

ANÁLISIS DE CASOS DE SOSPECHAS DE RAM



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

“Farmacovigilancia, una actividad compartida” “

Q.F Verónica Vergara Galván
Subdepartamento Farmacovigilancia
Agencia Nacional de Medicamentos –ANAMED
15 de Octubre de 2013

CAUSALIDAD



Relación causal entre el medicamento sospechoso y el evento adverso

1. Cronología.
2. Farmacología
3. Cuadro clínico razonable (signos, síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo)
4. Exclusión de causas alternativas.



CLASIFICACION DE CAUSALIDAD (OMS)



- CIERTA
- PROBABLE
- POSIBLE
- CONDICIONAL
- IMPROBABLE



GRAVEDAD DE LAS RAM



- FATAL
- GRAVE
- MODERADA
- LEVE

LEVE:

- * no requiere tratamiento ni suspensión de la terapia
- * no limita actividad

GRAVE:

- * riesgo vital
- * provocan hospitalización o la prolongan
- * originan incapacidad laboral o escolar
- * son causa de secuelas o malformaciones





Resultado de la RAM

- Recuperado sin secuelas
- Recuperado con secuelas
- No recuperado
- Fallecido



**EL
PACIENTE**
(y la
enfermedad)

+

LA RAM

+

**EL (O LOS)
FÁRMACOS**



Caso Clínico 1309-0367



Características del Paciente	
Iniciales del Paciente	CMA
Sexo	F
Edad	84

Antecedentes: Osteoporosis, IC Clase Funcional II, DM, HTA y Obesidad, ERC etapa III. Dismovilismo, malnutrición por exceso, estreñimiento crónico y déficit sensorial.

RAM (07/09/2013)

Paciente ingresó el 8 de septiembre por descompensación de glicemias, en control de ingreso se observa una acidosis con aumento de ácido láctico, por lo que se sospecha de metformina y el antecedente de estado basal de filtración glomerular disminuido.

Se suspende el fármaco y se revierte esta condición.

Resultado: Recuperado

Consecuencia: Requirió hospitalización.





Medicamentos					
Medicamentos	Pauta de admon.	Fecha de inicio	Fecha finalización	Indicación	Días de tratamiento
Metformina	850mg 3/día PO	00/01/13	07/09/13	DM	8 meses
Enalapril	5mg 2/día	00/01/13	08/09/13	HTA	8 meses
ASA	100mg 1/día	00/01/13	08/09/13	RCV	8 meses
Insulina NPH	20 millones UI 3/día	00/01/13	Continua	DM	8 meses

Tto RAM: hidratación y manejo con sueros



Bibliografía



Aunque la incidencia es rara, estimada en 0,03 casos por 1.000 pacientes-año, puede ser mortal hasta en el 50% de los pacientes. Acidosis láctica inducida por la metformina se produce como resultado de la disminución del aclaramiento renal del Mx. y por lo tanto, la función renal debe ser evaluada en la línea base y al menos una vez al año.

Si la creatinina sérica aumenta por encima del límite superior de lo normal para la edad, la metformina debe ser suspendida.

Los casos descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal marcada.

La metformina está contraindicada en presencia de disfunción renal. El fabricante define la disfunción renal como la creatinina sérica mayor que o igual a 1,5 mg / dl (varones) o 1,4 mg / dl (mujeres) o un aclaramiento de creatinina anormal





Análisis de Causalidad

Análisis	
Causalidad	Probable
Severidad	Grave
Tipo	A



Caso Clínico FV-1308-00277



Características del Paciente	
Iniciales del Paciente	IMHV
Sexo	F
Edad	47

Antecedentes: Neurofibromatosis con epilepsia secundaria a larga data..

RAM (15/06/2013)

- Paciente ingresa al hospital con diagnóstico: sospecha de intoxicación secundaria al uso de Fenitoína.
- 19/06: niveles de 100mcg/mL.
- Médico tratante describe síndrome cerebeloso con disartria, nistagmo, ataxia y caídas.
- Refiere que previo ingreso consumía carbamazepina por epilepsia y debido a que se acabó en el hospital, ella lo cambió por Fenitoína en dosis similares a carbamazepina.
- El 04/07pacientes con niveles cercanos a 20 con leve nistagmo.





Resultado de la RAM: Recuperado

Requirio Hospitalización: si (24 días)

Medicamentos

MX sospechoso	Dosis	F. Inicio	F. Final	Indicación	Días
Fenitoína	200 mg VO 3 veces al día	00/06/13	15/06/13	Automedicación por epilepsia	15



Bibliografía



La dosis letal media en adultos se estima en 2 a 5g. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, modorra, letargo, trastorno del habla, visión borrosa, náuseas, vómitos.

Existen grandes variaciones entre individuos respecto a los niveles séricos de Fenitoína cuando aparece la toxicidad.

El nistagmo de la mirada lateral aparece normalmente con 20mg/l, y la ataxia con 30mg/l, la disartria y el letargo aparecen cuando la concentración sérica es mayor de 40mg/l, pero se ha descrito hasta una concentración de 50mg/l sin evidencias de toxicidad. Ha ocurrido la ingestión de cantidades tan altas como 25 veces la dosis terapéutica, resultando en una concentración sérica >100mcg/mL en recuperación completa.





Análisis de Causalidad

Error de medicación

Análisis	
Causalidad	Cierta
Severidad	Grave
Tipo	A



Caso Clínico FV 1309-00365



Características del Paciente	
Iniciales del Paciente	RT
Sexo	M
Edad	89

Antecedentes: Paciente con antecedentes de deterioro cognitivo leve, con fallos de memoria. Sospecha diagnóstica de ICC y arritmia cardíaca por fibrilación auricular e HTA.

Paciente ingreso a urgencia con una tasa de filtración glomerular de 24 mL/min y niveles de potasio 7,8 mmol/L, posteriormente con mejoría leve de tasa de filtración hasta 37 mL/min actual y recuperación de valores normales de kalemia.

RAM (01/09/13) Duración: 3 días

Ingreso 02/09 al servicio de urgencia presentando disnea, cefalea, temblor distal. Síntomas asociables a cuadro de hiperkalemia 7,8 mmol/L (3,5 - 5,5), presumible al uso de espironolactona.





Medicamentos					
MX sospechoso	Dosis Vía admón.	F. Inicio	F. Final	Indicación	Duración
Espironolactona	25 mg/día PO	00/06/13	02/09/13	Desconocido	3 meses
Furosemida	40mg/día PO	00/06/13	Continua	Congestión pulmonar	3 meses
ASA	100 mg/día Po	00/06/13	02/09/13	Riesgo cardiovascular	3 meses
Enalapril	10mg 2 veces/día	00/06/13	02/09/13	HTA	3 meses

Tratamiento:

Se suspende el medicamento espironolactona, se mantiene furosemida y, se administra gluconato de calcio y beta agonistas en inhalación



Bibliografía



Espironolactona: Hiperpotasemia se ha informado en pacientes tratados con espironolactona.

Los casos de hiperpotasemia, incluyendo muerte pueden ocurrir en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Los pacientes con insuficiencia cardíaca grave que reciben espironolactona deben ser controlados. El tratamiento debe suspenderse o interrumpirse para el potasio sérico mayor de 5 mEq / L o de creatinina sérica mayor de 4 mg/dl.

Enalapril: Incidencia : 1 % a 3,8 %.

Hiperpotasemia se ha reportado en 1 % de los pacientes hipertensos que recibieron enalapril (elevaciones del potasio sérico superior a 5,7 mEq / L), con una tasa de abandono del 0,28%. En pacientes con ICC, la incidencia fue del 3,8 %, pero no requirió la interrupción del tratamiento. La hiperpotasemia generalmente se resuelve a pesar del tratamiento continuado. Los factores de riesgo son la insuficiencia renal, la diabetes mellitus y el uso concomitante de agentes para el tratamiento de la hipopotasemia (suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio).

La hiperpotasemia es tres veces más frecuente entre los pacientes de edad avanzada con disfunción ventricular izquierda



Drug-Drug Interactions (1)

Drugs:

ENALAPRIL MALEATE -- SPIRONOLACTONE

Documentation:

Good

Severity:

S Major

Summary:

Concurrent use of POTASSIUM-SPARING DIURETICS and ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS may result in hyperkalemia.

Análisis de Causalidad

Análisis	
Causalidad	Posible
Severidad	Grave
Tipo	A



Caso Clínico 1308-6831



Características del Paciente	
Iniciales del Paciente	MVS
Sexo	M
Edad	74

Antecedentes: paciente con antecedentes alérgicos a dipirona, EPOC, Ca colon e HTA

RAM (09/08/2013)

Paciente presenta shock anafiláctico con desaturación 90%, edema de lengua, estridor laríngeo y rash.

Resultado: Recuperado

Consecuencia: Requirió hospitalización.





Medicamentos

Medicamento sospechoso	Vía admon.	Fecha inicio	Fecha Final	Indicación
Dipirona + pargeverina	PO	09/08/13	09/08/13	Analgésico Antiespasmódico

Tratamiento de la RAM:

Adrenalina 0,5mg SC, dos ampollas de clorfenamida 10mg EV, dos ampollas de betametasona 4 mg EV, se realizó nebulización con adrenalina racémica 1cc + 3cc suero fisiológico y oxigenoterapia, dos dosis de hidrocortisona 200mg EV.

Al día 10 de agosto se encuentra recuperado del Shock anafiláctico por lo que se decide el alta con las siguientes indicaciones:

bromuro de ipratropio 2puff c8h, salbutamol 2 puff c/8h, fluticasona/salmeterol 2 puff c/12h, prednisona 20mg/d por 5 días, enalapril 20mg c/12h e hidroclorotiazida 25mg/día



Viadil Compuesto: Dipirona (300mg)/Pargeverina (6mg)

Shock anafiláctico con resultado fatal se ha reportado con el uso de dipirona, incidencia 1 en 5000 administraciones. El tto con dipirona conlleva un riesgo aumentado de reacciones anafilácticas y agranulocitosis. Ambas reacciones pueden aparecer en cualquier momento después de iniciado el tratamiento y no muestran relación con la dosis diaria administrada. El riesgo de aparición de un shock anafiláctico parece ser mayor con las formas parenterales.

Análisis de Causalidad

Análisis	
Causalidad	Cierta
Severidad	Grave
Tipo	B

Caso Clínico FV 1308-00312



Características del Paciente	
Iniciales del Paciente	RESP
Sexo	F
Edad	47

Antecedentes: Paciente con tumor frontal cerebral operado, evolucionando con fistula de LCR por la herida quirúrgica. Salida de LCR por craneotomía. HTA y obesidad.

(Requirió tratamiento antibiótico de Vancomicina 1gr /12h IV, iniciándose el 13 de agosto, suspendida el 19 de agosto y actualmente se encuentra con cefazolina 2gr/8h IV. También esta con gentamicina en gotas 2/4h en cada ojo, la cual se suspende el 19 de agosto)





RAM (11/08/2013)

Paciente inicia con piel y mucosas levemente deshidratadas.

El **12/08** febril (38°C) y presenta enrojecimiento en la zona perioral.

El **13/08**, presenta rash cutáneo en tórax posterior

El 19/08, presenta múltiples lesiones necro-hemorrágicas faciales y eritematosas generalizadas (tronco y extremidades).

Paciente presenta lesiones faciales, orales, tronco, genitales y orales

Evaluación por dermatología: SSJ secundario a Fenitoína.

Resultado de la RAM: no recuperado

Consecuencia de la RAM: Aumento la Hospitalización





Medicamentos					
Medicamentos	Dosis Vía admón.	F. Inicio	F. Final	Indicación	
Fenitoína	200mg 2 veces/día PO	14/07/13	13/08/13	Profilaxis anticonvulsivante	27
Dexametas ona	4 mg 2 veces/día IV	14/07/13	15/07/13	Desconocido	27
Ranitidina	300 mg 1/día PO	07/08/13	14/08/13	Protector mucosa	4
Deltaparina	5000 UI SC	08/08/13	Cont.	Profilaxis	
Lactulosa	10 mL 3 veces/d PO	00/08/13	Cont.	Constipación	
Metamizol	4gr 1vez/día IV	00/08/13	Cont-	Antipirético	-





Fenitoína: SSJ generalmente ocurre durante los dos primeros meses de tratamiento, Los síntomas generalmente se presentan dentro de los 28 días de iniciado el tratamiento. Se caracteriza por lesiones en diana atípicas con ampollas generalizadas en la cara, las membranas mucosas, el tronco y las extremidades.

Ranitidina: El síndrome de Stevens-Johnson se informó en dos pacientes taiwaneses, cada uno de los cuales tenían preexistente disfunción hepática (ictericia, la bilirrubina de 5,3 mg/dl, 3 a 10 veces elevación en la alanina aminotransferasa (ALT).

Dipirona: SSJ (Muy rara)





Análisis de Causalidad

Análisis	
Causalidad	Posible
Severidad	Grave
Tipo	B





MUCHAS GRACIAS

Verónica Vergara Galván

vmvergara@ispch.cl

Subdepartamento de Farmacovigilancia – ANAMED

cenimef@ispch.cl

+56 225755610 Red Minsal: 255610

