

## Casos clínicos

---

### **CASO CLÍNICO 1:** **Síndrome Neuroléptico Maligno asociado a** **quetiapina y metoclopramida.**

*Comité de Farmacovigilancia*

Paciente de sexo masculino, 53 años de edad, 85 Kg de peso y 1,64 m de estatura, con antecedentes médicos de hipertensión arterial, colecistectomía, sin historia de alergias ni de problemas psicobiológicos. Ingresa al hospital con fecha 12 de febrero de 2021, por un cuadro de 4 días de evolución, caracterizado por tos, mialgias y dificultad respiratoria, de inicio insidioso y empeoramiento progresivo, lo que obliga a utilizar elevadas dosis de neurolépticos, así como fentanilo y dexmedetomidina. Se inicia el manejo del paciente con ventilación mecánica invasiva (VMI) en prono por 72 horas, siendo extubado el 18 de febrero de 2021, con gasometría adecuada y buena mecánica ventilatoria. Sin embargo, en el paciente se destaca un comportamiento delirioso. El 19 de febrero de 2021, es trasladado a la unidad de tratamiento intensivo (UTI) del hospital, dada su difícil contención y el estado verbal agresivo en que se encuentra, ajustándose los antipsicóticos y debiendo usar contención física. Con fecha 24 de febrero de 2021, el paciente nuevamente es trasladado, esta vez al Servicio de Medicina, y al día siguiente comienza con compromiso de conciencia, estado hipertérmico leve, rigi-

dez, no obedece órdenes, tiene la mirada fija y está sudoroso. Es evaluado por neurología y se plantea una observación de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), la que es notificada como reacción adversa a medicamento (RAM), con fecha de inicio el 25 de febrero de 2021<sup>1, 2</sup>.

El paciente recibe tratamiento de la RAM, que consiste en suspender la administración de todos los neurolépticos junto con la metoclopramida, y prolongar su hospitalización a causa de la sospecha de reacción adversa. Además, se indica iniciar tratamiento con benzodiazepina si aparece agitación.

En la Tabla 1, se detallan los medicamentos notificados como sospechosos y los administrados concomitantemente, incluyendo vías de administración, fechas de inicio y término, frecuencia de la administración de los mismos, y motivos de prescripción<sup>1, 2</sup>.

Una vez efectuada la suspensión total de los antipsicóticos y de la metoclopramida, el paciente pudo conciliar el sueño, disminuyeron los síntomas asociados a SNM, iniciándose un tratamiento de kinesioterapia para su rehabilitación. El paciente es dado de alta en buenas condiciones generales el 16 de marzo de 2021, desde el servicio de medicina del centro hospitalario<sup>1, 2</sup>.

El primero de los medicamentos notificados como sospechosos, quetiapina, corresponde a un antipsicótico de segunda generación o también de-

**Tabla 1:***Medicamentos sospechosos y concomitantes administrados al paciente.*

Fármacos	Dosis	Frecuencia	Vía De Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo Prescripción
<b>FARMACOS SOSPECHOSOS</b>						
Quetiapina	100 mg	C / 8 hrs	VO	16/02/2021	24/02/2021	Delirio
Metoclopramida	10 mg	C / 8 hrs	VO	14/02/2021	24/02/2021	Procinético
<b>FARMACOS CONCOMITANTES</b>						
Clonazepam	2 mg	-----	VO	-----	19/02/2021	-----
Dexmedetomidina	BIC (Bomba de infusión continua)			19/02/2021	20/02/2021	-----
Haloperidol	5 mg	-----	EV	19/02/2021	20/02/2021	-----
Haloperidol	5 mg	C / 8 hrs	VO	-----	21/02/2021	-----
Clorfenamina	10 mg	C / 6hrs	EV	-----	19/02/2021	-----
Amlodipino	10 mg	C / 12 hrs	VO	15/02/2021	25/02/2021	-----
Bromuro de Ipratropio	Dosis variables		Inhalador	18/02/2021	25/02/2021	-----
Ranitidina	50 mg	C / 12 hrs	EV	12/02/2021	22/02/2021	-----
Carvedilol	12,5 mg	C / 12 hrs	VO	18/02/2021	25/02/2021	-----
Amiodarona	Dosis y vías de administración variables			12/02/2021	20/02/2021	-----
Enoxaparina	80 mg	C / 12 hrs	SC	12/02/2021	16/03/2021	-----
Fentanilo	BIC (Bomba de infusión continua)			12/02/2021	20/02/2021	-----

*VO: vía oral; EV: endovenoso*

nominado atípico, del tipo de dibenzotiazepina, que se encuentra relacionado estructuralmente a la clozapina y olanzapina<sup>3, 4</sup>, mientras que el segundo, la metoclopramida, corresponde a una benzamida perteneciente al grupo de los neurolepticos que se utiliza por sus propiedades antieméticas y procinéticas para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos, así como en los trastornos funcionales del aparato digestivo<sup>7</sup>. Ambos fármacos son agentes bloqueadores de los receptores dopaminérgicos

centrales<sup>3, 4, 5, 6</sup>. La quetiapina se caracteriza por una afinidad no selectiva sobre múltiples receptores (D1, D2, 5HT1a, 5HT2a, H1, alfa1 y alfa2), destacando una elevada afinidad para bloquear los receptores de la serotonina cerebral (5HT2), y moderada por los receptores D1 y D2 de la dopamina, haciendo que esta selectividad por las neuronas mesolímbicas frente a las del núcleo nigroestriado, se asocie a una menor tendencia a producir efectos secundarios extrapiramidales (SEP)<sup>3, 4, 5, 6</sup>. La metoclopramida, en cambio,

presenta una actividad antiemética que resulta de dos mecanismos de acción, siendo el primero, un antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2 de estimulación químicoseptora y en el centro emético de la médula implicada en la apomorfina-vómito inducido, y el segundo, un antagonismo de los receptores serotoninérgicos 5-HT3 y agonismo de los receptores 5-HT4 implicados en el vómito provocado por la quimioterapia<sup>7</sup>.

Ambos medicamentos notificados, como sospechosos, describen, entre otros, en cada una de sus fichas técnicas, la reacción adversa de Síndrome Neuroléptico Maligno<sup>4, 5, 6, 7, 9, 10, 11</sup>. En el caso de la quetiapina, el SNM es descrito como una reacción adversa, de frecuencia rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )<sup>5, 10</sup>, mientras que en el caso de la metoclopramida es descrita con una frecuencia no conocida, es decir que no puede estimarse a partir de los datos disponibles<sup>7, 11</sup>.

Por otro lado, el SNM es una reacción adversa aguda, considerada una urgencia médica, infrecuente, reversible, pero potencialmente fatal (11,6% probabilidad de muerte), y se relaciona con agentes que alteran la neurotransmisión del sistema dopaminérgico, presentándose como una complicación grave del tratamiento con antipsicóticos<sup>8, 9</sup>. El SNM se ha asociado con el uso de una variedad de antipsicóticos (típicos y atípicos), con algunos agentes antieméticos y otros compuestos que afectan la transmisión de dopamina en el sistema nervioso central<sup>8, 9</sup>. Su patogenia no está totalmente dilucidada<sup>8</sup>. Así, se han propuesto teorías, una de las cuales dice relación con una alteración en la neuroregulación central de la dopamina inducida por antipsicóticos y otros medicamentos con acción sobre el sistema dopaminérgico<sup>8</sup>. Sin embargo, otros estudios sugieren una causa genética en la ocurrencia del SNM, especialmente en reportes de casos de la presencia de SNM familiar<sup>8</sup>. El gen humano del receptor de dopamina tipo 2 (DRD2, por sus iniciales en inglés) contiene un polimorfismo donde existe un fragmento restringido Taq1 que crea los alelos A1 y A2. Los sujetos con uno o dos alelos A1 tienen baja densidad del receptor DRD2 en el núcleo estriado y caudado, a di-

ferencia de aquellos que no lo tienen. Funcionalmente, el alelo A1 se asocia con la disminución de la actividad dopaminérgica y la reducción del metabolismo de la glucosa en regiones cerebrales con abundantes receptores de dopamina. Esto sugiere la posibilidad de que los portadores de A1 muestren un alto bloqueo de DRD2 por drogas neurolépticas y sean más propensos a desarrollar SNM, que los no portadores<sup>8</sup>.

Por último, el haloperidol, medicamento administrado concomitantemente a la paciente, antipsicótico, derivado de butirofenona, es un potente antagonista de los receptores dopaminérgicos centrales de tipo 2, y también presenta como reacción adversa el SNM, con una frecuencia rara<sup>8, 10</sup>.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia<sup>13</sup>, asignando la causalidad de "Posible", ya que la RAM se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración de los medicamentos sospechosos, quetiapina y metoclopramida y la aparición del SNM, pero también puede ser explicada por algunos de los medicamentos administrados concomitantemente, como el haloperidol<sup>10</sup>. En cuanto a la seriedad, se evaluó como "Seria", pues causó la prolongación de la hospitalización del paciente y, además, esta RAM corresponde a una urgencia médica, potencialmente fatal y de manejo en cuidados intensivos. El mecanismo de la RAM se clasifica como Tipo B, por tratarse de una reacción idiosincrática<sup>8, 9, 10</sup>.

#### REFERENCIAS

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2103-65270;
2. Instituto de Salud Pública de Chile. Solicitud de mayores antecedentes realizada al notificador de la sospecha de RAM FV2103-65270; respuesta del notificador recibida vía correo electrónico el 26 de marzo de 2021, con más antecedentes;
3. Boletín de Farmacovigilancia. [Online] 2019;15(4): 1-4 Disponible en: <https://www.sergas.es/cas/documentacionTecnica/docs/Farmacia/XapOurense/InformacionFarmacoTerapeutica/sergaV3N5Quetiapina.PDF>. [Consulta: 24/03/2021].

4. Judit Ceruelo Bermejo y Sonsoles García Rodicio. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. FMC. 2007;14(10):637-47. [Disponible en: [https://medsol.co/informacion/medolan/antipsicoticos\\_tipicos%20\\_y\\_atipicos.pdf](https://medsol.co/informacion/medolan/antipsicoticos_tipicos%20_y_atipicos.pdf)]. (Consultada 25/03/2021).
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: QUDIX (Quetiapina). [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84518/FT\\_84518.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84518/FT_84518.html)]. (Consultada 25/03/2021).
6. Quetiapine. En: IBM Micromedex®; 2020. [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 24/03/2021).
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: PRIMPERAN (Metoclopramida). [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/41446/FT\\_41446.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/41446/FT_41446.html)]. (Consultada 24/03/2021).
8. Adriana Vargas, Carlos Gómez-Restrepo. Síndrome neuroléptico maligno. Rev. Colomb. Psiquiat., vol. XXXVI, Suplemento No. 1 / 2007. [Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcpv/v36s1/v36s1a10.pdf>]. (Consultada 25/03/2021).
9. Ivonne Cepero-Rodríguez, Luis Alberto Toca-Smith, Belkis Frenes-Mederos, Vivian Pérez-de la Cruz. Síndrome neurológico maligno: a propósito de un caso. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Universitario Comandante Manuel Fajardo Rivero. Servicio Psiquiatría. Villa Clara, Cuba. Recibido: 30/05/2019, Aprobado: 31/01/2020. [Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v24n5/1025-0255-amc-24-05-e6790.pdf>]. (Consultada 24/03/2021).
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Haloperidol. [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58343/FT\\_58343.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58343/FT_58343.html)]. (Consultada 24/03/2021).
11. Instituto de Salud Pública. Base de Datos Institucional, GICONA: Seroquel (Quetiapina), Registro ISP N° F-25379/20, (Consultada 25/03/2021).
12. Instituto de Salud Pública. Base de Datos Institucional, GICONA: Metoclopramida, Registro ISP N° F-26413/21, (Consultada 25/03/2021).
13. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de Reunión de Comité de Farmacovigilancia, Sesión N° 01, de 26 de marzo, de 2021.

## CASO CLÍNICO 2:

### Pancreatitis aguda asociada a Ácido Valproico.

*Comité de Farmacovigilancia*

Paciente de 8 años de edad, de sexo femenino, con antecedentes de epilepsia en tratamiento desde julio de 2019 con ácido valproico 250 mg c/8 horas vía oral y risperidona 0,5 mg/día vía oral.

Con fecha 25-01-2021, posterior a ingesta de alimentos grasos, la paciente presenta dolor abdominal difuso que progresa en intensidad, asociado a náuseas y vómitos acuosos al inicio y que luego se tornan biliosos. Debido al aumento de la intensidad del dolor, localizado en banda e irradiado a tórax posterior, la paciente es ingresada a servicio de urgencias con fecha 27-01-2021. Dentro de los exámenes realizados, destacan la elevación de enzimas pancreáticas amilasa: 296 UI/L y lipasa: 1.592 UI/L, valores que se encuentran 3 veces sobre el valor normal. Además, se realiza una tomografía axial computacional (TAC) abdominal con medio de contraste, la cual refleja pancreatitis aguda con presencia de necrosis en tercio medio. Se decide hospitalizar para manejo con fluidoterapia (suero fisiológico 0,9% 3.000 mL/día) y analgesia (paracetamol + ketorolaco y meperidina 1mg/kg/dosis SOS).

De acuerdo a lo descrito y en base a los hallazgos de laboratorio, se establece como diagnóstico "Pancreatitis aguda necrotizante medicamentosa por ácido valproico", decidiendo el mismo 27-01-2021 suspender el ácido valproico e iniciar levetiracetam para continuar con el control de su epilepsia en dosis de 450 mg c/12 horas por vía oral, y se mantiene el tratamiento con risperidona en forma crónica. Tras la suspensión de ácido valproico, la paciente presentó mejoría y sus enzimas pancreáticas volvieron a los rangos normales. Finalmente, con fecha 12-02-2021, se indica alta médica, dado que la paciente se encuentra recuperada y sin secuelas<sup>1</sup>.

El ácido valproico, también conocido como valproato, es un fármaco anticonvulsivante, dotado de

un amplio espectro de actividad antiepiléptica que produce sus efectos principalmente en el sistema nervioso central<sup>2,3</sup>. Aunque no está del todo claro, se postula que el mecanismo de acción de este fármaco está mediado principalmente por efectos sobre la función del ácido gamma-aminobutírico cerebral (GABA), específicamente por el aumento de las concentraciones cerebrales de este neurotransmisor inhibidor<sup>4</sup>. Las indicaciones autorizadas para este medicamento incluyen, monoterapia o terapia adyuvante para el control de epilepsia y crisis de ausencia, tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de cefalea de migrañas, aunque no de primera línea<sup>5</sup>.

Entre las reacciones adversas que afectan al sistema gastrointestinal, asociadas al uso de ácido valproico, las más frecuentes son: náuseas (22–48%), diarrea (12–23%), dolor abdominal (9–23%), indigestión (8–13%), pérdida de apetito (4–12%), constipación (5%) y pancreatitis (1–5%)<sup>4</sup>.

La pancreatitis aguda (PA), se caracteriza por la aparición de necrosis grasa parenquimatosa y peripancreática con inflamación asociada en un individuo previamente sano. Se debe sospechar de esta patología en pacientes con dolor abdominal agudo severo y se diagnostica cuando se cumplen 2 de estas 3 condiciones: dolor abdominal intenso de inicio súbito localizado en el epigastrio y a menudo irradiado a la espalda, amilasa (o lipasa) en sangre 3 veces por encima del valor normal, y hallazgos característicos de PA en pruebas de imagen, normalmente en la tomografía computarizada (TC) o, menos habitualmente, en una resonancia magnética (RM) o una ecografía transabdominal. Adicionalmente, es posible diferenciar dos tipos de PA: edematosa intersticial y necrotizante, según la clasificación de Atlanta. En cuanto a su gravedad, si bien la PA leve conlleva una mortalidad <1%, es importante considerar que la tasa de mortalidad por su forma grave puede llegar hasta el 30%<sup>5,6</sup>.

Dentro de las causas de la PA, el 0,1%-2% es inducida por fármacos, cuyo diagnóstico requiere

descartar etiologías más comunes, como la pancreatitis por cálculos biliares y la inducida por etanol. Entre los principios activos que se asocian a PA se encuentran: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), estatinas, anticonceptivos orales, diuréticos, antirretrovirales, hipoglicemiantes y anticonvulsivantes. Debido a esta gran variabilidad, es importante revisar el historial médico completo y los medicamentos del paciente, para evaluar si es necesario suspender cualquier medicamento que pueda causar pancreatitis. Si ésta se resuelve después de suspender el fármaco, aumenta la sospecha de que sea causada por el medicamento sospechoso, sin embargo, esta conexión resulta difícil de establecer, ya que la resolución de la enfermedad puede estar relacionada coincidentemente con el cese del agente desencadenante. No obstante, en caso que ocurriera una nueva exposición al fármaco sospechoso y resulte en la recurrencia de los síntomas de pancreatitis, puede establecerse de forma certera que la causa es el medicamento<sup>6</sup>. La mayoría de los casos de pancreatitis inducida por fármacos son de gravedad leve a moderada, sin embargo, pueden ocurrir casos graves e incluso fatales. Además de la retirada del agente causal, el tratamiento de la PA requiere cuidados de apoyo, específicamente reanimación con fluidos, monitorización hemodinámica y analgesia. La falta de identificación de un fármaco como agente causal, puede provocar retrasos críticos en el manejo del cuadro<sup>6,7</sup>.

El ácido valproico es uno de los fármacos que puede provocar pancreatitis aguda inducida por fármacos. Se ha encontrado que su incidencia es mayor en niños y adultos jóvenes, y los mecanismos de acción propuestos son: un efecto tóxico directo de los radicales libres sobre el tejido pancreático y una depleción de superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. La PA no depende del nivel sérico de valproato y puede ocurrir en cualquier momento después del inicio del tratamiento. Informes de casos en la literatura, describen tiempos de aparición (temporalidad) de la RAM que van desde 1 semana a 8

años de exposición al ácido valproico, independiente de la dosis o los niveles séricos del medicamento, por lo que se postula como una reacción de tipo idiosincrática (tipo B)<sup>7,8</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 el desarrollo de la PA. Si bien, la paciente inicia con la RAM tras 6 meses de uso de ácido valproico, dada su naturaleza idiosincrática, la relación temporal se considera aceptable. La pancreatitis corresponde a una RAM ampliamente descrita en los folletos de información del medicamento a nivel nacional e internacional, y en la literatura científica. Tanto las manifestaciones clínicas como los hallazgos de imagen y laboratorios presentados por la paciente, se correlacionan con los criterios descritos en la literatura para establecer el diagnóstico de pancreatitis aguda. Por otra parte, y dado que los hallazgos clínicos y de laboratorio permitieron descartar causas alternativas, es improbable que la RAM pueda ser explicada por otras enfermedades o medicamentos concomitantes. Otro punto importante a considerar para la asignación de causalidad de este caso, es que existe un efecto de retirada positivo, ya que tras la suspensión del fármaco sospechoso la RAM mejora y el paciente se recupera, lo que potencia claramente la relación causal. El Comité de Farmacovigilancia clasificó la RAM como “Seria” debido a que la paciente requirió hospitalización para el tratamiento y manejo de la misma. Respecto a la clasificación del Tipo de RAM, el Comité ha clasificado la RAM como “Tipo B”, es decir, una reacción dosis- independiente<sup>9,10</sup>.

#### REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2102-63998.
2. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. [Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/acido-valproico>]. (Consultada 17/12/2021).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Nombre del Medicamento. [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68033/FT\\_68033.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68033/FT_68033.html)]. (Consultada 21/12/2021).
4. Ácido valproico. En: IBM Micromedex®; 2020. [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 17/12/2021).
5. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-5662/20. (Consultada 20/12/2021).
6. Jones, MR, Hall, OM, Kaye, AM y Kaye, AD. Pancreatitis aguda inducida por fármacos: una revisión. *The Ochsner journal*. 2015; 15 (1), 45–51. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365846/>].
7. Jain, A., Haque, I., Tayal, V. y Roy, V. Pancreatitis aguda inducida por ácido valproico. *Revista india de psiquiatría*. 2019; 61 (4), 421–422. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657547/>].
8. Cofini, M., Quadrozzi, F., Favoriti, P., Favoriti, M. y Cofini, G. Pancreatitis aguda inducida por ácido valproico en la edad pediátrica: serie de casos y revisión de la literatura. *Il Giornale di chirurgia*. 2015; 36 (4), 158-160. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732585/>].
9. UMC, OMS. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. 2001 [Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/informacion\\_tecnica/OMS\\_guia\\_farmacovigilancia.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/informacion_tecnica/OMS_guia_farmacovigilancia.pdf)].
10. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de reunión Comité de Farmacovigilancia. Sesión N° 4, del 26 de marzo de 2021.

### CASO CLÍNICO 3: Neutropenia asociada a ganciclovir.

*Comité de Farmacovigilancia*

Paciente de sexo femenino, 46 años de edad, 41 Kg de peso y estatura desconocida, con diagnóstico reciente de Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA) sin tratamiento antirretroviral (TARV) y antecedentes de síndrome conjuntivo e infección del tracto urinario comunitaria tratada, inicia tratamiento por infección por citomegalovirus con ganciclovir, 205 mg cada 12 horas, a partir del día 18 de febrero de 2021. De acuerdo a lo informado en el reporte, el 11 de marzo de 2021 se suspende la administración de ganciclovir debido a que se detecta neutropenia, manifestada con un descenso de los

valores de leucocitos de 3.880 (14/02/2021) a 1.650 (11/03/2021), aunque no se especifica el recuento de neutrófilos. Por lo tanto, se sospecha que se trata de una reacción adversa al tratamiento antiviral, y se inicia la administración de filgrastim, 300 mg al día, controlando a la paciente mediante hemogramas<sup>1</sup>.

A continuación, se muestra en la tabla 1 el detalle de los fármacos administrados, sospechosos y concomitantes con sus esquemas posológicos, frecuencia, vías de administración y motivos de prescripción<sup>1</sup>:

En la tabla 2, se muestran los valores de leucocitos alcanzados por la paciente<sup>1</sup>:

Debido a la RAM, la paciente requirió hospitalización. A la fecha de la notificación, la paciente se encontraba en tratamiento de su patología base, actualmente con antibioterapia, y no recuperada<sup>1</sup>.

**Tabla 1.**

*Medicamentos sospechosos y concomitantes administrados al paciente.*

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía de Adm.	Fecha de inicio	Fecha Termino	Prescripción
<b>Fármaco sospechoso</b>						
Ganciclovir	205 mg	2 v/día	IV (En bolo)	18/02/2021	11/03/2021	GES 18
<b>Fármacos Concomitantes</b>						
Amikacina	500 mg	1 v/día	IV (En bolo)	08/03/2021	Continua	GES 18
Ceftazidina	1 gr	3 v/día	IV (En bolo)	08/03/2021	Continua	GES 18

*IV: intravenoso*

**Tabla 2.**

*Evolución de los niveles plasmáticos de leucocitos, antes y después de la administración de ganciclovir.*

Día	14/02/2021	11/03/2021
Leucocitos	3.880	1.650
Leucocitos, Valor normal	4.500 – 11.000 unidades por mL3 de sangre (*)	

(\*) [https://www.msmanuals.com/es-ar/hogar/multimedia/table/v12857021\\_es](https://www.msmanuals.com/es-ar/hogar/multimedia/table/v12857021_es)

El ganciclovir es un antiviral de uso sistémico, de acción directa, análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que inhibe la replicación de los virus herpéticos in vitro/in vivo. Los virus humanos sensibles a ganciclovir incluyen el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el herpes virus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B (VHB). Sin embargo, los estudios clínicos se han limitado a evaluar la eficacia en pacientes con infección por CMV<sup>2, 5</sup>.

Este medicamento, se encuentra aprobado en nuestro país para el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunodeprimidos<sup>5</sup>. Las reacciones adversas más graves y frecuentes en pacientes tratados con ganciclovir son las reacciones hematológicas que incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia<sup>2, 5</sup>. La neutropenia se ha descrito con una incidencia desde el 26% hasta 54%, en pacientes con VIH/SIDA, definiéndose como una RAM muy frecuente<sup>2, 4, 5</sup>. El riesgo de neutropenia no se puede predecir en base al número de neutrófilos antes del tratamiento instaurado. Este trastorno normalmente ocurre durante la primera o la segunda semana del tratamiento de inducción. El recuento celular habitualmente se normaliza dentro de los 2 a 5 días después de la interrupción de la terapia o de una reducción de la dosis<sup>2, 4, 5</sup>.

Es importante considerar la vía y las condiciones adecuadas de administración de ganciclovir, para no aumentar la toxicidad de este fármaco antiviral. Este medicamento se debe administrar mediante perfusión intravenosa, a una velocidad constante, durante 1 hora, con una concentración que no debe sobrepasar los 10 mg/mL, ya que, de administrarse en bolus o inyección intravenosa rápida, puede aumentar la toxicidad de ganciclovir, como resultado de unos niveles plasmáticos excesivos<sup>2,4,5</sup>. Este antiviral no

debe ser administrado mediante inyección intramuscular o subcutánea, ya que puede producir una intensa irritación tisular debido al elevado pH (~ 11) de la solución de ganciclovir, así como tampoco se deben sobrepasar las dosis, la frecuencia y la velocidad de perfusión recomendadas<sup>2, 4</sup>.

Por otro lado, también es conocido que el compromiso hematológico y sus manifestaciones son frecuentes en los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sobre todo durante la infección aguda, y son de gran importancia, pues éstas se producen en casi la mayoría de los pacientes durante el curso de la enfermedad<sup>8</sup>. Pese a que el evento característico en el paciente con infección por VIH es la linfopenia de células T CD4, hasta el 80 % de los pacientes desarrollan anemia, 50 % desarrollan neutropenia y 40 % trombocitopenia<sup>8</sup>. Estos trastornos hematológicos se describen, ya sea en forma aislada o asociada (bicitopenia, pancitopenia), las que tienden a mejorar usualmente con la implementación de la terapia antirretroviral (TARV), con el consecuente aumento en la cifra de linfocitos CD4+ y la disminución de la carga viral a niveles indetectables<sup>7</sup>.

Por último, la ceftazidima, cefalosporina de tercera generación, medicamento administrado concomitantemente a la paciente, también presenta, aunque con baja frecuencia, neutropenia como reacción adversa<sup>3, 6</sup>.

El caso fue analizado por el Comité de Farmacovigilancia<sup>9</sup>, asignando la causalidad de "Posible", ya que la RAM se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento sospechoso, ganciclovir, sin embargo, ésta también puede ser explicada por la enfermedad concurrente<sup>7, 8</sup>, y no se puede descartar como causa la administración del medicamento concomitante ceftazidima<sup>3, 6</sup>. En cuanto a la seriedad, se evaluó como "Seria", pues causó la hospitalización de la paciente. El mecanismo de la RAM se clasifica como Tipo A.

## REFERENCIAS:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° FV2103-65552;
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Ganciclovir. [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84368/FT\\_84368.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84368/FT_84368.html) ]. (Consultada: 23/03/2021).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Ceftazidima. [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67007/FT\\_67007.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67007/FT_67007.html) ]. (Consultada: 23/03/2021).
4. Ganciclovir. En: IBM Micromedex®; 2021. [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 23/03/2021).
5. Instituto de Salud Pública. Base de Datos Institucional, GICONA: CYMEVENE (Ganciclovir), Registro ISP N° F-24227/18, (Consultada 24/03/2021).
6. Instituto de Salud Pública. Base de Datos Institucional, GICONA: Ceftazidima, Registro ISP N° F-24860/19, (Consultada 24/03/2021).
7. Ronald A. Noguera-Valverde, Ricardo Boza-Cordero. Neutropenia crónica e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. [On-line versión ISSN 0001-6002 Print versión ISSN 0001-6012. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022008000300010](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022008000300010) ] [Consultada: 24/03/2021].
8. Germán Giraldo-Bahamón, Cristhian Felipe Ramírez-Ramos, Orfa Yaneth Motta-Quimbaya, Juan Diego Rivera-Marín, Juan David Areiza-Paramo, Sebastián Rene, Serrano-Valderrama, Hernán Isaias Vargas-Plazas, Diego Fernando Salinas-Cortés. Rev CES Med 2019. 33(3):165-174. Evaluación de la médula ósea en pacientes citopénicos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en hospital colombiano del tercer nivel. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v33n3/0120-8705-cesm-33-03-165.pdf> [Consultada: 24/03/2021].
9. Instituto de Salud Pública de Chile. Acta de Reunión de Comité de Farmacovigilancia, Sesión N° 01, de 26 de marzo de 2021.