

## BOLETIN DE FARMACOVIGILANCIA 004-2018

### OBJETIVO

Socializar las señales de riesgo en Farmacovigilancia de mayor relevancia entre los meses de Octubre a Diciembre del año 2018 para incentivar la búsqueda activa de eventos adversos con medicamentos. Asimismo, socializar las alertas del INVIMA.

### ALCANCE

Brindar una alerta a los Servicios Farmacéuticos ambulatorios y hospitalarios, así como a los establecimientos farmacéuticos para la revisión de seguridad en la utilización correcta de medicamentos.

### CONTENIDO

1. Revisión de los siguientes medicamentos  
BUPIVACAÍNA PESADA AMPOLLA 20 MG/4 ML.  
EFAVIRENZ, TENOFOVIR DISOPROXIL Y EMTRICITABINA.
2. Alertas INVIMA
3. Errores de Medicación
4. Recomendaciones
5. Referencias

### DESARROLLO TEMATICO

#### 1. MEDICAMENTOS

a. **BUPIVACAÍNA.** La bupivacaína es un anestésico local de larga duración de la clase de las amidas, utilizado para la anestesia local, regional o espinal. El comienzo de la acción de la bupivacaína es rápido (1 a 0 minutos) y su duración significativamente más prolongada que la de otros anestésicos locales (entre 3 y 9 horas).

**MECANISMO DE ACCIÓN:** como todos los anestésicos locales, la bupivacaína produce un bloqueo de la conducción nerviosa al reducir la permeabilidad de la membrana al sodio. Esta reducción de la permeabilidad disminuye la velocidad de despolarización de la membrana y aumenta el umbral de la excitabilidad eléctrica. El bloqueo producido por la bupivacaína afecta todas las fibras nerviosas, pero el efecto es mayor en las fibras autónomas que en las sensoriales y las motoras. Para que se produzca el boqueo es necesario el contacto directo del fármaco con la fibra nerviosa, lo que se consigue mediante la inyección subcutánea, intradérmica o submucosa en las proximidades del nervio o ganglio a bloquear. Los efectos de la bupivacaína sobre la función motora dependen de la concentración utilizada; en el caso de la bupivacaína al 0.25% el bloqueo motor es incompleto, mientras que las concentraciones del 0.5% y 0.75% suelen producir un bloqueo completo.

**FARMACOCINÉTICA:** la absorción de la bupivacaína desde el lugar de la inyección depende de la concentración, vía de administración, vascularidad del tejido y grado de vasodilatación de los tejidos en las proximidades del lugar de la inyección. Algunas formulaciones de bupivacaína contienen un vasoconstrictor para contrarrestar los efectos vasodilatadores del fármaco, prolongando la duración del efecto al reducir el paso a la circulación sistémica. Después de una inyección caudal, epidural o por infiltración en un nervio periférico, los niveles máximos de bupivacaína se consiguen en 1 a 10 minutos.

La bupivacaína se distribuye a todos los tejidos, observándose altas concentraciones en todos los órganos en los que la perfusión sanguínea es elevada (hígado, pulmón, corazón y cerebro).

La bupivacaína es metabolizada en el hígado y eliminada en la orina. Sólo el 5% de la dosis administrada se excreta como bupivacaína nativa. La semi-vida de eliminación es de 3.5 2 horas en los adultos y de 8.1 horas en los neonatos.

**INTERACCIONES:** La bupivacaína no debe mezclarse con fármacos alcalinos por el riesgo de precipitación de la base. Los anestésicos locales pueden antagonizar los efectos de los inhibidores de la colinesterasa inhibiendo la transmisión neuronal en el músculo esquelético, en particular cuando se utilizan dosis elevadas. Puede ser necesario un reajuste del inhibidor de la colinesterasa para controlar los

síntomas de la miastenia grave. Los pacientes bajo tratamiento con IMAOs (inhibidores de la monoaminoxidasa) tienen un riesgo mayor de experimentar hipotensión. Se recomienda discontinuar el tratamiento con estos fármacos al menos 10 días de un procedimiento que requiera un bloqueo subaracnoideo.

Los anestésicos locales en general y la bupivacaína en particular pueden prolongar o aumentar los efectos de los bloqueantes neuromusculares. Se desconoce el mecanismo de esta interacción

El uso concomitante de bupivacaína con analgésicos opiáceos por vía epidural aumenta la analgesia de forma significativa y reduce las dosis necesarias de estos. Sin embargo, los efectos depresores respiratorios de los analgésicos opiáceos pueden ser aumentados por la bupivacaína.

Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar efectos hipotensores aditivos durante la anestesia epidural con bupivacaína debido a la pérdida del tono simpático. De igual forma, el uso de anestésicos locales con vasodilatadores de acción rápida como los nitratos puede ocasionar hipotensiones.

La clonidina se administra al mismo tiempo que los anestésicos locales en la anestesia epidural o espinal y en los bloqueos regionales con objeto de aumentar la duración del bloqueo sensorial y motor

**REACCIONES ADVERSAS:** A las dosis clínicas recomendadas y con las técnicas anestésicas adecuadas no han sido observados efectos secundarios importantes. Las reacciones alérgicas a la bupivacaína son muy raras. No se han descrito metahemoglobinemias. Los efectos secundarios postanestesia epidural o caudal por sobredosificación o dificultades en la técnica anestésica pueden inducir alto o total bloqueo espinal, retención urinaria, incontinencia fecal, analgesia persistente, parestesia y parálisis de las extremidades inferiores, dolor de cabeza, lumbalgia, hipotensión.

Al igual que con los otros anestésicos locales, debido a una excesiva dosificación, una rápida absorción, o a la inadvertida inyección intravascular, pueden presentarse síntomas de intoxicación que implican al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular. Las reacciones del SNC se caracterizan por adormecimiento de la lengua, ligera pérdida de conciencia, desvanecimiento, visión borrosa y temblores, seguidos por somnolencia, convulsiones, inconsciencia y, posiblemente, paro respiratorio. Las reacciones cardiovasculares se caracterizan por hipotensión y depresión miocárdica y pueden ser el resultado de la hipoxia debida a convulsiones o bien a un efecto directo.

El tratamiento de un paciente con manifestaciones tóxicas consiste en controlar las convulsiones y asegurar una respiración adecuada con oxígeno, si es necesario por respiración asistida y controlada. Si se producen convulsiones pueden tratarse con una inyección intravenosa de 100 a 200 mg de tiopentona o con 5 a 10 mg de diazepam. Una vez que las convulsiones han sido controladas y se ha asegurado una ventilación adecuada de los pulmones, no se requiere generalmente otro tratamiento. Sin embargo, si existe hipotensión, debe administrarse intravenosamente un vasopresor, preferentemente uno con actividad inotrópica, por ejemplo, 15-30 mg de efedrina.

b. **EFAVIRENZ, TENOFOVIR DISOPROXIL Y EMTRICITABINA.** Asociación en dosis fijas de tenofovir, emtricitabina y efavirenz indicada la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (hiv-1).

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Efavirenz es un ITINN de VIH-1. Efavirenz inhibe no competitivamente la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1 y no inhibe de manera significativa la TI del virus de la inmunodeficiencia humana-2 (VIH-2) o las polimerasas de ácido desoxirribonucleico (ADN) celular. Emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxil fumarato se transforma in vivo en tenofovir, que es un análogo nucleósido monofosfato (nucleótido), de adenosina monofosfato.

Emtricitabina y tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato, respectivamente. Estudios in vitro han mostrado que tanto emtricitabina como tenofovir pueden ser completamente fosforilados cuando se combinan juntos en las células. Emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

Tanto emtricitabina trifosfato como tenofovir difosfato son inhibidores débiles de las polimerasas del ADN de los mamíferos y no hay ninguna evidencia de toxicidad mitocondrial in vitro o in vivo.

**INTERACCIONES:** No recomendado con: atazanavir / ritonavir, lopinavir / ritonavir, saquinavir / ritonavir, ritonavir 600 mg 2 veces/día (con dosis bajas ritonavir riesgo de aumentar reacciones adversas asociadas a efavirenz), saquinavir como único IP, con otro inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa, ledipasvir / sofosbuvir, simeprevir. Precaución con: darunavir/ritonavir (monitorizar función renal); indinavir; arteméter / lumefantrina; ácido valproico (monitorizar paciente); anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital), monitorizar. Disminuye exposición de: rifabulina, aumentar dosis un 50% y doblarla en regímenes de 2 ó 3 veces / semana; sertralina, bupropión, diltiazem y posiblemente calcioantagonistas (aumentar dosis según respuesta clínica); atorvastatina, pravastatina, simvastatina (control periódico de colesterol y posible ajuste de dosis de estatinas); posiblemente inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 (monitorizar concentración del inmunosupresor al inicio y fin de tratamiento mínimo 2 semanas). Considerar alternativas a claritromicina, itraconazol, posaconazol (salvo beneficio > riesgo), carbamazepina. Posible necesidad de ajustar dosis de: warfarina o acenocumarol. No determinada totalmente interacción con: anticonceptivos hormonales, emplear método barrera. Evitar con: atovacuona / proguanil. Lab: falso + prueba de cannabis en orina.

**REACCIONES ADVERSAS:** Los eventos adversos más frecuentes son: diarrea, náuseas, vómito, distensión, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, astenia, fatiga, mareos, cefalea, rash, erupción cutánea, prurito. Debido a que el medicamento contiene Efavirenz, se pueden presentar eventos adversos relacionados con el sistema nervioso los cuales pueden comenzar con el inicio del tratamiento y generalmente pueden mejorar después de las primeras 2-4 semanas. La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la biodisponibilidad y por consiguiente la exposición al fármaco lo cual puede ocasionar aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. El tenofovir puede producir disfunción renal, incluyendo insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular aguda con hipofosfatemia severa). El tenofovir también puede producir disminución de la densidad mineral ósea. Otros eventos adversos que han sido descritos son: neutropenia, anemia, pancreatitis, alteración de la función hepática, hepatitis, dolores musculoesqueléticos, elevación de la creatinquinasa, rabdomiolisis, debilidad muscular, miopatía, nefritis intersticial, astenia, discromía (hiperpigmentación de la piel), reacciones alérgicas, prurito, dermatitis fotoalérgica, angioedema, reacciones de hipersensibilidad, reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme; reacciones adversas psiquiátricas incluidas sueños anormales, insomnio, pesadillas, ansiedad, inestabilidad emocional, agresividad, estado de confusión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, psicosis, intento de suicidio, ideas suicidas, muerte por suicidio, trastorno delirante, neurosis, depresión grave, comportamiento tipo psicótico; convulsiones, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, alteración del equilibrio, trastornos de la concentración, agitación, ataxia, temblor, pensamientos anormales, visión borrosa, tinnitus, vértigo, rubor, alteración de las transaminasas, hepatitis, falla hepática. .

c. **ALERTAS INVIMA.** Recientemente el INVIMA ha publicado una serie de alertas asociadas a posibles productos fraudulentos de los medicamentos:

<b>NOMBRE DEL PRODUCTO</b>
JARABE DE ZARZAPARRILLA GOMARTI
Adel Fast Fit, 24 h Slimming
Lote A160035 fraudulento de VIGADExa solución oftálmica estéril

Por otro lado, el INVIMA dio a conocer un informe sobre el retiro del producto **Brasartan de Farma de Colombia S.A.S** por haber identificado la presencia de la impureza N-Nitrosodietilamina (NDEA) en lotes de medicamentos con principio activo Valsartán que provienen MYLAN LABORATORIES LIMITED (India); la identificación de presencia de fluconazol y miconazol como ingrediente no declarado en el producto **Jian Pai Natural Skin Care Cream "Yikangshuang"**. Este producto está siendo comercializado por medios electrónicos y posiblemente en establecimientos de venta al por menor, no cuenta con registro sanitario Invima por cuanto su calidad, seguridad o eficacia no ha sido evaluada y su comercialización en Colombia es ilegal; identificación de presencia de fenoltaleína como ingrediente no declarado en los productos **ASUNSA, BODY SHAPE y ADIPOTRIM XT**, estos productos están siendo comercializados por medios electrónicos y posiblemente en establecimientos de venta al por menor, no cuentan con registro sanitario Invima por cuanto su calidad, seguridad o eficacia

no han sido evaluadas y su comercialización en Colombia es ilegal. La fenoltaleína no se comercializa en Colombia debido a que representa un potencial riesgo como agente cancerígeno; y fallas encontradas en la calidad del lote **B18M875** del producto **Bupivacaína pesada 20 mg/4 ml solución inyectable**. Por lo tanto se informa sobre el riesgo asociado al uso de este producto y se solicita la devolución al titular para su destrucción.

Las alertas relacionadas con medicamentos pueden consultarse en la página del observatorio de salud pública, <http://observatoriosaludcauca.gov.co/>

## 2. ERRORES DE MEDICACIÓN

Los errores de medicación son cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando estos están bajo el control de los profesionales de la salud o del paciente.

El Programa de Farmacovigilancia de la SDSC encontró entre el mes de Octubre al mes de Diciembre del año en curso, 5 notificaciones asociadas a error de medicación, en el cual, se identifica que se administra un medicamento incorrecto y concentración incorrecta, dosis incorrecta (4 errores de administración); 1 notificación asociada a error de prescripción y 0 errores asociados a dispensación. Los errores de medicación notificados representan el 5,6% del total de PRM (89 reportes en total – cuarto trimestre 2018). A través de la consolidación de reportes de eventos adversos del departamento del Cauca relacionados con medicamentos en este mismo periodo de tiempo se encuentra que fueron notificados a la red nacional de farmacovigilancia 4 casos asociados a medicamento ineficaz.

## 3. RECOMENDACIONES

A partir de la información descrita en el presente boletín se incentiva a los Establecimientos farmacéuticos minoristas y mayoristas, Servicios Farmacéuticos, ambulancias medicalizadas del departamento del Cauca a indagar sobre cualquier incidente o evento adverso asociado a un medicamento. En caso de identificar alguna situación asociada al uso irregular e irracional de medicamentos, o identificar cualquiera de los productos mencionados en las alertas o identificar un error de medicación (prescripción, dispensación o administración), se debe notificar a la red nacional de farmacovigilancia en la página del INVIMA, así como al ente territorial respectivo. Así mismo, se realiza la invitación a notificar con los usuarios y referentes vigentes en cada institución o establecimiento.

## 4. PARTICIPACIÓN EN EVENTOS

Presentación experiencia Programa de Farmacovigilancia de la Secretaría Departamental de Salud del Cauca en reunión del Fondo Nacional de Estupefacientes (25 de Octubre de 2018).

Presentación experiencia Programa de Farmacovigilancia de la Secretaría Departamental de Salud del Cauca en el V ENCUENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA para certificación como nodo territorial, realizado por Invima (19 y 20 de Noviembre de 2018).

## 5. REFERENCIAS

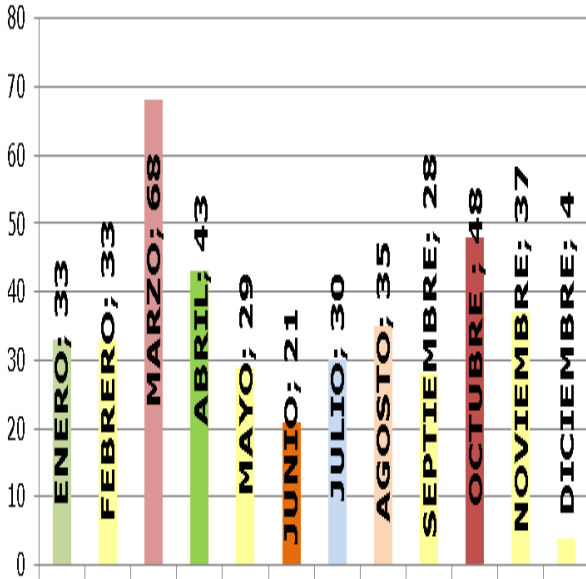
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b038.htm>

<http://co.mivademeccum.com/medicamento-trustiva-id-10531>

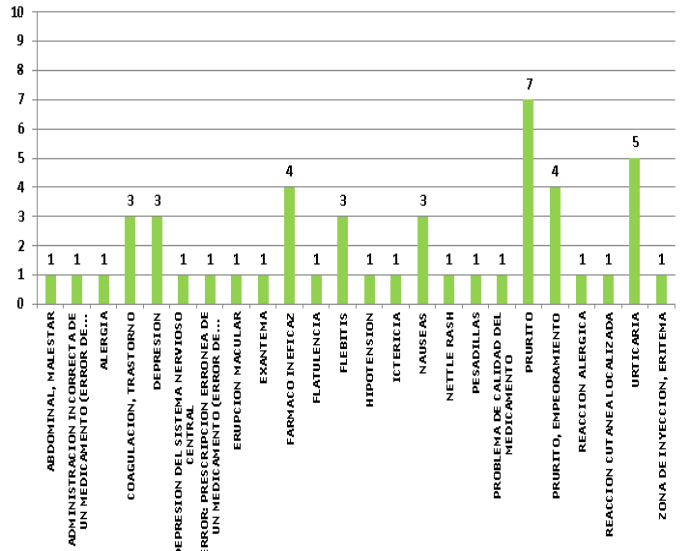
<https://www.vademecum.es/principios-activos-emtricitabina%2C+tenofovir+disoproxilo+y+efavirenz-i05ar06>

[http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/c\\_onsreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/c_onsreg_encabcum.jsp)

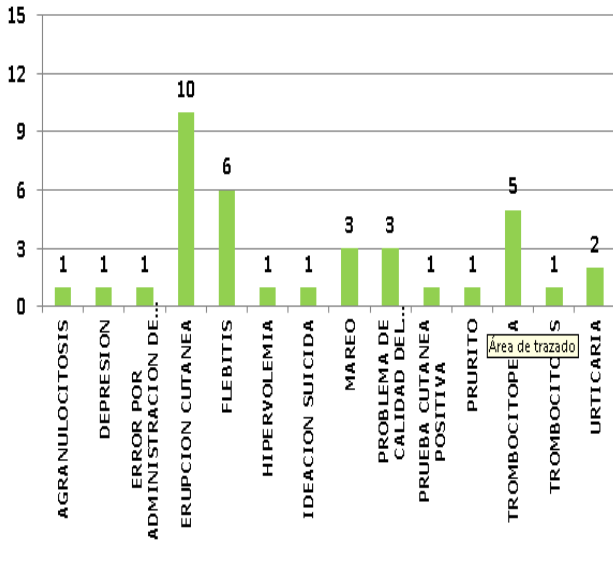
### TOTAL REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS REPORTADAS A 22 DE DICIEMBRE 2018



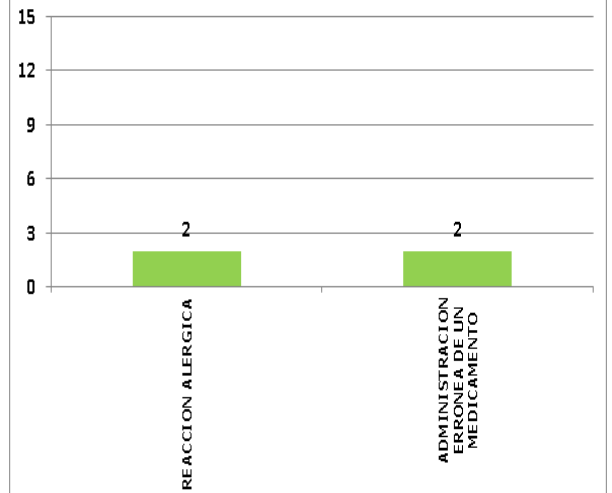
### CONSOLIDADO REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS MES DE OCTUBRE 2018



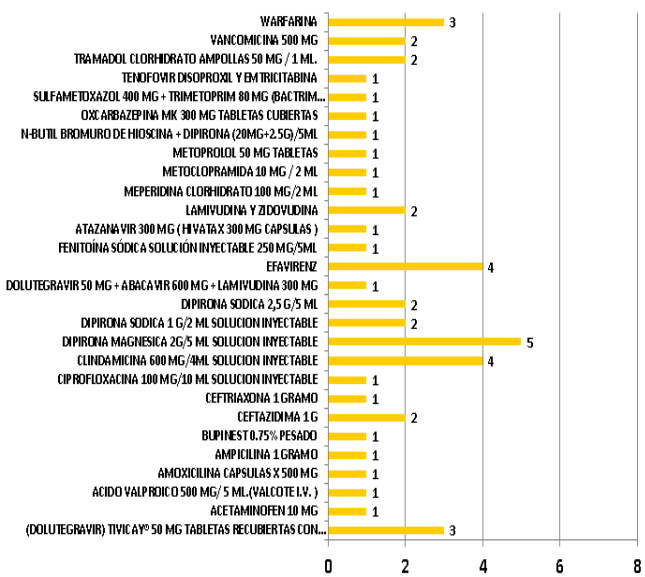
### CONSOLIDADO REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS MES DE NOVIEMBRE 2018



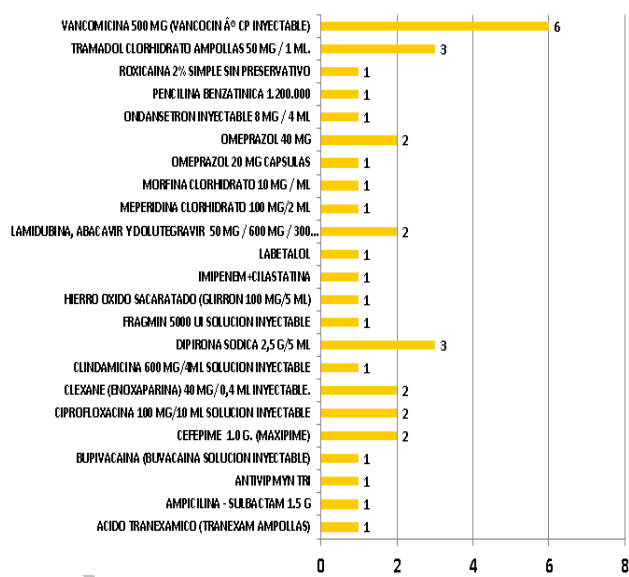
### CONSOLIDADO REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS A 22 DE DICIEMBRE 2018



NUMERO DE RAMS DE ACUERDO AL MEDICAMENTO A OCTUBRE 2018



NUMERO DE RAMS DE ACUERDO AL MEDICAMENTO A NOVIEMBRE 2018



NUMERO DE RAMS DE ACUERDO AL MEDICAMENTO A DICIEMBRE 22 DE 2018

