 8 mg, metoclopramida 10mg, y clorfeniramina 10mg. En el mes de febrero de 2016 se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, la cual resultó negativa. El primer ciclo comenzó el día 5 de febrero de 2016 y el cuarto y último ciclo terminó el día 6 de mayo de 2016. El día 10 de marzo de 2016 se hospitaliza por presentar neutropenia, de la cual se recuperó (no hay información si la recuperación fue espontánea o recibió tratamiento médico). Después de haber recibido el tercer ciclo, el día 2 de mayo de 2016, comienza con tos seca y disnea de esfuerzo progresivo, sin embargo, a pesar de esta sintomatología el día 5 de mayo de 2016 se completa el cuarto ciclo de tratamiento, apareciendo posteriormente una neutropenia febril por lo que es hospitalizado nuevamente el día 12 de mayo de 2016, con buena evolución clínica por lo que es egresado el día 20 del mismo mes, recuperado. Consulta nuevamente el día 3 de junio de 2016 (un mes después de haber comenzado la sintomatología respiratoria), con intensificación de tos y disnea, se realiza TAC de tórax, donde se observa aumento de la trama intersticial, continuando el estudio, se realiza TAC de tórax total (tórax, abdomen y pelvis) con contraste y se compara con la realizada antes de comenzar el tratamiento con la quimioterapia, en este último se observan pulmo-

nes con volumen levemente disminuido, con áreas de engrosamiento intralobulillar de distribución difusa asociada a vidrio esmerilado y opacidades irregulares más significativas en lóbulos inferiores, de predominio sub pleural y panalización escasa en las bases, la conclusión radiológica del estudio imagenológico es: Signos de neumonitis fibrótica bilateral inespecífica posiblemente en contexto con toxicidad asociada al uso de bleomicina<sup>1</sup>.

El paciente se encuentra actualmente en tratamiento con salbutamol y budesonida y en rehabilitación pulmonar, con el objetivo de mejorar la capacidad pulmonar y la tolerancia al ejercicio físico, por lo que presenta secuelas asociadas al uso del medicamento<sup>1</sup>.

La bleomicina es un fármaco que cuenta con registro y autorización para su uso en Chile como tratamiento paliativo en el cáncer de células escamosas de diferentes localizaciones (cabeza, cuello, laringe, cervical, vulva, pene y testículo), además, está indicado en el linfoma Hodgkin y no Hodgkin. En algunos registros este medicamento, además se encuentra autorizado para el tratamiento del cáncer esofágico, pulmonar y cerebral, específicamente para el glioma<sup>2</sup>.

La neumonitis es la reacción adversa pulmonar más frecuente asociada a la terapia con este medicamento<sup>2</sup>, y en muchos casos progresa hacia la fibrosis pulmonar, la toxicidad pulmonar es del 10% en los pacientes tratados y aproximadamente el 1% de los pacientes que presentan neumonitis no específica, evolucionan a fibrosis pulmonar y muerte<sup>2,3</sup>.

La toxicidad pulmonar está relacionada con la dosis y con la edad, es más frecuente en dosis por encima de los 400 unidades<sup>3</sup>, aunque puede ocurrir en dosis menores cuando se usa conjuntamente con otros agentes antineoplásicos. Existen factores de riesgo importantes relacionados con el uso de la droga y el mayor riesgo de toxicidad pulmonar, estos son: edad, dosis total, radiación concomitante con el tratamiento o anterior al mismo, administración de oxígeno (en concentraciones normales para una persona que no esté usando la droga puede provocar en los pacientes tratados con ella daño

pulmonar), uso concomitante con otros citostáticos como el cisplatino y probablemente la pobre reserva pulmonar<sup>3</sup>. También debemos plantear que se presenta mayor toxicidad pulmonar cuando se administra a través de inyección por bolo, que cuando se hace por infusión continua<sup>2</sup>.

Se sugiere realizar rayos x de tórax cada 1 o 2 semanas durante el tratamiento con bleomicina, si existen alteraciones, éste debe ser suspendido hasta que sea evaluado por el equipo médico, también se sugiere monitorear la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono interrumpiéndose el tratamiento si cae por debajo del valor normalmente aceptado<sup>2</sup>.

El caso fue analizado por el Subdepartamento Farmacovigilancia<sup>4</sup> siendo evaluado como **“Serio”**, teniendo en cuenta que puso en peligro la vida del paciente y dejó como secuela dificultad respiratoria, en relación a la causalidad<sup>5</sup> se evaluó como **“Posible”** pues existe una relación temporal con la administración del medicamento y porque se encuentra descrita como la reacción adversa pulmonar más frecuente asociada a bleomicina, sin embargo, existen otros factores que pueden contribuir a la aparición de la RAM, como la administración concomitante de cisplatino y etopósido, por lo que no es posible clasificarla como probable, a pesar de todos los elementos antes expuestos. La reacción es **Tipo A**, es decir, se trata de una reacción relacionada con el mecanismo de acción y la toxicidad.

Es importante tener presente la toxicidad de éstos medicamentos, y por ello la necesidad de realizar exámenes que evalúen periódicamente los efectos adversos que se pueden presentar, con la finalidad de que se realice un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, que permita minimizar los daños al paciente. Además, se debe valorar la relación beneficio/riesgo para decidir la continuidad o no de la terapia. Igualmente, es de gran importancia comunicarle al paciente los riesgos y beneficios relativos a la terapia.

---

**REFERENCIAS:**

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV 1606-04583.
2. Bleomicina. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2016 [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada: 26/12/2016).
3. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: B-149/13, B-2131/15, B-1159/16, B-2527/15, B-953/15. (Consultada: 27/12/2016).
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Sección Farmacovigilancia. Acta N° 75/2016. Evaluación rutinaria de casos. Fecha: 23/12/2016
5. The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. [Disponible en: <http://who-umc.org/graphics/24751.pdf>]. (Consultada: 26/12/2016).