

# FarmaSeguridad



Publicación del Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos- INVIMA Bogotá D.C., Vol. 3 No. 4. Abril de 2014. [farmacovigilanciaprm@invima.gov.co](mailto:farmacovigilanciaprm@invima.gov.co)

## Reunión con Coordinador Nacional del Programa Ampliado de Inmunizaciones del Ministerio de Salud y Protección Social

EN ESTA EDICIÓN

Frente a la presentación en los diferentes medios de comunicación de Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización ESAVI, presuntamente asociados con la aplicación de la Vacuna para el Virus del Papiloma Humano, el INVIMA realizó un conversatorio con el coordinador Nacional del Programa Ampliado de inmunizaciones Dr. Diego Alejandro García Londoño donde se revisaron todos los aspectos relacionados con la Historia natural de la enfermedad, carga de la enfermedad, investigaciones mundiales y experiencias con la vacunación, planeación de la introducción de la vacuna, análisis de los eventos que se han publicado.

3

Cronofarmacología y cronoterapia

A continuación nos permitimos compartir algunos enlaces de interés, relacionados con la Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano:

4

- ✓ [http://www.unperiodico.unal.edu.co/vpp/article/vacuna-contrapapiloma-humano-aun-en-evaluacion.html?TB\\_iframe=true&height=600&width=690](http://www.unperiodico.unal.edu.co/vpp/article/vacuna-contrapapiloma-humano-aun-en-evaluacion.html?TB_iframe=true&height=600&width=690)
- ✓ <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/1-vacunacion-contravirus-papiloma%20humano-verrugas-genitales.pdf>
- ✓ [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACVS\\_Statement\\_HP12\\_Mar\\_2014.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP12_Mar_2014.pdf)
- ✓ [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9394%3Ael-80-de-las-ninas-adolescentes-de-las-americas-tendra-acceso-a-la-vacuna-contrael-vph-tras-haberse-introducido-en-brasil-&catid=740%3Anews-press-releases&Itemid=1926&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9394%3Ael-80-de-las-ninas-adolescentes-de-las-americas-tendra-acceso-a-la-vacuna-contrael-vph-tras-haberse-introducido-en-brasil-&catid=740%3Anews-press-releases&Itemid=1926&lang=en)
- ✓ <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Vacuna%20contra%20el%20VPH,%20por%20el%20futuro%20de%20la%20salud%20femenina%20-%20Bolet%C3%ADn%20Sociedad%20Colombiana%20de%20Pediatr%C3%ADa.pdf>

Revisión de la información de seguridad sobre medicamentos anticoagulantes orales tipo Apixaban, DabigatranEtoxilad o y Rivaroxaban

## INFORMACIÓN DE INTERÉS

La Dirección de Medicamentos y Productos de Biológicos de INVIMA, a través del Grupo de Programas Especiales - Farmacovigilancia, ha publicado a la fecha, información de seguridad para los siguientes productos: **Productos publicitados por internet, radio o televisión, que incluyen ingredientes no declarados y sin registro sanitario INVIMA** y **Productos que contienen como principio activo Fosfato de Sodio usados como Enemas**, a través del portal web institucional, consultando los siguientes enlaces:

1. [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2842%3Ainformacion-para-profesionales-de-la-salud&catid=308%3Ainformacion-para-profesionales&Itemid=323](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=2842%3Ainformacion-para-profesionales-de-la-salud&catid=308%3Ainformacion-para-profesionales&Itemid=323)
2. [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2994%3Ainformacion-para-pacientes-y-cuidadores&catid=308%3Ainformacion-para-profesionales&Itemid=323](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=2994%3Ainformacion-para-pacientes-y-cuidadores&catid=308%3Ainformacion-para-profesionales&Itemid=323)

Adicionalmente se encuentran disponibles los consolidados anuales de las alertas desde el año 2007, los cuales pueden ser consultados en el siguiente enlace: [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=752&Itemid=333](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=752&Itemid=333)

# FarmaSeguridad



## **MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

### **Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)**

#### **Directora General**

Blanca Elvira Cajigas de Acosta

#### **Director de Medicamentos y Productos Biológicos**

Carlos Augusto Sánchez Estupiñán

#### **Comité Editorial de FarmaSeguridad/ Boletín mensual Grupo de Programas Especiales Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos-DMPB INVIMA**

Ruth Libia Ospina Moreno MD Esp.  
Coordinadora Grupo Programas Especiales  
Nidia Marcela Orjuela QF Esp.  
Camilo Andrés Peña QF. MSc -c-  
Katerin Lorena Barrera Jara. QF.  
Leda María Jaramillo Escobar. QF.  
Sonia Esperanza Clavijo Palacios. Bact.  
Yinneth Milena Pérez Rubiano. MD. Esp.  
Gloria Patricia Vidal Aránzazu QF.  
Lina María Cabanzo Castro QF. MSC  
Sahin Oswaldo Ochoa Delgado QF.  
Ingrid Marisol Fino Solano MD.  
Tel. (571) 2948700 Ext. 3940

[farmacovigilanciaprm@invima.gov.co](mailto:farmacovigilanciaprm@invima.gov.co)  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

**NOTA/**Esta es una publicación del Programa Nacional de Farmacovigilancia del Grupo de Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.

El contenido de los artículos se publica bajo la responsabilidad de los respectivos autores y no compromete legalmente al INVIMA. La totalidad o parte de este boletín puede ser reproducido y distribuido por medios físicos o electrónicos siempre y cuando se cite la fuente.

## **PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**

El INVIMA a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia (PNFV), trabaja en pro del uso seguro de los medicamentos, con abordaje interinstitucional y regional. El PNFV tiene como objetivo principal recibir, analizar, retroalimentar a los participantes de la red nacional, consolidar y transmitir al Centro Internacional de Monitoreo de Uppsala información relacionada con reacciones adversas a medicamentos y asuntos conexos, así como socializar información relevante para el uso adecuado de los medicamentos en Colombia, mediante la gestión del riesgo

El PNFV constituye el nodo central de la [Red Nacional de Farmacovigilancia](#), la cual cuenta con dos grupos de actores:

Personas (Pacientes, cuidadores y profesionales de la salud, médicos, odontólogos, enfermeros, químicos farmacéuticos, entre otros)

Instituciones (Hospitales, clínicas, autoridades seccionales de salud, laboratorios farmacéuticos, importadores y comercializadores de medicamentos, Direcciones Territoriales de Salud, INVIMA).

Dentro de la norma vigente relacionada con farmacovigilancia se encuentra:

[Decreto 677 de 1995 2004 del Ministerio de Salud](#)

[Resolución 2004009455 de 2004 del INVIMA](#)

[Decreto 2200/2005 del Ministerio de la Protección Social](#)

[Resolución 1403 de 2007 del Ministerio de la Protección Social](#)

[Resolución 00123/2012 del Ministerio de la Salud y Protección Social](#)

[Resolución 1441/2013 del Ministerio de la Salud y Protección Social](#)

## Aportes Técnicos

### CRONOFARMACOLOGÍA Y CRONOTERAPIA

Los pacientes a diario se preguntan la hora adecuada de tomar los medicamentos. Se han realizado varios acercamientos para contestar esta pregunta, basándose en el estudio de la Cronopatología y Cronofarmacología.

La cronopatología estudia la relación entre las enfermedades y los ritmos biológicos.<sup>1</sup> Muchos procesos biológicos presentan ritmos: el sueño, la temperatura corporal, la presión arterial. La mayoría de estos ritmos son circadianos, es decir, que se repiten cada veinticuatro horas, pero es posible encontrar ritmos con frecuencias diferentes, como semanales o mensuales. Así, se ha observado que algunas enfermedades tienen unas horas del día en las cuales es más probable que se manifiesten o exacerben sus síntomas. Por ejemplo, el infarto de miocardio se produce de forma preferente a primera hora de la mañana (Gráfico 1).<sup>2</sup>

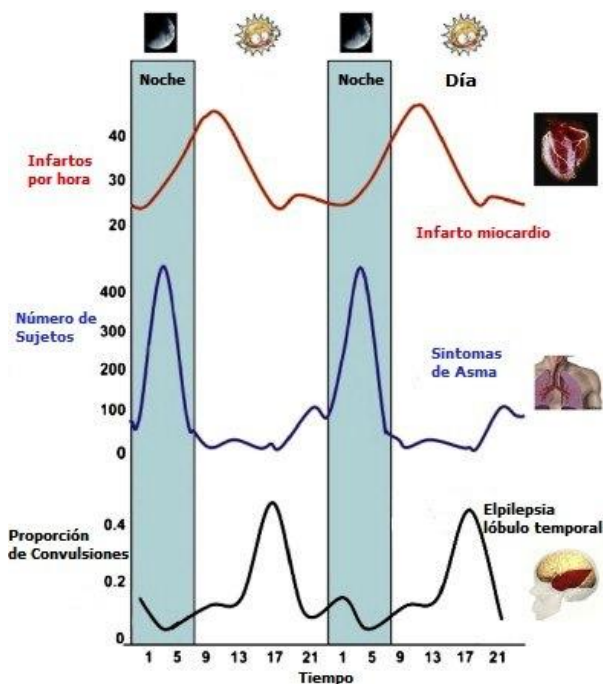


Gráfico 1: Patrones de día-noche de la ocurrencia de enfermedades (Modificado de la ref. 3)

La Cronofarmacología es el estudio de las variaciones de acción de un medicamento en función del momento del ciclo biológico del individuo al que se administra. La principal aplicación es la cronoterapia. La cronoterapia tiene como finalidad determinar el momento óptimo de la administración de un medicamento. De esta manera se contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento, minimizar los efectos secundarios y mejorar la eficacia de los medicamentos<sup>4</sup>.

A continuación se detallan ejemplos del momento óptimo para la administración de algunos grupos farmacológicos según los hallazgos en estos campos:

- Hipocolesterolemiantes

La síntesis del colesterol sigue un ritmo circadiano. Esta síntesis es generalmente más alta durante la noche que durante el día. A veces varía según los individuos. Estudios con inhibidores de 3 Hidroxi- 3 Metil- Glutaril Coenzima A Reductasa (HMG-CoA) sugieren que la dosificación nocturna es más eficaz que la dosificación por la mañana.<sup>5</sup>

- Antiulcerosos

La úlcera péptica se exagera de noche, por lo que se recomienda la administración de los antagonistas de los receptores de Histamina H<sub>2</sub> por la noche y la administración de una dosis diaria de inhibidores de la bomba de protones en horas de la mañana.<sup>6</sup>

- Fármacos para el tratamiento del asma

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias asociada con obstrucción del flujo de aire. El asma bronquial es una enfermedad con un ritmo circadiano establecido. Los síntomas del asma empeoran durante la medianoche hasta la mañana<sup>7</sup>. Se aconseja que medicamentos como la Teofilina, agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos se administren por la tarde.

- Antihipertensivos

La presión arterial muestra una variabilidad circadiana durante las 24 horas del día, mediada principalmente por la sucesión de fases de vigilia-sueño. Típicamente presenta dos picos diurnos, uno a las 9 horas y otro a las 18 horas aproximadamente. Una administración matinal suele ser suficiente en pacientes con Hipertensión Arterial (HTA) primaria. Suele precisarse una dosis adicional por la tarde en la HTA secundaria.<sup>4</sup>

- Antineoplásicos

Para este grupo de fármacos lo más importante no es sólo conseguir una buena eficacia sino también la menor toxicidad posible<sup>4</sup>. Se ha demostrado que el 5-fluorouracilo se tolera mejor durante la fase de actividad y la doxorubicina es menos tóxica administrada por la mañana. El cisplatino se tolera mejor de las 16 h a las 20 h, lo que se correlaciona con una disminución de la toxicidad renal. La actividad de la enzima que degrada el fluorouracilo tiene su máxima actividad a medianoche, momento en el fármaco es menos tóxico.<sup>1,6</sup>

Fuentes:

1. Martínez-Carpio, P. A., Corominas, A. (2004). Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. *Medicina clínica*, 123(6), 230-235.
2. Cronofarmacología. Núria Casamitjana. Doctora en Farmacia. Centro de Información del Medicamento del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona.
3. Lin, S. Y., Kawashima, Y. (2012). Current status and approaches to developing press-coated chronodelivery drug systems. *Journal of ControlledRelease*, 157(3), 331-353.
4. Cronobiología y cronoterapia. M<sup>a</sup> Puy Pérez Montero. Centro de Información de Medicamentos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra.
5. Mandal, A. S., Biswas, N., Karim, K. M., Guha, A., Chatterjee, S., Behera, M., & Kuotsu, K. (2010). Drug delivery system based on chronobiology—A review. *Journal of Controlled Release*, 147(3), 314-325.
6. Ohdo, S. (2010). Chronotherapeutic strategy: rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Advanceddrugdeliveryreviews*, 62(9), 859-875.
7. Nainwal, N. (2012). Chronotherapeutics—Achronopharmaceutical approach to drugdelivery in

the treatment of asthma. *Journal of ControlledRelease*, 163(3), 353-360.

## **ANTICOAGULANTES ORALES TIPO APIXABAN, DABIGATRAN ETOXILADO Y RIVAROXABAN.**

Revisión de la información de seguridad de anticoagulantes orales tipo Apixaban, Dabigatran etoxilado y Rivaroxaban.

La Agencia Reguladora Sanitaria internacional: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó 11 de octubre del 2013, las recomendaciones y precauciones con respecto al riesgo de hemorragias asociadas al uso de productos Anticoagulantes Orales.

Adicionalmente, la agencia regulatoria sugirió consultar la ficha técnica de los productos, para obtener información sobre las contraindicaciones de los medicamentos y tener en cuenta la posología recomendada, advertencias y precauciones de empleo con el fin de minimizar el riesgo de hemorragias, seguimiento clínico con respecto a los signos y síntomas durante el tratamiento, especialmente en pacientes con mayor riesgo de sangrado.

También sugirió prestar atención a la función renal ya que este tipo de alteraciones pueden constituir una contraindicación para la utilización de estos medicamentos o requerir la reducción de su dosis.

Así mismo, se realizó una revisión de las alertas emitidas por las agencias sanitarias de referencia internacional como la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA), quienes han otorgado el registro sanitario para los productos Apixaban, Dabigatran Etoxilado y Rivaroxaban, en las cuales no se evidenciaron publicaciones respecto a la información de seguridad relacionada con estos productos.

En Colombia estos productos, cuentan actualmente con registro sanitario INVIMA vigente con indicaciones terapéuticas aprobadas para:

- Apixaban:
  - “Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
  - Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla”.
  
- Rivaroxaban
  - 'Prevención de la tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.
  - Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
  - Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes”.
  
- Dabigatran Etoxilado
  - “Prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.
  - Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular”.

Para el caso de Colombia, se han consolidado durante el periodo comprendido entre los

años 2002 y 2014, 42 reportes de presuntas reacciones adversas con el uso de Dabigatran Etoxilado, de las cuales 35 (83,33%) se relacionan con eventos serios, donde 22 (62,86%) de estas corresponden a eventos hemorrágicos, en los cuales el análisis de la causalidad se distribuyó de la siguiente manera: 18 casos posibles y 4 probables; con respecto a Rivaroxaban se encuentran 143 reportes de presuntas reacciones adversas reportadas de las cuales 113 (58,49%) corresponden a eventos serios, donde 33 (29,20%) se relacionan con el evento hemorrágico, en los cuales el análisis de causalidad se distribuyó en 23 casos posibles y 10 probables. Para el caso del principio activo Apixaban no se recibieron reportes de reacciones adversas en el periodo descrito.

Una vez analizada la información de seguridad proveniente de las agencias internacionales de referencia, revisada la literatura científica disponible y los reportes al programa Nacional de Farmacovigilancia en relación al uso de Anticoagulantes orales: Apixaban, Dabigatran Etoxilado y Rivaroxaban; el Grupo de Farmacovigilancia del INVIMA, sugiere las siguientes recomendaciones:

- La decisión de iniciar o no el tratamiento con estos productos se debe tomar de forma individualizada a partir de la evaluación del riesgo trombotico y hemorrágico en cada paciente, teniendo en cuenta las indicaciones aprobadas por la agencia reguladora nacional<sup>1</sup>.

- Dado que estos fármacos aun no cuentan con el antídoto específico que revierta su efecto<sup>2</sup>, se recomienda a los profesionales de la salud hacer evolución continua de los pacientes, para evaluar la adherencia al tratamiento según lo indicado, y evaluar signos o síntomas de alarma que indiquen que dicho paciente está en riesgo de presentar estas complicaciones<sup>3</sup>. Por ejemplo, aparición de sangrados,

requerimientos de intervenciones quirúrgicas, ajustes de dosis por variación en la función renal, interacciones farmacológicas u otra causa, cambio del tipo de anticoagulante entre otros<sup>4</sup>.

- No se recomienda el uso de estos medicamentos en pacientes con reemplazo valvular tipo mecánico<sup>3</sup> (Hechas de materiales artificiales, como metal, acero inoxidable, titanio o cerámica)

- No prescribir Apixaban, Dabigatran Etoxilado y Rivaroxaban concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y los AINE en uso crónico<sup>5</sup>.

- No deben utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad a los principios activos mencionados previamente o a sus componentes.

- Se recomienda a los profesionales de la salud informar a los pacientes<sup>6</sup>:

- Los anticoagulantes orales deben ser administrados siempre a la misma hora, con el fin de garantizar el efecto terapéutico deseado. (Ver artículo de Cronoterapia)

- En caso de problemas gastrointestinales (diarrea, vomito, dolor abdominal), consultar al médico.

- Nunca debe cambiar la dosis del medicamento sin consultar con su médico tratante.

- Están totalmente prohibida la aplicación de medicamentos vía intramuscular, ya que pueden provocar hematomas.

- No consumir ningún medicamento adicional, sin consultarlo con su médico tratante, debido al riesgo potencial de interacciones que pueden aumentar el riesgo de sangrado.

- En caso de que olvide tomar alguna de las dosis del día, no consumir dosis adicionales a la formulada, al día siguiente.

Fuente:

1. SIVICOS REGISTROS SANITARIOS.[http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
2. [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/015587/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C1017E/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2838&contentSetId=31&title=DABIGATRAN+ETEXILATE&servicesTitle=DABIGATRAN+ETEXILATE](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/015587/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C1017E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2838&contentSetId=31&title=DABIGATRAN+ETEXILATE&servicesTitle=DABIGATRAN+ETEXILATE)
3. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_FV\\_17-2012-dabigatran.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_17-2012-dabigatran.htm)
4. [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/ACOs\\_DHPCL\\_11sept2013.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/ACOs_DHPCL_11sept2013.pdf)
5. [http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2013/septiembre/docs/informe-mensual\\_septiembre-2013.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2013/septiembre/docs/informe-mensual_septiembre-2013.pdf)
6. [http://www.clinicasantamaria.cl/edu\\_paciente/anticoagulante.htm](http://www.clinicasantamaria.cl/edu_paciente/anticoagulante.htm)
7. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>