

SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA N°02-2021

**“Farmacovigilancia intensiva al producto farmacéutico
Milrinona en población pediátrica”**

**DIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, FARMACOVIGILANCIA Y
TECNOVIGILANCIA (DGPCFYT)**

**CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y
TECNOVIGILANCIA (CRI-ESSALUD)**

Julio, 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo
Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano
Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI



Cristian Díaz Vélez
Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Ricardo Peña Sánchez
Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Apolaya Segura
Gerente de la Dirección de Investigación en Salud



Héctor Miguel Garavito Farro
Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta
Directora de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

AUTORES

- Gorky Mori Pinedo, Presidente del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del INCOR
- Liseth Arias Carhuas, Miembro del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del INCOR
- Maria Lyton Falen, Miembro del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del INCOR
- Guliana Malasquéz Rodríguez, Miembro del Comité de farmacovigilancia y Tecnovigilancia del INCOR
- Sergio Tupayachi Venero, Miembro del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del INCOR
- Elizabeth Gonzales Cárdenas, Miembro del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del INCOR
- Liliana Amalia Ávila Paredes, Miembro del Comité de Farmaovigilancia y Teconovigilancia del INCOR

REVISORES

- Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta, Responsable CRI-ESSALUD, IETSI-EsSalud.
- Paola Fernández Rojas, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo de registro, análisis y redacción manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA AL PRODUCTO FARMACEUTICO MILRINONA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia es la actividad asistencial relacionada a la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como falta de efectividad, el uso off label, entre otros.

Según Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01, se debe realizar farmacovigilancia intensiva a los productos farmacéuticos que: sean solicitados según el petitorio farmacológico de EsSalud, como requisito del dictamen de aprobación fuera del petitorio, por problemas de seguridad detectados mediante farmacovigilancia espontánea o se disponga de insuficiente información sobre su perfil de seguridad (1).



El presente protocolo tiene como objetivo implementar farmacovigilancia intensiva a Milrinona. Producto farmacéutico que actualmente no se encuentra en el petitorio de EsSalud del Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), considerando también su alto costo y su uso en poblaciones pediátricas; pues viene siendo empleado en el servicio de cuidados intensivos de pediatría desde febrero del 2020, mediante una solicitud de autorización y uso por paciente, previa autorización de la dirección y comité farmacoterapéutico de INCOR.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

La Milrinona es un inotrópico positivo y vasodilatador directo, inhibidor de la fosfodiesterasa 3, indicado para el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda (2).



Hasta el momento, pocos estudios han investigado suficientemente el uso de milrinona a largo plazo, McMahon y col. demostraron que el apoyo a largo plazo con milrinona era seguro y eficaz en lactantes con miocardiopatía que esperaban un trasplante de corazón (3). La terapia inotrópica parenteral continua para pacientes ambulatorios, incluida la milrinona, también se ha utilizado en niños dependientes de inotrópicos con insuficiencia cardíaca avanzada (4). En estos estudios la incidencia de complicaciones fue lo suficientemente baja como para indicar el potencial seguro y eficaz del uso de milrinona en bebés y niños con enfermedades cardíacas.

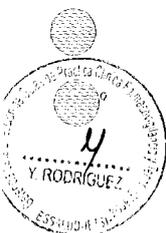
Lewis y col. realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la seguridad a largo plazo y los patrones de uso de milrinona en bebés y niños con enfermedades cardíacas. Para ello se revisó retrospectivamente los registros médicos, desde enero del 2005 hasta diciembre del 2012, de pacientes menores de trece (13) años de edad que recibieron milrinona durante un tiempo mayor o igual a tres (03) días. De 729 pacientes se reportaron como principales resultados de seguridad: hipotensión (0.5%), dolor torácico (0.1%), dolor de cabeza (0.4%), arritmias (10.3 %), hipopotasemia (16.2%) y trombocitopenia (1.6%). La hipotensión y la arritmia, requirieron de la reducción o interrupción de la infusión de milrinona como parte de las acciones tomadas para la recuperación de los eventos adversos (5).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en la ficha técnica de Corotrope 1 mg/ml describe entre sus reacciones adversas más frecuentes: taquicardia ventricular, arritmias supraventriculares, hipotensión, cefaleas; y como poco frecuentes y de frecuencia no conocidas a: la torsada de pointes, angina, dolor torácico, trombocitopenia, reacciones en el lugar de administración, alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas e hipopotasemia (2).

En la tabla 1, se resume la información de seguridad de Milrinona según Micromedex.

Tabla 1. Información de seguridad de Milrinona (6):

Reacciones adversas comunes	
Trastornos neurológicos:	Taquiarritmia (dolor de cabeza 2,9%)
Reacciones adversas Serias	
Trastornos cardiovasculares:	Angina de pecho (1.2 %), hipotensión (2,9%), taquicardia supraventricular (3,8%), torsades de pointes (raro), arritmia ventricular (12,1%).
Trastornos endocrino metabólicos:	Hipopotasemia (0,6%)
Trastornos hematológicos	Trombocitopenia (0,4%)
Trastornos hepáticos	Pruebas de función hepática anormales
Trastornos inmunológicos	Anafilaxia
Trastornos Neurológicos	Dolor de cabeza (2.9 %)
Trastornos respiratorios	broncoespasmo



PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA AL PRODUCTO
FARMACEUTICO MILRINONA

1. FINALIDAD

Garantizar la seguridad de los asegurados de EsSalud ante la administración de Milrinona

2. OBJETIVO

Objetivo general:

Vigilar la seguridad de la administración del uso de Milrinona en pacientes pediátricos, mediante farmacovigilancia intensiva.

Objetivos específicos:

- Identificar sospechas de reacción de adversa en pacientes pediátricos asegurados de EsSalud, expuestos a milrinona.
- Caracterizar y evaluar casos sospechas de reacción adversa y establecer patrones de presentación según asegurados expuestos.
- Evaluar el riesgo-beneficio de la administración de Milrinona.

3. METODOLOGÍA y ACTIVIDADES

3.1 Población Objetivo

El grupo sobre el que realizará la farmacovigilancia está constituido por todos los pacientes pediátricos asegurados a EsSalud, a quienes se les administre milrinona a dosis estándar como tratamiento.

3.2 Metodología de Seguimiento

a) Seguimiento a Pacientes

- Deberá ser realizado por los médicos prescriptores del producto en coordinación con el Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CFVyTV) del Centro Asistencial correspondiente. Los integrantes de los CFVyTV son responsables de capacitar a los médicos prescriptores sobre cómo recoger la información.
- Se seguirá a todos los pacientes pediátricos expuestos al producto (iniciadores y prevalentes)
- Los datos de seguimiento por paciente serán consignados en la "Ficha de seguimiento para Milrinona"
- El seguimiento iniciará en el momento de la administración de milrinona hasta un día posterior a la última dosis del producto.



- En caso se identifique alguna sospecha de reacción adversa grave (SRAM), el seguimiento se prolongará hasta que se tenga información del desenlace de la misma.
- El profesional responsable del seguimiento, consolidará la información de las fichas en una base de datos en Excel que será proporcionada al IETSI.

b) Notificación de las sospechas de reacciones de reacciones adversas al medicamento (SRAM).

- De identificarse alguna SRAM se procede a llenar el Anexo N°4 "Formato de reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos y otros productos farmacéuticos".
- Los formatos de notificación deben entregarse al comité de farmacovigilancia y tecnovigilancia del INCOR, respetando los tiempos establecidos según la directiva.
- Tener en cuenta que un SRAM es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece posterior a la administración de un medicamento, siendo su clasificación:
 - ✓ SRAM leve: reacción asintomática o con sintomatología que no interrumpe la actividad diaria del paciente. No requiere tratamiento.
 - ✓ SRAM moderada: reacción adversa que interfiere de manera moderada con la actividad diaria del paciente, requiere tratamiento farmacológico si está disponible.
 - ✓ SRAM grave: reacción que incapacite al paciente en realizar sus actividades diarias, pone en riesgo la vida del paciente, requerir hospitalización o la prolongue, cause invalidez o secuelas permanentes, o cause la muerte del paciente.

c) Evaluación y validación de los reportes de sospechas de reacción adversas.

- El comité de farmacovigilancia de INCOR al recibir la notificación, realiza la evaluación de causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado. Verifica la historia clínica del paciente y de ser necesario, realiza la gestión del riesgo clínico en coordinación con el médico prescriptor del producto Milrinona.
- En caso se produzca una SRAM grave, deberá de realizar las acciones establecidas según la directiva que regula el sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud.
- Posteriormente el CFV, envía las notificaciones evaluadas a través de la dirección de gestión clínica y calidad de INCOR, al IETSI.

d) Registro y análisis de la información:

- Cada reporte de SRAM será registrado en la base de datos de Farmacovigilancia intensiva del CFVTV correspondiente.



- En caso de identificar información faltante en las notificaciones de SRAM, se revisará las historias clínicas electrónicas (ESSI) o se contactará a los médicos tratantes.
- Finalmente, se realiza un análisis descriptivo a partir de la base de datos y se elabora el informe de Farmacovigilancia Intensiva correspondiente.
- El informe debe ser enviado al CRI-EsSalud del IETSI cada tres meses.



4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud. N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01.
2. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Corotrope 1mg/ml solución inyectable. 2016.
3. McMahon CJ, Murchan H, Prendiville T, Burch M. Long-term support with milrinone prior to cardiac transplantation in a neonate with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2007; 28:317-18.
4. Price JF, Towbin JA, Dreyer WJ, et al. Outpatient continuous parenteral inotropic therapy as bridge to transplantation in children with advanced heart failure. *J Card Fail.* 2006; 12:139 - 43.
5. Lee, J, Kim, G. B, Kwon, H. W, Kwon, B. S, Bae. Safety and efficacy of the off-label use of milrinone in pediatric patients with heart diseases. *Korean circulation journal.* 2014; 44(5):320 - 27.
6. Micromedex. Milrinona. IBM. Consultado el 08 de mayo del 20201. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/ev idencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>



FICHA DE SEGUIMIENTO INTENSIVO PARA USO DE MILRINONA

Fecha:		Medico registrador:		Centro asistencial:	
--------	--	---------------------	--	---------------------	--

DATOS DEL PACIENTE

1.- Nombre del paciente (iniciales)		3. Número de cama		5. Edad		7. Talla	
2. Historia clínica/ DNI		4. Sexo		6. Peso		8. Superficie corporal	
9. Nivel de electrolitos previos al uso de Milrinona:							

ANTECEDENTES DEL PACIENTE.

1. Co-morbididades de los padres	
2. Co-morbididades del paciente	

Si el paciente tiene insuficiencia renal indicar los niveles de creatinina:

3. Historia de alergias o reacciones a medicamentos	SI	NO	Medicamentos:
4. Alergia a alimentos, animales, otros:	SI	NO	Especificar:

MEDICACION CONCOMITANTE DURANTE EL USO DE MILRINONA

Medicamento	Dosis	Frecuencia	Fecha de inicio	Fecha final	Indicación

DE LA PRESCRIPCION DEL MEDICAMENTO

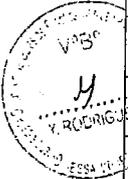
Diagnóstico para el que se prescribe:

Administración previa	SI	NO	Nº de administración	
Fecha de infusión		Dosis		Cantidad administrada
Frecuencia		Velocidad de infusión		Tiempo de infusión
Laboratorio o fabricante		Nombre de marca		Nº lote

DESCRIPCIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MILRINONA

Sospechas de Reacciones adversas durante y post la infusión

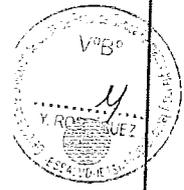
SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DURANTE Y POST LA INFUSIÓN			SÍ	NO
SRAM	Fecha de inicio/ Hora	Fecha final / Hora	Acción tomada: Ninguna, suspensión del medicamento, administración de otro medicamento, etc.	Desenlace: Recuperado, recuperado con secuelas, no recuperado, Recuperándose, Desconocido, Mortal.



ANEXO Nº 04
FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

CONFIDENCIAL

A. DATOS DEL PACIENTE										
Nombres o iniciales(*):				Historia Clínica:			Edad (*):			
Sexo (*) = F = M		Peso(Kg):		DNI o Autogenerado:			Teléfono:			
Centro Asistencial(*):				Servicio:			Cama:			
Diagnóstico Principal o CIE10:										
B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS										
Describir la reacción adversa (*)					Fecha de inicio de RAM (*): ____/____/____					
					Fecha final de RAM: ____/____/____					
					Farmacovigilancia intensiva: = SI = NO					
					Gravedad de la RAM (Marcar con X)					
					= Leve = Moderada = Grave					
					Evolución de RAM (Marcar con X)					
					= Reaparición por re-exposición					
					= Recuperado					
					= Aún no se recupera					
					= Produjo discapacidad/incapacidad					
					= Produjo o prolongó su hospitalización					
					= Puso en grave riesgo la vida del paciente					
					= Muerte. Fecha: ____/____/____					
					= Produjo anomalía congénita					
					= Desconocido					
					= Otro: _____					
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio posiblemente asociados a la RAM (incluír fechas pre-RAM y post-RAM)										
Observaciones adicionales relevantes de la historia clínica										
ANTECEDENTES:										
= Insuficiencia Renal		= Insuficiencia Hepática		= Embarazo		Alergia a: _____				
HÁBITOS NOCIVOS: = Alcohol = Tabaco Otro: _____										
C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) SOSPECHOSO(S) (No olvidar. Para productos biológicos debe registrarse el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote)										
Nombre comercial y genérico*	Laboratorio	Lote	Dosis/ Frec.*	Vía de Adm.	Fecha inicio*	Fecha final (suspensión)*	Fecha reexposición*	Indicación terapéutica o CIE 10		
Suspensión (Marcar con X)		Si	No	No aplica	Re exposición (Marcar con X)			Si	No	No aplica
1) ¿Desapareció la RAM al suspender el producto farmacéutico sospechoso?					1) ¿Apareció la RAM al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?					
2) ¿Desapareció la RAM al disminuir la dosis?					2) ¿El paciente ha presentado anteriormente la RAM al medicamento u otro producto farmacéutico?					
El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa = Si = No Especifique: _____										
D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ÚLTIMOS MESES (Incluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)										
Nombre comercial y genérico	Dosis/ frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción					
E. DATOS DEL NOTIFICADOR										
Nombres y apellidos(*):										
Teléfono o Correo electrónico(*):										
Profesión(*):					Fecha de notificación:					
Los campos (*) son obligatorios					N° Notificación:					



"Notificar es Prevenir"

Correo electrónico: farmacovigilancia@cesafud.uchile.cl
 Teléfono 265-6000, anexo 1953