



PROSPERIDAD
PARA TODOS

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. 2 No. 10. Octubre-Diciembre de 2013. farmacovigilanciapr@invima.gov.co

EXPERIENCIAS INSTITUCIONALES EN RELACIÓN AL USO DE LA DAPIRONA

De acuerdo a los hallazgos encontrados tanto en los reportes de Reacciones adversas a medicamentos al INVIMA del periodo 2002 a 2013 como en los seguimientos a los programas de Farmacovigilancia de diferentes instituciones prestadoras de servicios de salud y Empresas Administradoras de Planes de Beneficios del país, el principio activo con mayor número de reportes, corresponde a la dipirona. Adicionalmente se presentan en el país, diferentes revisiones de este tema, generando la necesidad de abrir un espacio que permitirá discutir y compartir las experiencias que se han desarrollado, en relación al uso de este principio activo dentro sus instituciones. Esperamos su participación activa, teniendo en cuenta que como integrantes de la Red Nacional de Farmacovigilancia, debemos aportar a la consecución de sus objetivos; uno de los cuales conlleva a establecer mecanismos para promover la construcción de una cultura del uso adecuado y seguro de los medicamentos.

Espera información al respecto en las próximas semanas.

EN ESTA
EDICIÓN

3

Consideraciones
Especiales para la
Farmacovigilancia
en pediatría

5

Estudio de caso:
Reacción adversa
a medicamento
asociado a
cambio de forma
de liberación del
fármaco

INFORMACIÓN DE INTERÉS

La Dirección de Medicamentos y Productos de Biológicos de INVIMA, a través del Área de Farmacovigilancia del Grupo de Programas Especiales, publica a través del portal web institucional, información sobre seguridad de medicamentos dirigida a [Profesionales de la Salud](#) y a [Pacientes y Cuidadores](#), incluidas alertas internacionales (**Publicaciones recientes: Cimetidina; Nitroglicerina en dextrosa 5% inyectable; Anticonceptivos hormonales combinados; Capecitabina**).

Así mismo, se recuerda que en el siguiente link puede ser consultado el consolidado de alertas publicadas desde el año 2007:

http://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=752&Itemid=333



**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 Estupiñan

**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
Tel. (571) 2948700 Ext. 3916-3917

farmacovigilanciaprm@invima.gov.co
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](#)

CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA LA FARMACOVIGILANCIA EN PEDIATRIA

Laura Alejandra García Lesmes
QF MSc –c-

Laura Maria Puerto Valencia
QF MSc –c-

Universidad Nacional De Colombia
Facultad de Ciencias
Departamento de Farmacia

La importancia de la Farmacovigilancia reside en el hecho de que el perfil de seguridad completo de un medicamento solo se puede conocer tras su comercialización (Parlamento Europeo & Consejo de la Unión Europea, 2012), esto explicado en gran parte por las limitaciones de datos de seguridad inherentes de los ensayos clínicos. Habitualmente se contempla la Farmacovigilancia de manera general, sin tener en cuenta poblaciones especiales como la de pediatría, sin embargo este es un grupo particular que exige una farmacovigilancia exclusiva mayor.

La necesidad de una vigilancia especial a los medicamentos utilizados en la población pediátrica se debe a 3 factores. Primero, existen mayores limitaciones en los ensayos clínicos pediátricos. Segundo, en esta población se presentan reacciones adversas a medicamentos (RAM) particulares y por último se ha evidenciado una menor captura de reportes voluntarios. (European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use, 2007).

Las prioridades de investigación se encuentran enfocadas principalmente en adultos, por lo que los ensayos clínicos en la población pediátrica son muy escasos. Adicionalmente la población de niños elegibles para entrar a los ensayos usualmente es pequeña debido a la baja prevalencia de muchas enfermedades en niños. (Caldwell, Murphy, Butow, & Craig, 2004) Esto genera que en ensayos clínicos pediátricos se dificulte aún más la observación de RAM, donde al mismo tiempo, un número insuficiente de datos disponibles puede fomentar un mayor uso de medicamentos en condiciones "Off-label" "el cual se considera como un uso clínico que no se realiza de acuerdo con el etiquetado aprobado por la agencia regulatoria, (Robert J. Meyer, 2006) y un uso "Unlicensed" "el cual es un medicamento que no tiene autorización de uso en el país correspondiente (National Health Service Fife, 2013). Estos usos en general están asociados con una mayor incidencia de RAM. (Hsien et al., 2008).

En pediatría se identifican RAM particulares distintas a las presentadas en adultos, por las diferencias cualitativas y cuantitativas en las enfermedades, farmacocinética, farmacodinamia y metabolismo de fármacos, donde la edad y estado de crecimiento afectan estos parámetros. Esto genera al mismo tiempo diferencias dentro los rangos de edad de la población pediátrica. Adicionalmente otros factores como falta de formulaciones especiales para niños, susceptibilidad a excipientes especiales y un tratamiento de enfermedades crónicas más prolongado, cambian los perfiles de las RAM presentadas. (European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use, 2007)

Por último se puede evidenciar una menor captura de reportes espontáneos debido a que muchas veces los niños no están en capacidad o tienen dificultad en expresar problemas que

puedan estar ocurriendo. También se debe considerar que los reportes espontáneos por parte de los profesionales de la salud están disminuidos debido al temor de las responsabilidades legales que conlleva prescribir medicamentos en usos "off-label" ó "Unlicensed". (European Medicines Agency &Committe for Medicinal Products for Human Use, 2007)

Varias acciones se pueden llevar a cabo con el fin de ampliar la Farmacovigilancia y disminuir los riesgos en esta población. Muchas de las RAM presentadas en pediatría corresponden a errores de medicación; por lo tanto se pueden plantear algunas alternativas en torno a esto, como una mayor capacitación y concientización al profesional de salud acerca de la dosificación en pacientes pediátricos, debido a las ya mencionadas diferencias en farmacocinética, farmacodinamia, procesos de desarrollo y crecimiento que tienen los niños.

Adicionalmente se recomienda la implementación de programas de farmacovigilancia activa en unidades pediátricas puede ser mucha utilidad. (European Medicines Agency &Committe for Medicinal Products for Human Use, 2007)

Adicionalmente como una alternativa innovadora y útil, se puede plantear el uso de la farmacogenética, área que estudia las variantes genéticas que influyen la respuesta del medicamento, con el fin de poder realizar una caracterización genética molecular y alcanzar una terapia personalizada. (Arrieta et al; 2012) Por ejemplo, se ha demostrado que variantes en los genes *TPMT* y *COMT*, están asociados con la pérdida de audición en niños tratados con cisplatino; cerca del 90% con alguna de estas variantes han desarrollado pérdida de audición de moderada a severa. Por lo tanto si previo al inicio de la terapia se realiza un estudio genético del paciente, se

puede establecer la presencia de alguna de estas variantes y poder evitar así esta RAM. Los estudios de farmacogenética en pediatría pueden generar información acerca de la influencia de la genética en la respuesta del medicamento, estableciendo la población de mayor riesgo frente a una RAM. (Shaw et al; 2011)

REFERENCIAS

- Arrieta, E., Alvarado, P., Baudrit, O., Salazar, L. (2012) Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica. *Acta médica Costarricense*, 54(4).207-216.
- Caldwell, P. H., Murphy, S. B., Butow, P. N., & Craig, J. C. (2004). Clinical trials in children. *The Lancet*, 364(9436), 803-811.
- European Medicines Agency, &Committe for Medicinal Products for Human Use. (2007, enero 26). Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf
- Fletscher PM. (2012). Uso de Psicofarmacos fuera de las indicaciones aprobadas en una entidad promotora de salud de Bogotá. Universidad Nacional de Colombia. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/7102/1/192280.2012.pdf>
- Hsien, L., Breddemann, A., Frobel, A.-K., Heusch, A., Schmidt, K., &Läer, S. (2008). Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *PharmacyWorld&Science*, 30(5), 497-502.
- Ministerio de la Protección Social, & Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (2006). *Acta 38 de 2006* (Acta) (p. 3). Colombia: INVIMA. Disponible en: http://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/acta2006/Acta_38_2006.pdf

- National Health Service Fife. (2013, junio). Policy for the use of Unlicensed Medicines and the «Off-label» use of Medicines. NHS Fife United Kingdom. Disponible en: <http://www.fifeadtc.scot.nhs.uk/Unlicensed/Policy%20on%20Unlicensed%20medicines.pdf>
- Parlamento Europeo, & Consejo de la Union Europea. Reglamento 1235 de 2010. Modifica en lo que respecta a la farmacovigilancia el Reglamento 726 de 2004. , Pub. L. No. 1235 de 2010 (2012). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_es.pdf
- Robert J.Meyer. (2006). Off-label Prescribing: An FDA Official's Perspective. *California Thoracic Society*, p. 1. California.

///EXPERIENCIAS REGIONALES ///

ESTUDIO DE CASO: REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO ASOCIADO A CAMBIO DE FORMA DE LIBERACIÓN DEL FÁRMACO

Marilyn Betancourt Fernández

Química Farmacéutica,
Programa de Medicamentos,
Dirección Operativa de Salud Pública,
Departamento Administrativo Distrital de Salud
–DADIS. Cartagena de Indias Distrito Turístico
y Cultural (D.T y C)

Maricruz Durán

Maria del Rosario Osorio

Servicio de Información de Medicamentos y
Tóxicos de la Universidad de Cartagena
Facultad de Ciencias Farmacéuticas

Introducción

La respuesta a los medicamentos antihipertensivos está determinada por la farmacocinética del principio activo y la relación

entre la concentración y el efecto. Se conoce que algunos de estos medicamentos requieren de una liberación controlada para garantizar un efecto terapéutico adecuado y disminuir la ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos.

Objetivo

Describir la presentación clínica y evolución de una reacción adversa a medicamentos asociada al cambio de forma farmacéutica de una de liberación osmótica por una de liberación retardada.

Metodología

Estudio de un caso clínico de un evento adverso a medicamento notificado al Nodo Territorial de Farmacovigilancia del Distrito de Cartagena, se realizó revisión retrospectiva de la historia clínica de un paciente teniendo en cuenta el tiempo de tratamiento con las formas farmacéuticas involucradas y la revisión bibliográfica de los perfiles farmacocinéticos de cada una de las formulaciones de Nifedipino.

Se utilizó el algoritmo de Naranjo para evaluar causalidad y los criterios de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas para severidad y mecanismo de producción.

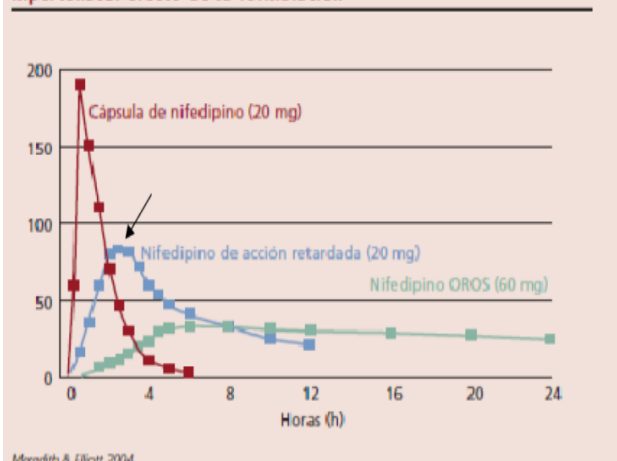
Resultados

Hombre de 77 años, con diagnóstico de hipertensión y diabetes mellitus, patologías que padece desde hace más de diez años. Recibe tratamiento hace meses con Nifedipino de liberación osmótica 30mg, presentado adecuado control de sus cifras tensionales. Se realiza cambio de forma farmacéutica a NifedipinoRetard de 30mg por el Comité Técnico Científico de la aseguradora a la cual está afiliado, presentando mareos, desvanecimiento y taquicardia. El paciente recibió este medicamento durante tres días consecutivos presentando en cada caso la misma sintomatología, por lo cual consulta a un

servicio de atención prioritaria y el médico tratante decide suspender el medicamento.

Las formas farmacéuticas de liberación inmediata de Nifedipino se han asociado a grandes variaciones en la presión arterial, taquicardia refleja, incremento en la mortalidad e infarto agudo del miocardio, por lo que existen formulaciones de Nifedipino cuyo fin es controlar la liberación del mismo: la forma de liberación retardada (Retard) y el Sistema Oral de Liberación Osmótica (OROS). La forma farmacéutica de liberación retardada reduce un poco la concentración plasmática máxima ($C_{p\max}$), pero produce un pico de concentración plasmática (C_p) responsable de los efectos adversos como taquicardia refleja, grandes variaciones en la presión arterial. La forma OROS provee un régimen de dosificación única diaria con una liberación continua y lenta del fármaco, dando por resultado un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo.

Figura 1: Perfiles de concentración-tiempo del nifedipino en hipertensos: efecto de la formulación



Para el caso clínico en estudio, el paciente presentó un efecto rebote al variar la forma farmacéutica y por consiguiente la dosificación del fármaco, observándose las manifestaciones clínicas de variación de presión acompañada de taquicardia. Se trata de una reacción de adversa a medicamento Tipo E, de causalidad definida, evitable y leve.

Conclusiones

El análisis evidencia que no se pueden esperar los mismos resultados terapéuticos con diferentes formas de liberación de Nifedipino, una rápida variación en la concentración puede ocasionar aumento en la frecuencia cardíaca, en tanto que la liberación predecible y controlada da por resultado un perfil uniforme de C_p /tiempo, generando no sólo el efecto terapéutico deseado, sino evitando aumento brusco en la frecuencia cardíaca. Durante el uso continuo de Nifedipino puede presentarse un efecto rebote, al suspender o disminuir las dosis del fármaco, observándose manifestaciones clínicas como hipertensión/hipotensión acompañado de taquicardia, esto explica porqué un cambio inesperado en la forma farmacéutica puede generar los efectos secundarios anteriormente mencionados en forma severa, demostrando que es inadecuado el cambio brusco de forma farmacéutica (OROS a Retard), dosis o fármaco en los pacientes que vienen recibiendo tratamiento crónico con antihipertensivos como el Nifedipino, sin el correcto ajuste de las dosificaciones durante dicho cambio.

Agradecimientos

A Dios Todopoderoso y aquellas personas que incondicionalmente hicieron posible este estudio.

Bibliografía:

- Pharmacist's Drug Handbook, American Society of Health-System Pharmacists, 1era Edición (2001).
- MicromedexDrugs Point.
- Meredith P. Nifedipino administrado mediante un sistema oral de liberación osmótica. European Cardiovascular Disease. Glasgow 2007
- Swanson DR, Barclay BL, Wong PS, Theeuwes F, Nifedipine gastrointestinal therapeutic system. Am J Med, 1987;83 (6B): 3-9.
- www.bayerresources.com.au consultado el 11 de noviembre de 2013