

## 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: Q.F. David Mena/Dra. Arellys Rodríguez.*

Paciente de sexo femenino, 47 años de edad, con un peso informado de 47 kg y estatura de 160 cm. En la historia clínica de la paciente se informa que no tiene antecedentes médicos de relevancia, sin alergias, historia familiar de trombofilia, consumo de tabaco, drogas ni alcohol. En cuanto a los antecedentes quirúrgicos, declara cesáreas y estrabismo operado.<sup>1</sup>

El día 21 de marzo de 2017, la paciente habría presentado de forma súbita disartria y parestesias en la comisura labial derecha y en la mano izquierda, con una duración aproximada de 10 minutos. De acuerdo al reporte, un testigo del evento habría observado en la paciente, asimetría facial asociada a la disartria. Sin embargo, no manifestó cefalea, náuseas/vómitos, alteraciones visuales, pérdida de la estabilidad en la marcha ni paresia. Dos horas después de sucedido el evento, ingresa al servicio de Urgencia sin alteraciones cardiovasculares, normotensa, afebril y hemoglucotest en valores normales. Al examen destaca estrabismo divergente ojo derecho y leve asimetría facial. Tras la obtención de una neuroimagen, se evidencia un infarto reciente en territorio superficial y profundo de arteria cerebral media (ACM) derecha, asociado a un trombo subo-

clusivo de 4mm. También muestra un pequeño aneurisma sacular carótido cavernoso derecho. Tras su reevaluación neurológica, la paciente ya no presentaba disartria, descartando también embolias cardíacas y pulmonares.<sup>1</sup>

Al momento de presentar la reacción adversa, la paciente se encontraba en tratamiento con la asociación Clormadinona 2 mg y Etinilestradiol 0,02 mg (Evafem®), como método anticonceptivo indicado por su médico, sin otra terapia concomitante.<sup>1</sup>

Los eventos de tromboembolismo son reacciones esperadas y descritas para todos los anticonceptivos orales combinados (AOC).<sup>2,3,4</sup> Los factores de riesgo asociados son el incremento de la edad (pacientes mayores de 35 años), tabaquismo, hipertensión, obesidad, historia familiar de tromboembolismo, así como otras enfermedades crónicas, tales como diabetes, enfermedad cardíaca y fibrilación auricular, dislipidemias y lupus eritematoso sistémico.<sup>2,4,5</sup>

El caso fue analizado por el Subdepartamento Farmacovigilancia,<sup>6</sup> siendo evaluado como un ERROR DE MEDICACIÓN (EM), pues se trata de un medicamento innecesario (inapropiado para el paciente por su edad, situación clínica o patología subyacente), y calificado como un EM de tipo F, pues el error causó un daño temporal en el paciente, precisando su hospitalización.<sup>7</sup> Respecto de la evaluación de causalidad, el caso se catalogó como "Probable" pues existe una secuencia temporal razonable entre la adminis-

tración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM, que tras la suspensión del medicamento la paciente experimentó una mejoría, y que es improbable que se atribuya a una enfermedad o medicamento. 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<sup>8</sup>.

Es necesario recalcar la importancia que durante la prescripción se consideren todos los factores de riesgo, especialmente los que están advertidos en el folleto de información al paciente y profesional; con la finalidad de contribuir al uso racional y oportuno de los medicamentos de manera de proporcionar el tratamiento más adecuado para el paciente. Para este caso en específico, la asociación clormadinona/etinilestradiol incluye en su folleto de información al profesional los riesgos que predisponen a un accidente cerebrovascular, entre ellos, tener más de 35 años.<sup>2,9</sup>

#### REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1703-13519.
2. Instituto de Salud Pública de Chile. Base de datos institucional GICONA. RS. F-19955/13 (Consultada: 07/04/2017).
3. AEMPS, Riesgo De Tromboembolismo Venoso Asociado A La Utilización De Anticonceptivos Orales De Tercera Generación. [Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/NI\\_2001-10\\_AOC-profesionales.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/NI_2001-10_AOC-profesionales.pdf)] (Consultada: 07/04/2017)
4. Instituto de Salud Pública de Chile, Nota informativa de seguridad sobre anticonceptivos orales. [Disponible en [http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/06/nota\\_informativa\\_sobre\\_anticonceptivos\\_orales.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/06/nota_informativa_sobre_anticonceptivos_orales.pdf)] (Consultada: 07/04/2017)
5. AEMPS, Ficha Técnica Etinilestradiol/ Clormadinona-S-TADA, [Disponible en : [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/75288/FichaTecnica\\_75288.htm](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/75288/FichaTecnica_75288.htm)] (Consultada: 07/04/2017).

6. Instituto de Salud Pública de Chile. Sección Farmacovigilancia. Acta N° 17/2017. Evaluación rutinaria de casos. Fecha: 07/04/2017.
7. 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>] (Consultada: 07/04/2017).
8. 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: 07/04/2017).
9. Agencia Francesa de la Seguridad Sanitaria de los Productos para la Salud. Ficha técnica chlormadinone/ethinylestradiol ACTAVIS. disponible en <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63351048&type doc=R&ref=R0243854.htm> (Consulta: 07/04/2017).

## CASO CLÍNICO 2

*Q.F. Paulina Encina Contreras.  
Comité de Farmacovigilancia*

Paciente de sexo femenino, 70 años de edad, 90 Kg de peso y 1.48 mt de estatura. Sin patologías crónicas declaradas y sin registro de consumo de medicamentos.

Consulta en servicio de urgencia el día 26/02/17 por dolor abdominal y dolor de espalda localizado en parte superior, indica dolor punzante en especial al miccionar. Médico diagnostica posibles cálculos de riñón y pielonefritis aguda, por lo que solicita exámenes de orina y observación de condiciones generales para posible hospitalización. Se indica necesidad de movilizar al paciente para realizar toma de examen de orina y debido a dolor moderado a severo que refiere la paciente, el médico de turno indica administración endovenosa de 50 mg de petidina a pasar en 250 mL de suero por una vez. Aproximadamente 5 minutos posterior a la administración del medicamento, se observa que la paciente no responde a estímulos físicos, es incapaz de comunicarse u obedecer órdenes y se observan movimientos espontáneos de las extremidades, junto con pérdida de

conciencia y disminución de frecuencia cardiaca de 90 a 55 latidos por minuto y de presión arterial de 140/90 mmHg a 90/60 mmHg. Al percatarse de esto, el médico de turno sospecha de reacción adversa a petidina por lo que suspende tratamiento e indica como medida de salvataje 0.4 mg de naloxona EV cada 3 minutos, hasta obtener respuesta de la paciente. Al cabo de 6 minutos aproximadamente y luego de la segunda dosis de naloxona, la paciente comienza a responder a estímulos, se despierta con facilidad y obedece órdenes sencillas. Resolviéndose la RAM.

Posteriormente se observa descompensación hemodinámica y es trasladada a UCI para mantener en observación la patología de consulta; se detecta en exámenes de orina aumento considerable de niveles de creatinina desde 1.59 mg/dL (valor al ingreso) a 4.06 mg/dL, quedando en hemodiálisis veno-venosa continua.

El 27-02-2017, la paciente se mantiene hospitalizada en el servicio de UCI, recuperada de sospecha de reacción adversa a medicamentos pero en estado crítico del diagnóstico de ingreso, pielonefritis aguda.

Información de seguimiento del caso recibida el 05-04-2017, señala que la paciente se mantiene hospitalizada en el servicio clínico de medicina con diagnóstico de pielonefritis aguda por pseudomona aeruginosa y se agrega DM tipo 2, delirium hipoactivo en tratamiento, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca con FE conservada en tratamiento, anemia normocítica hipocromica y creatinina 1.8 mg/dL<sup>1</sup>.

La petidina, generalmente conocida como mepetidina, es un analgésico opioide que actúa a nivel del sistema nervioso central y del musculo liso. Es considerado un agonista morfínomimético puro; ya que su efecto analgésico es similar al producido por la morfina. El comienzo del efecto analgésico se obtiene dentro de 10 minutos luego de la administración subcutánea o intramuscular, alcanzado el peak plasmático al cabo de 1 hora. Alrededor de un 60% se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza ampliamente en el hígado y la vida media de eliminación es de 3 a 4 horas. Su principal metabolito es la norpetidina, la cual tiene una vida media de eliminación más prolon-

gada, que va desde 15 a 20 horas. Tanto en pacientes cirróticos como en pacientes con insuficiencia renal la eliminación de estos compuestos es más lenta y puede favorecer el desarrollo de reacciones adversas al medicamento<sup>2,3</sup>.

En Chile las indicaciones aprobadas para petidina son: alivio de dolor moderado a severo, medicación preoperatoria, apoyo de la anestesia y analgesia obstétrica<sup>3</sup>.

La petidina puede administrarse por vía intramuscular, por vía subcutánea o mediante inyección intravenosa lenta. En la administración intramuscular o subcutánea no se precisa dilución. En la administración intravenosa lenta (1-2 minutos), se deberá diluir el contenido de la ampolla en 10 ml de suero fisiológico o suero glucosado al 10%. La velocidad de administración debe ser lenta, ya que una inyección intravenosa rápida de analgésicos opiáceos, incluso la petidina, aumenta el riesgo de reacciones adversas, tales como depresión respiratoria severa, apnea, hipotensión, colapso circulatorio periférico y paro cardíaco. Se debe preferir la vía intramuscular cuando se requieren dosis repetidas. La dosis de petidina deberá ajustarse en función de la intensidad del dolor y la respuesta del paciente. La dosis usual para la analgesia en adultos es 50 a 150 mg intramuscular o subcutánea cada 3 o 4 horas, según necesidad. Para la administración intravenosa la dosis deberá reducirse de 25 a 35 mg/hora administrada según se requiera. Pacientes geriátricos pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento, especialmente a sus efectos depresores centrales ya que pueden metabolizar o eliminar estos medicamentos más lentamente que los adultos jóvenes. Por lo anterior se recomienda que la dosis inicial de petidina en mayores de 65 años no exceda los 25 mg, pudiendo ser necesaria la reducción de la dosis total diaria en caso de administraciones repetidas<sup>2,3</sup>.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son mareos, sedación, náusea, vómito y sudoración. Otras reacciones reportadas con menor frecuencia son euforia, disforia, debilidad, cefalea, agitación, temblor, movimientos musculares descoor-

dinados, convulsiones severas, taquicardia, bradicardia, palpitaciones, hipotensión, síncope, retención urinaria, entre otras. El mayor riesgo que presenta la petidina es la depresión respiratoria y, en menor grado, la depresión circulatoria que puede causar paro cardíaco. La sobredosis aguda por petidina lleva a depresión respiratoria, somnolencia progresiva a estupor o coma, flacidez musculo esquelética, piel fría y a veces bradicardia e hipotensión. En la sobredosis grave, por vía intravenosa, puede ocurrir: apnea, colapso circulatorio, paro cardíaco y muerte. La naloxona, un antagonista específico de opioides, puede revertir rápidamente la depresión respiratoria grave y el coma que puede presentarse por sobredosis o por sensibilidad poco común a la petidina<sup>2,3</sup>.

El Comité de Farmacovigilancia evaluó este caso asignando la categoría de causalidad "Cierta"<sup>5</sup> dado que, existe una secuencia temporal plausible entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM, las manifestaciones clínicas del efecto adverso se corresponden con lo descrito en literatura para una sobredosis por petidina, la RAM no puede ser explicada directamente por otras enfermedades o medicamentos concomitantes y que sumado a los fundamentos anteriores, tras la retirada del fármaco sospechoso y la administración del antídoto específico del agente causal la paciente presenta una mejoría clínica evidente, recuperándose de la RAM. Si bien la paciente presenta factores de riesgo como la edad, el deterioro renal, patologías como la DM tipo 2, hipertensión, insuficiencia cardíaca y la sepsis renal, ninguno de estos factores puede explicar causalmente la RAM presentada por la paciente. Es importante enfatizar que este caso fue clasificado por el Comité de Farmacovigilancia como un error de medicación que resulta en un daño para el paciente y que es causado por una utilización inadecuada del medicamento. Lo anterior se materializa en la administración de una dosis superior a la recomendada por la literatura, considerando las características del paciente. Es muy importante destacar que los errores deben ser aprovechados como una fuente de aprendizaje y cambio, que permita mantener una mejo-

ría continúa en la calidad de la atención de salud y no deben ser vistos de forma punitiva. La implementación de programas de notificación voluntaria y no punitiva, constituyen el método básico para la detección y prevención de los errores de medicación<sup>4</sup>.

El Comité de Farmacovigilancia clasificó la RAM como "Seria", ya que causó la hospitalización del paciente y el mecanismo de la RAM como Tipo A (dosis dependiente)<sup>5</sup>.

#### REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (consultada 04/04/2017).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Hidrocloruro de petidina g.e.s. 50 mg/ml, Solución inyectable EFG. [Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/72848/FT\\_72848.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/72848/FT_72848.pdf)]. (consultada 04/04/2017).
3. Instituto de Salud Pública de Chile. Base de datos institucional GICONA: F-10907/16. (consultada 04-04-2017).
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Boletín de Farmacovigilancia. Edición Nº 7. Mayo 2016 (consultada 06/04/2017).
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: 04/04/2017).

#### CASO CLÍNICO 3

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

Se trata de un reporte de reacción adversa a medicamento ocurrida en diciembre de 2012: Intoxicación aguda por ingestión accidental de Nuez de la india<sup>1</sup>.

Paciente de 2 años de edad, sexo masculino, sin reporte de talla, que ingresa al servicio de urgencia

por presentar un cuadro caracterizado por diarreas, compromiso cualitativo de conciencia y arritmia cardiovascular con bloqueo aurículo ventricular completo<sup>1</sup>. En un primer momento se indicó lavado gástrico, se administró carbón activado y se realizó hidratación por vía parenteral. El paciente fue hospitalizado y recibió tratamiento médico para la estabilización de su sintomatología cardiovascular y digestiva<sup>1</sup>.

Este caso fue evaluado mediante evaluación rutinaria como una intoxicación con daños al paciente y de acuerdo a su intensidad se clasificó como seria, considerando que requirió hospitalización y puso en peligro la vida del mismo<sup>1</sup>.

En ese mismo momento, diciembre de 2012, el ISP publicó una nota informativa<sup>2,3</sup> dando a conocer el peligro de adquirir este producto a través de internet y posteriormente de consumirlo, por los efectos adversos que provoca.

La Nuez de la India, es una planta cuyo nombre científico es *Aleuritis Moluccanus*, de la familia *Euphorbiaceae*, sub familia *Crotonoideae* que contiene diterpenos tóxicos y que al ser ingerida por vía oral, manifiesta los efectos laxantes que posee<sup>4</sup>. En aquel momento se hacía referencia además a que no se podían descartar otros efectos tóxicos, dado por la presencia en la planta de ácidos grasos, taninos, toxalbumina y cianuro<sup>4</sup>, y se informaba que en Chile no había ningún medicamento registrado con este principio activo<sup>2</sup>.

Este caso cobra particular vigencia, debido a que el día 7 de febrero del presente año (5 años después), la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) da a conocer mediante una nota informativa<sup>5</sup> la prohibición del consumo de Nuez de la India en todo su territorio, por la evidente toxicidad del producto, asociado a 3 casos fatales.

Ante esta situación el ISP publica una nueva nota informativa<sup>6</sup> donde informa el peligro de consumir Nuez de la India, reiterando nuevamente que en Chile no hay ningún producto registrado que lo contenga y el peligro que representa para la salud adquirir productos con fines medicinales sin registro sanitario,

porque no existen garantías de identidad, calidad, trazabilidad, ni posibilidad de demostrar eficacia y seguridad<sup>6</sup>. Sin embargo, existe el peligro de ser comprado por internet y consumido con la finalidad de bajar de peso.

Hacemos una vez más un llamado al uso racional y responsable de los medicamentos, insistiendo en la necesidad de no automedicarse y en la importancia del uso de medicamentos debidamente registrados por la autoridad reguladora de Chile, Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), y por consiguiente no comprarlos en internet o mercados alternativos.

#### REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV 1301-510.
2. Instituto de salud pública de Chile. Nota informativa de seguridad sobre Nuez de la india 2012. (Disponible en: [http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2012/12/nota\\_informativa\\_seguridad\\_sobre\\_nuezdeindia.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2012/12/nota_informativa_seguridad_sobre_nuezdeindia.pdf)). Consultada: 10/04/2017.
3. Instituto de salud pública. Resolución Exenta N°2132/2011. "Determina régimen de control a aplicar al producto Nuez de la india.
4. AEMPS. Agencia española de medicamentos. Nota Informativa. Retirada del producto NUEZ DE LA INDIA-MAGICNUEZ. Disponible en: [www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medllegales/2012/ICM\\_MI\\_13-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medllegales/2012/ICM_MI_13-2012.htm). Consultada: 10/04/2017.
5. Anvisa. Nota informativa: NOZ de India está prohibida no Brasil. Febrero 2017 (Disponible en: [http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset\\_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/noz-da-india-esta-proibida-no-brasil/219201?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/noz-da-india-esta-proibida-no-brasil/219201?inheritRedirect=false)). Consultada: 10/04/2017.
6. Instituto de salud pública de Chile. Nota informativa de farmacovigilancia sobre Nuez de la india 2017. (Disponible en: <http://www.ispch.cl/comunicado/24340>) Consultada: 10/04/2017.