

Casos Clínicos

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

CASO CLÍNICO 1: Gastritis aguda medicamentosa y obstrucción bronquial asociada a ketorolaco

Paciente femenino de 60 años de edad, 60 kg de peso y 157 cm de estatura, con antecedentes médicos de asma alérgica. Antecedentes quirúrgicos de cesárea y hemorroides. Declara alergia a los AINEs y no refiere consumo de tabaco, drogas ni alcohol¹.

El día 6 de enero de 2018 la paciente es diagnosticada con una sinusitis aguda, por lo que se inicia tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg cada 12 horas; esomeprazol 40 mg cada 24 horas; tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg cada 8 horas; todos por vía oral y por 7 días¹.

El día 11 de enero de 2018, la paciente consulta de forma ambulatoria indicando no haber terminado la terapia antibiótica debido a malestar gastrointestinal, pese a la indicación concomitante de esomeprazol. Es derivada a servicio de urgencia, se le administra paracetamol, esomeprazol, ondansetron y pargeverina forte; todos por vía endovenosa (no se informan dosis). Paciente es hospitalizada, con diagnósticos al ingreso de: gastritis aguda medicamentosa, sinusitis aguda en tratamiento, poliposis nasosinusal, asma bronquial y alergia a AINEs¹.

El día 15 de enero de 2018, durante el examen físico de la tarde, la paciente refirió dolor, sin causa ni lugar especificado, por lo que el médico tratante indica administración de 60 mg de ketorolaco. Minutos después, la paciente comenzó con dificultad respiratoria

Tabla N° 1:

Exámenes de gases arteriales.

| Exámenes | Normal | 15/01/18 am | 15/01/18 pm | 16/01/18 |
|--------------------------------|-----------|-------------|-------------|----------|
| pH | 7,35–7,45 | 7,403 | 7,397 | 7,416 |
| PaO ₂ [mm/Hg] | 80–100 | 54,5 ↓ | 92,0 | 89,4 |
| SATURACIÓN DE OXIGENO [%] | 95–100 | 90,0 ↓ | 97,1 | 97,3 |
| PaCO ₂ [mm/Hg] | 35–45 | 34,2 ↓ | 33,6 ↓ | 31,9 ↓ |
| BICARBONATO [mmol/L] | 22–26 | 20,9 ↓ | 20,2 ↓ | 20,0 ↓ |
| CO ₂ TOTAL [mmol/L] | 25–30 | 21,9 ↓ | 21,2 ↓ | 21,0 ↓ |
| EXCESO DE BASE [mmol/L] | -3 a +3 | -3,0 | -3,7 ↓ | -3,8 ↓ |

(saturación de hemoglobina: 78%); para manejo de este cuadro, se le administró 3L de O₂ por naricera e hidrocortisona 300 mg por vía endovenosa, sin embargo, la saturación no logró mejorar. Se objetivó una obstrucción bronquial, por lo que fue nebulizada en dos ocasiones con fenoterol/ipratropio, fracasándose nuevamente, por lo que se decidió su traslado al servicio intermedio adultos, en donde se solicitó urgente la realización de exámenes de control de gases arteriales¹:

La paciente evolucionó favorablemente, mejoró su condición respiratoria, y disminuyó el requerimiento de O₂ mostrando en todo momento una hemodinamia estable. El día 19 de enero de 2018 la paciente fue evaluada por el tratante, quien otorga el alta al domicilio¹.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia⁴ y los eventos que manifestó la paciente, fueron evaluados por separado: gastritis aguda secundaria a terapia antibiótica con amoxicilina/ácido clavulánico; y obstrucción bronquial con disminución de saturación de O₂ secundario a administración de Ketorolaco, con antecedentes de alergia previa. Ambas reacciones están descritas en la literatura y son esperadas para los medicamentos mencionados^{2,3}.

Para gastritis aguda secundaria a terapia antibiótica con amoxicilina/ácido clavulánico se le asignó una causalidad de “**Posible**”, pues existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM, sin embargo, es necesario considerar que la asociación de tramadol/paracetamol también tiene evidencia de generar malestares gastrointestinales⁵. La RAM fue incorporada a la base de datos bajo la terminología **gastritis aguda**. En cuanto a la seriedad, se evaluó como “**Seria**”, pues causó la hospitalización de la paciente, y el mecanismo de la RAM se clasificó como de “**Tipo A**”, es decir, se trata de una reacción dependiente de la duración o dosis de la terapia.

Para la obstrucción bronquial con disminución de saturación de O₂, secundario a la administración de ketorolaco, y considerando los antecedentes de alergia previa, se le asignó una causalidad de “**Cierta**”, pues existe una secuencia temporal razonable entre

la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM, no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco fue plausible clínicamente, ya que los síntomas fueron en disminución y el acontecimiento es definitivo desde un punto de vista farmacológico, ya que existía un antecedente previo de alergia que fue confirmada con la re-exposición concluyente. La RAM fue incorporada a la base de datos bajo la terminología **obstrucción bronquial y disminución de saturación de O₂**. En cuanto a la seriedad, se evaluó como “**Seria**”, pues puso en riesgo la vida de la paciente, y el mecanismo de la RAM se clasificó como de “**Tipo B**”, es decir, se trata de una reacción relacionada con el paciente, específicamente de hipersensibilidad.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1709-17632.
2. Amoxicilina. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2017 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 12/04/2018).
3. Ketorolaco. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2017 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 12/04/2018).
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° 10, del 29 de septiembre de 2017.
5. Paracetamol y Tramadol. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2017 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 12/04/2018).

CASO CLÍNICO 2: Hepatitis aguda por posible interacción entre carbamazepina y claritromicina

Paciente de sexo femenino, 54 años de edad, 69 kg de peso y 150 cm de estatura, con antecedentes médicos de insulinoresistencia, cuya terapia se inició, en febrero/2011, con metformina en dosis de 850 mg 2 veces/día, e hipertensión arterial (HTA), desde marzo/2017, siendo tratada con valsartan/ amlodipino/ hidroclorotiazida en dosis de 160mg/ 5mg/ 12,5mg respectivamente, 1 vez/día, cuyas administraciones continúan hasta después de la fecha de notificación de la RAM. La paciente también presenta dolor neuropático y es tratada, desde marzo/2017, con carbamazepina, 200 mg, 2 veces/día, aumentándola, en abril de ese año, a 3 veces/día, la cual es suspendida al iniciarse la RAM. Además, presenta parálisis facial y, en mayo/2017, alergia a amoxicilina, requiriendo manejo con corticoides y clorfenamina por dos semanas¹.

Paciente refiere hace mes y medio anorexia y prurito generalizado, dolor abdominal epigástrico, baja de peso (3 Kg), coluria y acolia (+). Sin náuseas, diarrea ni fiebre. Ecografía abdominal (29/09/2017) muestra esteatosis hepática y escaso barro biliar, además de endoscopía (02/10/2017) con gastritis y test *Helicobacter Pylori* (H.P.) (+), iniciando la terapia para su erradicación, el 19/10/2017, con claritromicina/ amoxicilina/ esomeprazol, con dosis de 500mg/ 1g/ 20mg respectivamente, 2 veces/día, hasta el día anterior a la fecha de inicio de RAM, en que paciente suspende la triterapia por observar ictericia en la piel y escleras, coluria y pérdida de apetito¹.

El 24/10/2017, fecha de inicio de RAM, se reporta a paciente con ictericia y exámenes de laboratorio con enzimas hepáticas elevadas, siendo hospitalizada en gastroenterología para su manejo¹.

Los eventos reportados como RAM, ictericia y enzimas hepáticas elevadas (fosfatasa alcalina, GGT, GOT y GPT) con alza significativa de bilirrubina, son reacciones esperadas y descritas para carbamazepina y claritromicina^{2,3,4,5,8}. Hepatitis también se encuen-

tra descrita en ambos medicamentos como RAM^{5,6}, y presenta una incidencia mayor o igual al 1% en el caso de claritromicina, con o sin ictericia, incluyendo elevación de las enzimas hepáticas y los síntomas pueden incluir anorexia, ictericia, orina oscura, prurito, entre otros⁶.

Carbamazepina y claritromicina fueron notificados como medicamentos sospechosos. Carbamazepina presenta metabolismo hepático, siendo sustrato y un conocido inductor de CYP3A4. El citocromo CYP3A4 es la principal isoforma responsable de la formación del metabolito farmacológicamente activo 10,11-epóxido de carbamazepina. La administración conjunta de inhibidores del CYP3A4, como claritromicina, puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, la cual puede inducir reacciones adversas^{2,5}.

Estudios controlados han establecido claramente interacción al uso concomitante de carbamazepina y claritromicina, clasificada como importante, requiriendo intervención médica para evitar efectos adversos graves, existiendo evidencia de casos clínicos descritos en literatura⁶.

Es importante recordar que, al co-administrar estos medicamentos, deben controlarse de cerca sus niveles séricos así como realizar los ajustes de dosis, de ser necesario, de acuerdo a los esquemas terapéuticos³.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia⁷, asignando la causalidad de “**Posible**”, pues existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM, pero también puede ser explicada por la administración conjunta con claritromicina, que inhibe la isoenzima CYP3A4 y aumenta la concentración de carbamazepina, incrementando o prolongando tanto el efecto terapéutico como reacciones adversas^{2, 5}.

La RAM fue definida como **Hepatitis Aguda**, considerando la biopsia hepática efectuada con fecha posterior a la data de la RAM, e informada por el Hospital, y cuyo aspecto histológico es compatible con la administración de los medicamentos sospechosos⁴. En cuanto a la seriedad, se evaluó como “**Seria**”

pues causó la hospitalización del paciente y el mecanismo de la RAM se clasifica como “**Tipo A**”, es decir, se trata de una reacción relacionada con los fármacos, por lo tanto prevenible.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1711-19846.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica, Tegretol [Disponible en https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft_64462_FichaTecnica_64462.html.pdf] (Consultada el 11/12/2017).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica, Claritromicina [Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75638_FT_75638.html] (Consultada el 06/12/2017).
4. Solicitud de Aclaración de Antecedentes, 14.12.17.
5. Carbamazepine. En DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2018. [Disponible en <http://www.micromedex-solutions.com>] . (Consultada en 07/12/2017).
6. Clarithromycin. En DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2018. [Disponible en <http://www.micromedex-solutions.com>] . (Consultada en 07/12/2017).
7. Instituto de Salud Pública. Sección Farmacovigilancia. Comité Noviembre / 2017.
8. Fernández, C. Hepatotoxicidad por medicamentos. Revista Clínica– Hospital San Juan de Dios. 2015;5(8):1-7.

CASO CLÍNICO 3: Leucoencefalopatía inducida por metotrexato

Paciente de sexo femenino, 14 años de edad, 55 Kg de peso y 151 cm de estatura; con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en tratamiento con quimioterapia según el protocolo II en Fase I del Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas Infantil (PINDA), que incluye la administración de metotrexato (MTX) intratecal. Recibió cuatro ciclos los días 02, 16 y 30 diciembre de 2016 y el día 13 enero de 2017, en conjunto con leucovorina, según los niveles de MTX. Durante el tercer y cuarto ciclo requiere de ajuste de dosis, por antecedentes de excreción lenta de MTX¹.

El día 30 de diciembre de 2016, luego de recibir su tercer ciclo, la paciente presenta sensación de pesadez en el brazo izquierdo; al día siguiente se agrega disartria, por lo que consulta al servicio de urgencia. En el examen físico se constató hemiparesia izquierda y disartria sin compromiso de conciencia. Ingresó a la unidad de paciente crítico en buenas condiciones generales y se mantuvo en observación por 24 hrs. Se planteó diagnóstico de encefalopatía sub-aguda secundaria a MTX y se solicitó evaluación por parte del equipo de neurología, quienes se manifiestan de acuerdo con el diagnóstico y sugieren realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral. El equipo médico determina que no hay contraindicaciones para continuar con la administración de MTX, por lo que se mantiene el tratamiento y se agrega profilaxis con teofilina para disminuir la probabilidad de neurotoxicidad. Para el cuarto ciclo, se realiza una segunda RMN cerebral, la cual mostró una imagen hiperintensa frontal derecha, compatible con neurotoxicidad por MTX¹, los hallazgos en la RMN, son sugerentes de lesiones en la sustancia blanca².

En base a las recomendaciones del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), a partir del 07 de febrero de 2017 se inició la administración de MTX intratecal. Esta fase finalizó con fecha 13 de marzo de 2017 y se retoma el protocolo en Fase II el día 21 de marzo¹. A través del seguimiento del

caso, se confirmó como diagnóstico final la hemiparesia aguda izquierda asociada a MTX. Debido a que la paciente mostró mejoría clínica del cuadro neurológico, se consideró un daño reversible¹.

Debido a la eficacia demostrada, la administración intratecal de MTX es, en la actualidad, el tratamiento profiláctico de elección en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Pese a esto, es necesario vigilar la posible aparición de neurotoxicidad que se ha visto tras el uso continuo de este medicamento³.

Entre los efectos adversos descritos, asociados al uso de MTX, la leucoencefalopatía aguda se observa en un 5-18% de los niños que se encuentran bajo este tratamiento, a pesar de que algunos autores la definan como una manifestación rara³. El síndrome de leucoencefalopatía aguda se ha observado generalmente seis días después del segundo o tercer tratamiento semanal con MTX y las manifestaciones clínicas pueden incluir convulsiones, ataxia, déficit motor, deterioro sensorial, cefalea y somnolencia^{4,5}.

En cuanto a los factores de riesgo para la neurotoxicidad aguda por metotrexato, se mencionan las altas dosis de tratamiento, la administración intratecal, la corta edad y la asociación con irradiación craneal³.

La realización de una RMN cerebral es crucial para el diagnóstico diferencial, ya que para este síndrome se visualizan lesiones de áreas hiperintensas que generalmente afectan a la sustancia blanca periventricular, sobre todo a los centros semiovais y las coronas radiadas, pero también pueden comprometer el rodete del cuerpo calloso y el cerebelo³.

La fisiopatología de esta reacción adversa no es del todo clara, pero se cree que MTX tiene un efecto neurotóxico directo en la sustancia blanca, generando un edema citotóxico, probablemente originado por exocitosis. Este tipo de lesión es reversible en algunos casos, aunque también puede dejar secuelas o resultar en desenlace fatal³. Por esta razón, si aparecen signos clínicos o hallazgos radiológicos compatibles con neurotoxicidad por MTX, debe interrumpirse su uso y puede ser razonable considerar la posibilidad

de utilizar otras alternativas terapéuticas para la enfermedad. La sospecha de esta entidad clínica justifica la suspensión del tratamiento con MTX para evitar una evolución fatal⁶.

Teniendo en cuenta la evolución clínica, los antecedentes de la paciente y los hallazgos imagenológicos se sugirió, por parte del Comité de Expertos de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública, evaluar el caso como **leucoencefalopatía aguda** inducida por metotrexato⁷, instancia en la que se le asignó causalidad **“Cierta”**, dadas las siguientes razones: el acontecimiento clínico de leucoencefalopatía aguda presentado por la paciente ocurre después del uso del medicamento sospechoso, es decir, existe una secuencia temporal plausible y razonable entre la administración del medicamento y la aparición de la RAM⁸, surgiendo las primeras manifestaciones clínicas de neurotoxicidad en forma posterior a la administración del tercer ciclo del metotrexato. Además, la RAM fue objetivada en dos oportunidades con los hallazgos detectados por la RMN, los cuales son compatibles con el tipo de lesiones provocadas por la neurotoxicidad asociada a MTX. Por lo tanto, se descarta que la RAM pueda ser explicada por la enfermedad concurrente o por otros fármacos que el paciente haya estado utilizando al momento de presentar la RAM. Por otra parte, se logra evidenciar que, tras la reexposición al fármaco, hubo progresión de las lesiones, según los resultados de la segunda RMN⁷.

En cuanto a la seriedad del caso, el Comité de Farmacovigilancia clasificó la RAM como **“Seria”**, ya que requirió de la hospitalización del paciente, y como una reacción de **“Tipo A”**, al ser dosis dependiente^{8,9}.

REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV 1703-13580.
2. Medrano Martorell S et al. Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica. Radiología. 2012;54(4):321-335.

3. Moliné T, Docampo J, Muñoz A, Liberatoscioli J, Drago L, Morales J. Leucoencefalopatía aguda inducida por metotrexato: hallazgos por resonancia magnética. *Revista Argentina de Radiología*. 2015;79(4):218-219.
4. Nombre del medicamento. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2018 [Disponible en: www.micromedex-solutions.com]. (Consultada 27/09/2018).
5. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-23268/16. (Consultada 27/09/2017)
6. García Hernández I, Rey Galán C, Concha Torre A, Los Arcos Solas M, Mayordomo Colunga J. Neurotoxicidad subaguda letal por metotrexato intratecal. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias*. 2012;52(219):37-42.
7. Instituto de Salud pública de Chile. Comité de Expertos en Farmacovigilancia. Acta Nº 7/2017.
8. UMC, OMS. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. [En línea] Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. *Who-umc.org*. 2001 [Disponible en: <https://www.who-umc.org/media/1707/24751.pdf>]. (Consultada 15/12/2017).
9. Ministerio de Salud. Resolución Nº 381/12. Aprueba la Norma General Técnica Nº140 sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Chile; 2012.