

## Casos Clínicos

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

### CASO CLINICO 1: ACIDOSIS LÁCTICA Y PANCREATITIS AGUDA ASOCIADAS AL USO INADECUADO DE METFORMINA.

Comité de Farmacovigilancia

Redactado por: QF. Carmen Gloria Duvauchelle Ruedi.

Paciente de sexo femenino, 60 años de edad, 75 Kg de peso y 158 cm de estatura, con antecedentes de gota, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), pero manteniendo una función renal normal. Desde enero de 2013, se encontraba en tratamiento con metformina 850 mg, 1 a 3 veces al día, y colchicina, un comprimido diario, ambos discontinuados el 09 y 10 de mayo de 2015, respectivamente. Según relato familiar, la ingesta de metformina por parte de la paciente era irregular e inadecuada, no pudiéndose determinar la frecuencia y dosis usada de este medicamento, en los días previos al inicio de la RAM. El 05 de mayo de 2015, la paciente consulta por cuadro de 3 días de evolución con manifestación de dolor epigástrico, vómitos y diarrea, y se le diagnostica gastroenteritis, siendo derivada a domicilio. Sin embargo, el cuadro continúa, y 2 días después, la paciente nuevamente consulta en servicio de urgencia por taquicardia y deshidratación, estando afebril y normotensa, y es diagnosticada de pancreatitis aguda severa. Evoluciona con compromiso de

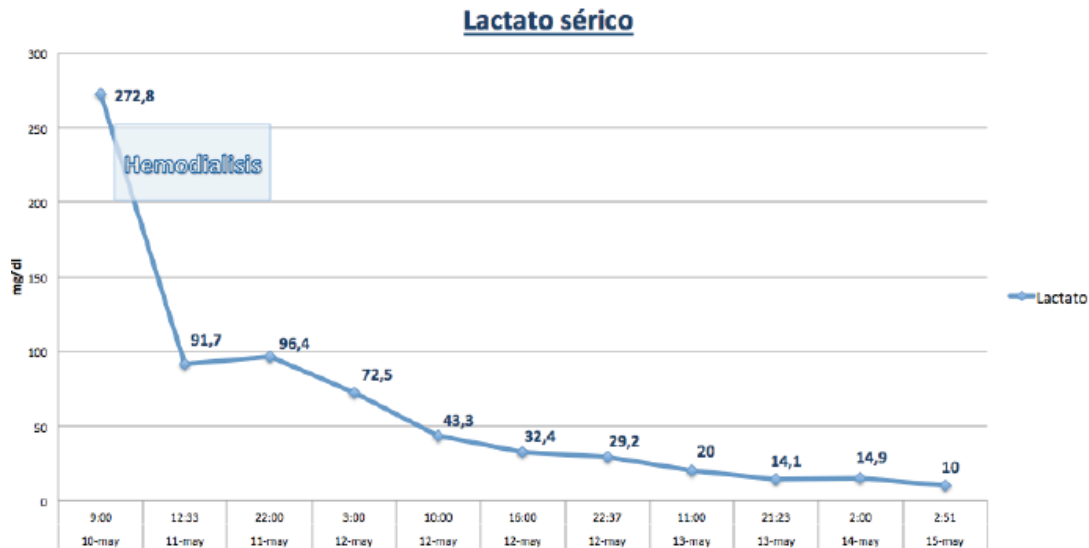
conciencia, pero manteniéndose normoglicémica. La exploración por TAC mostró hipodensidad en la cabeza del páncreas y escaso líquido libre peripancreático. Ingres a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde es evaluada con el sistema de puntuación Apache II, obteniendo una valoración de 33, Glasgow 8, hipoperfundida, hipotensa y taquicárdica, requiriendo de noradrenalina y adrenalina hasta 1,5 mcg/Kg/min. Se detecta acidosis metabólica, la cual no revierte a pesar de la administración de 4 L de bicarbonato 2/3 molar, y lactato hasta 272,8 mg/dL, interpretándose como acidosis láctica por intoxicación con metformina. Inicia diálisis con normalización de lactato y de su hemodinamia. La paciente es hospitalizada y evoluciona con buena respuesta al tratamiento, recuperándose, sin presentar secuelas<sup>1</sup>.

Con fecha 10 de mayo de 2015, la **acidosis láctica** de 4 días de duración y la **pancreatitis aguda** se reportan como reacciones adversas a medicamentos (RAMs), ambas posiblemente atribuidas a **metformina**.

La acidosis láctica, es una complicación metabólica esperada y descrita con el uso de metformina, con una frecuencia muy rara, pero grave, dada su alta tasa de mortalidad<sup>2,3,4,5</sup>. Los hallazgos de laboratorio son: disminución del pH sanguíneo (<7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (>5mmol/L) y aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. El deterioro de la función renal, en caso de enfermedad cardiorespiratoria y septicemia,

**Gráfico N° 1:**

*Evolución de lactato sérico, entre el 10 al 15 de mayo de 2015<sup>1</sup>.*



predispone a esta complicación, ya que se produce una acumulación de metformina, dada su excreción inalterada del 90% por vía renal (filtración glomerular y secreción tubular). En caso de deshidratación (diarrea, vómitos, fiebre y menor ingesta de líquidos), la metformina debe suspenderse temporalmente y realizar consulta médica inmediata. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son: consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática, diabetes mal controlada, ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia<sup>3</sup>.

La pancreatitis aguda se presenta frecuentemente con dolor en abdomen, náuseas, vómitos y deshidratación, y también con diversas manifestaciones cutáneas. La metformina, se ha relacionado con pancreatitis aguda, reportándose casos en pacientes sanos con función renal normal<sup>6</sup>.

El presente caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia<sup>7</sup>, el cual identificó como RAMs tanto la **acidosis láctica** como la **pancreatitis aguda**, puesto que el caso resulta compatible con

la presentación de estos cuadros, asignándosele la causalidad de **“Probable”** para ambas, pues existe una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento sospechoso, metformina, y la aparición de las RAMs. Fueron evaluadas como **“Serias”**, pues causaron la hospitalización de la paciente, y clasificadas como **“Tipo A”**, por tratarse de una reacción predecible y dosis-dependiente. Además, para el caso de la acidosis láctica, ésta puede relacionarse con el mecanismo de acción de metformina, ya que acumula piruvato citoplasmático al exterior de la mitocondria, estimulando la generación de lactato, mientras que la pancreatitis puede tener su explicación en un daño celular provocado por el fármaco<sup>6,8</sup>.

Entonces, a la luz de los antecedentes de este caso, resulta importante recordar que el tratamiento con metformina, hipoglucemiante oral de la clase biguanida, es efectivo y valioso en el manejo de pacientes con DM2, pero requiere de un correcto seguimiento por parte de los profesionales de salud, y que los pa-

cientes se adhieran adecuadamente a las indicaciones de su médico tratante, de tal manera de minimizar la aparición de complicaciones y RAMs, que pueden llegar a poner en peligro la vida del paciente y que resultan ser prevenibles.

## CASO CLINICO 2: SÍNDROME DE DRESS POSIBLEMENTE ATRIBUIBLE A FENOFIBRATO.

Comité de Farmacovigilancia

Redactado por: Q.F. Carmen Gloria Duvauchelle Ruedi.

### REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1510-05007.
2. Metformin. En DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2019. Disponible en <http://www.micromedexsolutions.com>. (Consultada: 07/05/2018).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica. Metformina Sandoz 850 mg [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71269/FT\\_71269.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71269/FT_71269.html.pdf)] (Consultada: 08/05/2018).
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Casos Clínicos. Boletín de Farmacovigilancia N° 1. 2013: 8.
5. Instituto de Salud Pública de Chile. Casos Clínicos. Boletín de Farmacovigilancia N° 8. 2016: 5.
6. Alsubaie S, Mussa A. Metformin induced acute pancreatitis. *Dermato-Endocrinology* 2013;5(2): 317-318.
7. Instituto de Salud Pública. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N°1, del 11 de mayo de 2018.
8. Quintana F, Pezzani M, Orozco R, Dreyse J, Soto L et al. Acidosis láctica asociada a metformina. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2017;145: 1072-1075.

Paciente de sexo femenino, de 71 años de edad, 94 Kg de peso y 142 cm de estatura, con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad, se presenta en servicio de urgencia (SU) el 05 de junio de 2018 con compromiso del estado general caracterizado por dolor abdominal, rash cutáneo eritematoso extenso, en tronco y extremidades y úlceras orales. El cuadro inicia 2 semanas antes, por lo que consulta al médico, quien solicita exámenes de laboratorio e indica prednisona 20 mg/día y clorfenamina (dosis desconocida). Los exámenes (tabla N° 1) revelan alteración de función hepática y renal. Al finalizar el tratamiento medicamentoso indicado en la consulta, el cuadro empeora, por lo que la paciente es remitida al SU, donde se decide su hospitalización en la Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI), por falla hepática aguda, que evoluciona con encefalopatía, falla renal aguda y compromiso del estado general. En relación a la terapia de sus enfermedades subyacentes, la paciente había comenzado, 6 semanas antes del cuadro clínico, con fenofibrato 200 mg al día, Trayenta Duo® (linagliptina/metformina) dos veces al día, y clotiazepam. Otro medicamento concomitante informado fue valsartán/hidroclorotiazida una vez al día, cuya fecha de inicio es desconocida. Todos fueron suspendidos el 04 de junio de 2018.

La paciente evoluciona con buena respuesta al tratamiento de N-Acetilcisteína, tiamina, vitamina K y lactulosa-rifaximina para la encefalopatía secundaria al daño hepático. La falla renal se resuelve tras la administración de prednisona, interpretándose como nefritis intersticial por toxicidad farmacológica. Se observa regresión de lesiones descamativas en la piel

**Tabla N°1:**Exámenes de laboratorio<sup>2</sup>

Exámenes de laboratorio	03/06	05/06	07/06	08/06	10/06	12/06	15/06	17/06	20/06	20/07
Fosfatasa Alcalina (U/L)	-----	496	-----	493	-----	418	200	-----	141	-----
ASAT / GOT (U/L)	-----	350	-----	178	-----	109	72	-----	52	-----
ALAT /GOT (U/L)	-----	875	-----	490	-----	237	99	-----	79	-----
GGT (U/L)	-----	1.128	-----	1.314	-----	1.274	978	-----	630	-----
Creatinina (mg/dL)	-----	4,2	-----	2,48	-----	1,71	0,97	-----	0,93	-----
Eosinófilos (%)	13,6	1	0	-----	1	-----	-----	2	-----	2

y evidente mejoría tras la administración del corticoide. La paciente se recupera sin secuelas, es dada de alta el 25 de junio de ese mismo año y continúa el tratamiento con prednisona por 2 meses, bajo control estricto por dermatología<sup>1</sup>.

El caso es reportado como **Síndrome de DRESS** (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) asociado al uso de **fenofibrato**, con fecha de inicio 23 de junio de 2018.

El síndrome de DRESS, es una condición de hipersensibilidad a fármacos, de inicio tardío, habitualmente de dos a seis semanas posterior al inicio de la administración del medicamento. En el DRESS existen manifestaciones dermatológicas, hematológicas y compromiso sistémico visceral, que puede ser hepático y/o renal, así como también complicaciones cardíacas y/o pulmonares, pero con frecuencia menor. En este caso, la erupción maculopapular, rash cutáneo, eosinofilia, elevación de las enzimas hepáticas (al menos dos veces sobre el valor normal), daño hepático y renal (manifestado como nefritis intersticial), están presentes. Frente a la presencia de este cuadro, la primera medida que debe adoptarse, es la retirada

del o los fármacos sospechosos, acompañado de soporte sistémico. Las lesiones dermatológicas y el prurito suelen responder al uso de corticoides tópicos de alta potencia, en un periodo de 1 a 2 semanas<sup>3</sup>.

El Síndrome de DRESS, es una reacción adversa (RAM) inmunológica, esperada y descrita raramente, en el periodo de post comercialización de fenofibrato<sup>4</sup>. Además, debe considerarse que ni clotiazepam ni la asociación linagliptina/metformina, tienen descrita como RAM el Síndrome de DRESS, sin embargo, para la asociación valsartán/hidroclorotiazida, si se encuentra documentada<sup>5,6,7</sup>.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia<sup>8</sup>. La RAM fue identificada como Síndrome de DRESS, dada las manifestaciones clínicas, la temporalidad de inicio de la RAM y la compatibilidad del caso con la presentación clínica descrita para de este cuadro. Se asignó la categoría de causalidad "**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 el medicamento concomitante valsartán/hidroclorotiazida<sup>6</sup>.

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 “**Tipo B**”, por tratarse de una reacción de hipersensibilidad a fármacos, de origen idiosincrásico, no predecible, dosis-independiente y que responde a la retirada del fármaco.

#### REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1806-01319.
2. Instituto de Salud Pública de Chile. Aclaración de Antecedentes. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV1806-01319.
3. Ocampo J, Ocampo S, Martínez J, Barbosa L, Guerrero G, et al. Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos. *Rev Med Chile* 2015; 143: 577-583.
4. Fenofibrate. En DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2019. Disponible en <http://www.micromedex-solutions.com>. (Consultada en 23/07/2018).
5. Clotiazepam. En DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2019. Disponible en <http://www.micromedex-solutions.com>. (Consultada en 24/07/2018).
6. Valsartan/Hydrochlorotiazide. En DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2019. Disponible en <http://www.micromedexsolutions.com>. (Consultada en 25/07/2018).
7. Linagliptin/metformin. En DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2019. Disponible en <http://www.micromedexsolutions.com>. (Consultada en 25/07/2018).
8. Instituto de Salud Pública. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° 4, del 27 de julio de 2018.

#### CASO CLINICO 3:

### RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA CENTRAL CON LA UTILIZACIÓN DE ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS.

*Comité de Farmacovigilancia*

*Redactado por: Q.F. Paulina Encina Contreras.*

Paciente de sexo femenino, 22 años de edad, 70 Kg de peso y 1,65 m de estatura. Usaria exclusiva de anticonceptivos orales y sin antecedentes mórbidos declarados. Niega consumo de alcohol o tabaco.

De acuerdo a los antecedentes aportados por el padre, la paciente ha presentado cefaleas que han aumentado en frecuencia desde que realizó un cambio de contraceptivo oral hace aproximadamente 3 años atrás. No se conocen detalles del medicamento utilizado con anterioridad y de la razón de este cambio, sin embargo, el último utilizado por la paciente corresponde a una combinación a dosis fija de **etinilestradiol 20 mcg y gestodeno 75 mcg**.

La paciente consulta en Servicio de Atención Primaria de Urgencia el 18 de octubre de 2018 a las 18:25 horas por cefalea occipital derecha intermitente de 1 día de evolución. Al examen médico no se evidencia déficit neurológico, por lo que se realiza hipótesis diagnóstica de cefalea tensional, la cual es manejada con antiinflamatorios intravenosos en el servicio de urgencia. Se deriva a domicilio con indicación de diclofenaco oral.

Al día siguiente, a las 05:28 horas, la paciente vuelve a consultar en el mismo centro de salud, por persistencia de cefalea y aparición de episodios de vómitos. Nuevamente se descarta déficit neurológico, por lo que se decide mantener tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y se le recomienda acudir a una Unidad de Emergencia Adulto (UEA) del Hospital en caso de persistencia o empeoramiento de síntomas.

Dado que los síntomas continúan, la paciente consulta el mismo día a las 12:17 horas en UEA, donde se constata cefalea con EVA: 7/10 que cede parcialmente con AINES. Sumado a lo anterior, acusa parestesia de 4 extremidades. Al examen neurológico se muestra vigil, sin afasia ni disartria y sin focalidad. Se decide alta a domicilio con indicación de naproxeno y paracetamol.

Los días 20 y 21 de octubre, la paciente recibe una dosis de naratriptan debido a que la cefalea continúa. Se desconoce si este medicamento fue prescrito o automedicado.

Pese al tratamiento con AINES y analgésicos y tras la persistencia de los síntomas, vuelve a consultar en Servicio de Urgencia el día 21 de octubre de 2018 por cuadro de 4 días de evolución de cefalea occipital derecha con irradiación holocraneal asociada a náuseas y vómitos. Al ingreso se encuentra estable, con Glasgow de 15, sin focalidad. Durante la observación en el box, se constata hemiparesia braquiocrural izquierda. Se realiza angio TAC cerebral que muestra **trombosis venosa cerebral extensa** (seno longitudinal, transverso, sigmoideo hasta vena yugular, con infarto venoso hemisférico derecho más edema vasogénico), además se constata papiledema y signos de hipertensión intracraneana. Durante las primeras horas evoluciona con disminución del nivel conciencia disminuyendo a Glasgow 12. Se realiza electroencefalograma con resultado de status focal frontal derecho con difusión sincrónica bilateral. Se inicia anticoagulación con Dalteparina 5.000 UI cada 12 horas y se administra dosis de carga de fenitoína asociada a levetiracetam. Durante la noche del 22 de octubre de 2018, la paciente presenta nueva caída en nivel de conciencia hasta Glasgow 9-10. Evaluada por neurocirugía/neuroradiología intervencional, se decide iniciar terapia endovascular de rescate. Se realiza tromboectomía mecánica vía femoral izquierda, dando salida a abundante material trombótico.

La paciente fallece el 26 de octubre a causa de un infarto venoso en el hemisferio cerebral derecho asociado a edema vasogénico e hipertensión endocraneana refractaria<sup>1</sup>.

Las píldoras anticonceptivas son uno de los métodos de control de la natalidad más utilizados en el mundo entero. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) contienen dos componentes: un estrógeno y un progestágeno. A pesar de su efectividad y su amplia experiencia de uso, estas píldoras pueden ocasionar efectos adversos de tipo trombótico que incluyen la trombosis venosa y arterial. Este tipo de efecto adverso es bien conocido y estudiado, es poco frecuente, pero dentro de los efectos adversos graves asociados a AOC, éste es el más común<sup>2</sup>. Este grupo de fármacos induce alteraciones significativas en el sistema de coagulación, culminando con el aumento de la generación de la trombina, lo que se traduce en un ligero efecto procoagulante<sup>3</sup>.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a través de su Comité de productos medicinales para uso humano (CHMP, por sus siglas en inglés), estima que el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres sanas entre 15 y 44 años de edad que no toman ACO es de 5–10 casos por cada 100.000 mujeres/año. Sin embargo, en mujeres de ese mismo grupo de edad que toman ACO que contienen al menos 20 mcg de etinilestradiol en combinación con desogestrel o gestodeno, este riesgo aumenta hasta 30–40 casos por cada 100.000 mujeres/año<sup>4</sup>.

El síntoma más frecuente que aparece en los casos de trombosis venosa cerebral (TVC) es la cefalea, la cual está presente en un 65% de los casos. Otras manifestaciones incluyen: náuseas, vómitos, crisis epilépticas, déficit motor, afasia, disminución del nivel de conciencia, déficit sensitivo, alteración de los pares craneales, encefalopatía, alteraciones visuales o signos meníngeos, e hipertensión endocraneana<sup>5</sup>. El diagnóstico, orientado por la clínica, se confirma mediante la resonancia magnética, la que ha permitido en los últimos años una detección y tratamiento precoz del problema. La evidencia científica muestra que el riesgo de TVC se eleva durante el primer año de uso de ACO<sup>4,6</sup>.

Es importante tener presente que el riesgo de TVC es mayor en las mujeres que toman ACO y que presentan algún factor de riesgo que favorezca este tipo

de evento. Por tanto, debe racionalizarse la prescripción de este tipo de anticonceptivo, teniendo en cuenta que, su uso está contraindicado en mujeres que tienen un factor de riesgo serio o múltiples factores de riesgo como: antecedente de trombosis venosa, accidente cerebrovascular o infarto, obesidad, post parto o cirugía reciente. Debido a que los factores de riesgo de la mujer pueden variar a lo largo del tiempo, es necesario evaluar regularmente la idoneidad de su anticonceptivo<sup>7</sup>.

El Comité de Farmacovigilancia evaluó este caso asignando la categoría de causalidad **“Probable”**, dado que, existe una secuencia temporal plausible entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la reacción adversa (RAM) **TVC**, la cual, además de otros eventos trombóticos, corresponde a una RAM ampliamente descrita en la literatura con el uso de **AOC**. Las manifestaciones clínicas del efecto adverso presentado por la paciente de este caso, se correlacionan con lo descrito en la literatura para una TVC, y la RAM no puede ser explicada por otras enfermedades o medicamentos concomitantes, ya que, por un lado, la paciente no presentaba comorbilidades que se consideraran como un factor de riesgo para favorecer o potenciar el desarrollo del evento, y por otro, no se logra evidenciar una relación temporal plausible entre la RAM y los otros medicamentos administrados.

El Comité de Farmacovigilancia clasificó la RAM como **“Seria”** con resultado fatal y el mecanismo de la RAM de **“Tipo A”** (dosis dependiente)<sup>8,9</sup>.

#### REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV 1811-32832.
2. De Bastos M, Stegeman B, Rosendaal F, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst F, et al. [en línea] Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;3:1-54. [Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010813.pub2/epdf/full>].
3. Bastos M, Nobre F, Sales C. [en línea] Contracepción Hormonal y Sistema Cardiovascular. Arq Bras Cardiol 2011;96(4):e81-e89. [Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/abc/v96n4/es\\_aop01211.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abc/v96n4/es_aop01211.pdf)].
4. Catalina M, González-Blanco I, Grau S, Marina F, Varabe A. Trombosis venosa cerebral y anticonceptivos orales: estudio de 1 caso. [en línea] Clin Invest Gin Obst 2004;31(9):342-5. [Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-pdf-S0210573X04773633>].
5. Daif A, Awada A, Al-Rajeh S, Abduljalobar M, Al Tahan A, et al. [en línea] Cerebral venous thrombosis in adults. Stroke 1995;26:1193-5. [Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.26.7.1193>].
6. EMA. [en línea] Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. Publicado el 16/01/2014. [Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/benefits-combined-hormonal-contraceptives-chcs-continue-outweigh-risks\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/benefits-combined-hormonal-contraceptives-chcs-continue-outweigh-risks_en.pdf)].
7. UMC, OMS. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. [en línea] Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. 2001 [Disponible en: <https://www.who-umc.org/media/1707/24751.pdf>].
8. Instituto de Salud Pública. [en línea] Recomendaciones para minimizar el riesgo de tromboembolismo asociado a anticonceptivos hormonales combinados. Boletín de Farmacovigilancia N° 10. 2017. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/10/boletin10.html>].
9. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° x, del xx de xx de 201x.
10. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° 9, del 18 de diciembre de 2018.