

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Farmacovigilancia Casos clínicos

Curso Prescripción Razonada de Medicamentos

Taller de casos clínicos de Farmacovigilancia

10, 17 de marzo de 2015

Esther Salgueiro Vázquez

Departamento de Medicina. Área de Farmacología

salgueiroesther@uniovi.es

[Introducción](#) | [Tarea](#) | [Proceso](#) | [Evaluación](#) | [Conclusión](#) | [Créditos](#) | [Guía para el profesor](#)

Introducción

- ❖ El factor crítico en el análisis de casos aislados de sospechas de reacciones adversas es el establecimiento de una relación de causalidad entre el fármaco administrado (o algunos de los fármacos administrados) y la aparición de una reacción adversa.
- ❖ El algoritmo de Karch y Lasagna modificado, permite valorar la **relación de causalidad** entre las reacciones adversas y los medicamentos sospechosos de producirlas.
- ❖ Estáis en vuestra consulta médica y tenéis la sospecha de que la causa del cuadro clínico que le ocurre a vuestro paciente podría deberse a alguno/s de los medicamentos que está tomando.
- ❖ La Gran Pregunta es:
¿Puede ser cierta la sospecha de que lo que le ocurre a vuestro paciente pueda deberse a algún medicamento que está tomando?

La Tarea

- ❖ Tendréis que **evaluar** los 6 **casos clínicos** de sospecha de reacción adversa a medicamentos que os proponemos.
- ❖ Para emitir vuestro juicio de evaluación las siguientes **subtareas**:
 - ↳ Lectura del [capítulo 5](#) del libro “[Principios de Epidemiología del Medicamento](#)”: “Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por los medicamentos”
 - ↳ Para cada caso clínico:
 - Rellenar una copia de “[tarjeta amarilla](#)” con los datos mínimos a cumplimentar para cada caso clínico
 - Estimar la **gravedad** del caso
 - Establecer el o los medicamento/s sospechoso/s de producir la/s reacción/es adversa/s
 - Para documentar los casos utilizaréis las [fichas técnicas](#) de los medicamentos implicados.
 - Explicar el posible mecanismo de producción de la reacción adversa.
 - Analizar la **relación de causalidad** de los 6 casos clínicos de sospechas de reacciones adversa a medicamentos utilizando el [algoritmo](#) utilizado en el Sistema Español de Farmacovigilancia
- ❖ También os sugerimos la lectura del libro: [Los primeros 25 años del Sistema Español de Medicamentos de Uso Humano](#), así como el nuevo [RD 577/2013](#) que regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

El Proceso (I/X)

- ❖ Trabajaréis en pequeños grupos (3 ó 4 personas) y cada grupo evaluará al menos un caso clínico.
- ❖ El profesor designará los grupos al azar, una persona de cada grupo hará la presentación de un caso y todos los compañeros podrán participar en la discusión del caso.

Los casos clínicos a analizar:

Caso clínico 1

*Se trata de una mujer de 67 años y 75 Kg de peso que está a tratamiento desde el año 2005 con **fluoxetina** (20 mg / día) por depresión, tratamiento con el que continua; con **famotidina** (20 mg / día) por ulcus desde el 10 de enero de 2006 y continua; y con **ibuprofeno** (600 mg / 8 h) desde el 23/03/08 por gonartrosis. El 8/4/08 se suspende el **ibuprofeno** al presentar la paciente hemorragia digestiva alta (HDA) de la que se recupera el 15/4/08.*

Antecedente: HDA por ulcus duodenal hace 2 años y medio.

*Lectura recomendada (además de FT): **butlletí groc 2000; Vol. 13, nº 1***

El Proceso (II/X)

Caso clínico 2

Mujer de 46 años de edad con antecedentes de mastectomía derecha por carcinoma ductal infiltrante de mama dos años antes (mayo de 2009), en tratamiento con tamoxifeno. Nueve meses después sufrió un ictus en territorio de la arteria cerebral media y posteriormente crisis parciales complejas (marzo de 2010). Se instauró tratamiento con valproato, levetiracetam, ácido acetilsalicílico y atorvastatina. Un mes después fue ingresada por un cuadro de agitación psicomotora en supuesta relación con el levetiracetam, por lo que se suspendió su administración, manteniéndose el valproato. La paciente continuó con episodios de dolor abdominal difuso con irradiación a la espalda acompañados de nerviosismo, labilidad emocional, insomnio, estreñimiento y temblor generalizado, intensificados con los ciclos menstruales. En la exploración física no destacaba ningún hallazgo y en la analítica únicamente una leve alteración de las pruebas de función hepática (GPT-ALT: 55 U/l; GOT-AST: 56 U/l). La determinación de porfirinas en orina de 24 horas fueron: porfirinas totales 514,9 mcg (normal: 0-150); aminolevulínico 75,5 mg (normal: 0-7,5); porfobilinógeno 54,25 mg (normal: 0-2,5); uroporfirina 191,9 mcg (normal: 0-25); coproporfirinas 217,7 mcg (normal: 0-112); pentaporfirinas 26,6 mcg (normal: 0-5); heptaporfirinas 20,9 mcg (normal: 0-10). Las porfirinas en heces (cromatografía líquida de alta resolución, HPLC, eran normales. Se estudió el gen HMBS en sangre mediante reacción en cadena de la polimerasa demostrándose la presencia de una mutación de ese gen que confirmaba el diagnóstico de Porfiria Aguda intermitente (PAI). Se suspendió la administración de valproato (junio de 2010). Cinco meses después la paciente estaba totalmente asintomática.

(Basado en un caso clínico publicado: Rev Clin Esp 2012;212:217-8)

El Proceso (III/X)

Caso clínico 3

Se trata de un chico de 19 años de edad quien, como medida profiláctica a la extracción de una muela del juicio, recibió 2 dosis de eritromicina etilsuccinato (800 mg 2 horas antes de la intervención y 400 mg 6 horas después de la dosis inicial. Tras la cirugía se le prescribió la asociación de paracetamol (300 mg) con fosfato de codeína (30 mg) y cafeína (15 mg). Tomó 1 ó 2 comprimidos cada 4 a 6 horas, un total de 30 comprimidos en el transcurso de una semana. A los 7 días de la intervención, habiendo finalizado la medicación, su madre le llevó a Urgencias del Hospital en estado de euforia. Presentaba agitación psicomotora, risa inapropiada, habla rápida con ideas huidizas, ilusiones grandiosas (creyó ser un mensajero de Dios), preocupación con las teorías de Einstein, etc. En las 6 semanas anteriores a la intervención, había fumado cannabis una vez a la semana y consumido 8 cervezas por semana. Antecedente de alergia a penicilina y cefaclor. El TAC cerebral y los resultados analíticos (recuento de células sanguíneas, electrolitos, urea sérica, creatinina, TSH, T₄ libre y prolactina) fueron normales. Había tenido un episodio depresivo mayor a los 18 años, tratado con duloxetine durante 6 meses. No tenía historia familiar de enfermedad psiquiátrica u otros desórdenes del humor. El paciente fue tratado con olanzapina, 2.5 mg en el Servicio de Urgencias, 5mg al día siguiente y al alta se le pautó 2.5 mg/día durante 1 semana, con resolución completa de los síntomas en 5 días. Tuvo un episodio de psicosis (alucinaciones visuales) a los 12 años, de 15 minutos de duración, durante el tratamiento con eritromicina y la combinación paracetamol/codeína para faringitis bacteriana. Este episodio resolvió espontáneamente sin tratamiento.

(Basado en un caso clínico publicado: Clinical Neuropharmacology 2013;36:177-78)

El Proceso (IV/X)

Caso clínico 4

Se trata de un varón de 65 años y 62 Kg de peso a tratamiento con [teofilina](#) 300 mg (1 comprimido/12 h) desde hace aproximadamente 10 años y continúa con el tratamiento; [bromazepam](#) 3 mg (1 comprimido/12 h) desde abril del 2010 y continúa; [alopurinol](#) 300 mg (1 comprimido/24 h), por presentar niveles altos de ácido úrico en suero, desde el 02/05/2013. Desde el 29/05/2013 presenta taquicardia. Por este motivo el 31 de mayo deja de tomar el alopurinol y acude a su médico, quién le remite al cardiólogo. El 8 de junio el cardiólogo, al comprobar que continua con niveles altos de ácido úrico, le pauta alopurinol 300 mg (1/2 comprimido al día). Desde principios de junio el paciente no presenta taquicardia, encontrándose bien

Caso clínico 5

Tejerizo LC, Teijelo AI, Sánchez MM et al. Niveles materno-fetales de [isotretinoína](#) y sus metabolitos en mujer con acné noduloquístico severo. [Prog Obstet Ginecol 1999;42:579-584.](#)

El Proceso (V/X)

Caso clínico 6

Se trata de un varón de 82 años a tratamiento con fentanilo (25 mcg/h, 1 parche al día) desde hacía dos meses, sin ninguna complicación y con buen control de su dolor. El 12/02/2012 presentó psoriasis pustulosa generalizada que cursó con fiebre (40°C), y requirió ingreso hospitalario. Se inició tratamiento con ciclosporina (200 mg al día) para la crisis de psoriasis. El 15/02/2012 presentó un cuadro intenso de intoxicación opiácea, además de alteración de la función renal con un aumento muy marcado de la creatinina. Se suspendieron estos tratamientos y fue tratada con naltrexona. El cuadro de intoxicación remitió, y en marzo de 2012 la función renal era normal.

El Proceso (VI/X)

❖ Los pasos que debéis seguir:

1. Debéis recoger cada caso en una copia de la “tarjeta amarilla”

CONFIDENCIAL
NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).

2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.

3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.

4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____ Sexo _____ Edad _____ Peso (Kg.) _____

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción. Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados.) Masculino Femenino

MEDICAMENTO (S)* (indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fecha		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

* Para las vacunas, indique el número de lote.

REACCIONES	Fecha		Desenlace (P. Ej. recuperado, secuelas, mortal, etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

(Emplee hojas adicionales si lo requiere)

NOTIFICADOR

Nombre _____
Profesión _____
Especialidad _____
Centro de trabajo _____
Teléfono de contacto _____

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas Fecha _____ Firma _____

La tarjeta amarilla contiene la **información mínima necesaria** para poder evaluar un caso clínico. Os **permitirá comprender la importancia de esa información en el análisis de los casos**, además de permitirnos conocer desde un punto de vista práctico la Notificación Espontánea.

¿Notificarías estos casos al Sistema Español de Farmacovigilancia?

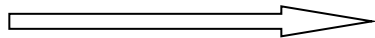
El Proceso (VII/X)

2. Podéis marcar con un asterisco el o los medicamento/s sospechoso/s. Una vez establecida la **sospecha**, es decir, el fármaco/s (o la interacción de fármacos) sospechoso/s de producir la reacción adversa, asignareis la **gravedad** del caso, según los criterios de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), en “grave” o “leve”.
3. Debéis explicar el posible **mecanismo de producción** de la reacción adversa (cuando se pueda).
4. A continuación debéis ponderar la **relación de causalidad** aplicando el “Algoritmo de Karch y Lasgna, modificado” que, considera 5 criterios:
Secuencia temporal / Conocimiento previo / Efecto de la retirada / Efecto de la reexposición / Causas alternativas
y debéis valorar la existencia o no, de factores contribuyentes y/o exploraciones complementarias en vuestro paciente que apoyen esa relación de causalidad. Podéis utilizar la **tabla de resultados** para ir anotando la puntuación que asignéis a cada criterio de causalidad y a la gravedad cada caso clínico.

El Proceso (VIII/X)

GRAVEDAD

Grave



- Mortal
- Pone en peligro la vida
- Precisa ingreso hospitalario
- Prolonga hospitalización
- Discapacidad / incapacidad persistente
- Anomalías o defectos congénitos
- Medicamento significativo

Leve

El Proceso (IX/X)

CAUSALIDAD

	PUNTUACIÓN
A- SECUENCIA TEMPORAL	
1. Compatible	+2
2. Compatible no coherente	+1
3. No hay información	0
4. Incompatible	-1
5. RAM aparecida tras la retirada del fármaco	-2
B- PLAUSIBILIDAD (conocimiento previo)	
1. RAM bien conocida	+2
2. RAM conocida en referencias ocasionales	+1
3. RAM desconocida	0
4. Existe información en contra de la relación	-1
C- EFECTO DE LA RETIRADA DEL FÁRMACO	
1. La RAM mejora	+2
2. La RAM no mejora	-2
3. No se retira el fármaco y la RAM no mejora	+1
4. No se retira el fármaco y la RAM mejora	-2
5. No hay información	0
6. RAM mortal ó irreversible	0
7. Sin retirar, RAM mejora por tolerancia	+1
8. Sin retirar, RAM mejora con el tratamiento	+1
D- EFECTO DE LA REEXPOSICIÓN	
1. Positiva: reaparece la RAM	+3
2. Negativa: no aparece la RAM	-1
3. Sin datos	0
4. RAM mortal o irreversible	0
5. Reacción similar con otra especialidad farmacéutica	+1
6. Reacción similar con otro fármaco	+1
E- CAUSAS ALTERNATIVAS	
1. Explicación alternativa más verosímil	-3
2. Explicación alternativa menor ó igual verosímil	-1
3. No hay información para establecerla	0
4. Hay información suficiente para descartarla	+1

Además se tiene en cuenta:

Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad +1

Exploraciones complementarias +1
(niveles séricos de fármaco, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc)

PROBABILIDAD

DEFINIDA (≥ 8)

PROBABLE (6 -7)

POSIBLE (4-5)

CONDICIONAL (1-3)

IMPROBABLE (≤ 0)

El Proceso (X/X)

Al valorar el **conocimiento previo** de la reacción adversa para el fármaco/s sospechoso/s en cada caso clínico, se utilizará el siguiente criterio:

- Se considerará “bien conocida” si aparece en la ficha técnica, aunque su frecuencia de aparición sea muy rara.
- Si se considera que la reacción adversa se debe a la interacción de 2 ó más fármacos, se comprobará también si esa interacción es conocida.

Evaluación

El taller de casos clínicos de Farmacovigilancia tendrá lugar los días **10 ó 17 de marzo**, de 11:30 a 13:00 h, en el aula en la que se desarrolla el curso “Prescripción Razonada de Medicamentos” del Centro de Salud de la Fresneda :

- ❖ El profesor hará una breve presentación de la actividad y una distribución al azar de los grupos de trabajo y de los casos clínicos a analizar.
- ❖ Cada grupo dispondrá de 15 minutos para la preparación del caso clínico que le haya sido asignado.
- ❖ Los casos clínicos serán presentados en el aula por un representante de cada grupo, y se dejarán unos minutos para la discusión de cada caso.
- ❖ La discusión que se genere será moderada por el profesor.
- ❖ Se requiere la participación activa de todos.

Conclusión

Los participantes en el taller habrán aprendido:

- ❖ A pensar en los medicamentos como otra posible causa del cuadro clínico del paciente.
- ❖ La importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, y cómo hacerlo.
- ❖ A manejar y conocer la información autorizada de los medicamentos (fichas técnicas).
- ❖ A establecer la relación de causalidad entre reacciones adversas y fármacos implicados, mediante la aplicación de un algoritmo.
- ❖ A pensar en el posible mecanismo de la reacción adversa, lo que les ayudará en la decisión a tomar para minimizar el riesgo para el paciente.
- ❖ A aplicar esos conocimientos a la práctica clínica.
- ❖ A pensar en las dificultades diagnósticas de las reacciones adversas, y en la importancia de identificar los factores de riesgo del paciente.

También habrán trabajado en grupo compartiendo diferentes o no, puntos de vista sobre el caso clínico, en su discusión posterior con el resto de compañeros del curso lo que pensamos, puede ser enriquecedor para ellos.

Créditos & Referencias

- ❖ Dodge B (2001). Cinco reglas para escribir Webquests. En:
<http://www.eduteka.org/profeinvitad.php3?ProfInvID=0010>
- ❖ EDUTEKA. MiniQuests, una Opción para Iniciarse en la Construcción de WebQuests. En:
<http://www.eduteka.org/pdfdir/>
- ❖ EDUTEKA. Cómo elaborar una webquest de calidad o realmente efectiva. En:
<http://www.eduteka.org/pdfdir/WebQuestLinedamientos.pdf>
- ❖ del Moral Pérez M^a Esther, Villalustre Martínez Lourdes. Herramientas digitales para facilitar el “Blended Learning” y el desarrollo de competencias: Webquest y Weblog. En “Docencia Universitaria. Proyectos de Innovación Docente”. Raquel Rodríguez y Jesús Hernández (coordinadores). Documentos ICE. Universidad de Oviedo. 2006, pp 221-248.
- ❖ del Moral Pérez M^a Esther, Villalustre Martínez Lourdes. *Webquest*: una metodología para la investigación y el desarrollo de competencias en el EEES. *Comunicación y Pedagogía* 2005; 206: 27-33.

Guía para el profesor

- ✓ La webquest diseñada está pensada para el Curso *Prescripción Razonada de Medicamentos* y persigue una utilidad directa para la práctica clínica de los participantes en el curso.
- ✓ Va dirigida a Médicos Residentes de Medicina Familiar y Comunitaria y requiere tener unos conocimientos de base que necesitarán aplicar.
- ✓ Cabe destacar entre los *objetivos* que se persiguen, que los participantes en el curso comprendan la importancia de la notificación de las reacciones adversas a medicamentos, de los datos mínimos necesarios para su evaluación.
- ✓ Los participantes en el taller tendrán que aplicar conocimientos adquiridos en su formación previa, por ejemplo: los mecanismos de producción de las reacciones adversas.
- ✓ Se han seleccionado casos de especial interés para profundizar en aspectos que pensamos pueden ser importantes para los participantes en el taller.