

Bogotá D.C., noviembre de 2025

GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Informe de la evaluación de la potencial señal en seguridad relacionada con bupivacaina y reacciones adversas neurológicas

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	2
1. FUENTES DE LA POTENCIAL SEÑAL	3
1.1 FUENTE (REPORTE DE EVENTOS POR ENTE TERRITORIAL)	3
2. MEDICAMENTOS Y/O PRODUCTOS BIOLÓGICOS RELACIONADOS	3
3. DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN	3
3.1 Reportes.....	3
4. REFERENCIACIÓN INTERNACIONAL	5
4.1 Revisión de la literatura	6
5. ANÁLISIS	7
6. RECOMENDACIONES	8
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS CONSULTADAS:	8

INTRODUCCIÓN

Una señal es esencialmente una hipótesis de riesgo con un medicamento con datos y argumentos que lo respaldan, derivado de datos de una o más de muchas fuentes posibles. La evidencia en una señal no es concluyente (es, en el sentido técnico, incierta), y es solo una indicación temprana (preliminar), ya que puede cambiar sustancialmente con el tiempo a medida que se acumulan más datos.

En ocasiones, una señal puede proporcionar información adicional o nueva sobre los efectos adversos o beneficiosos de una intervención, o información sobre una asociación ya conocida de un medicamento con un efecto adverso del fármaco, por ejemplo, sobre el rango de gravedad del efecto o su resultado. Postulando un mecanismo, indicando un grupo en riesgo, sugiriendo un rango de dosis que podría ser más riesgoso/peligroso, un efecto de grupo farmacéutico o la falta de efecto de un medicamento en particular.

(Uppsala Monitoring Centre).

1. FUENTES DE LA POTENCIAL SEÑAL

1.1 FUENTE (REPORTE DE EVENTOS POR ENTE TERRITORIAL)

En el mes de octubre de 2025 la Subred centro oriente, perteneciente a la Secretaría de Salud de Bogotá, remite al INVIMA una serie de casos relacionados con la administración epidural de bupivacaina. Se atribuye especialmente al lote 20B25001 del medicamento importado por Reprefarco S.A.S. y que se comercializa en el país como Medicamento Vital No Disponible.

2. MEDICAMENTOS Y/O PRODUCTOS BIOLÓGICOS RELACIONADOS

Bupivacaina

La bupivacaina es un anestésico local de tipo amida que se administra en anestesia intratecal, presenta un inicio de acción inmediato y duración de acción de media a larga. La duración depende de la dosis. Su mecanismo de acción se da mediante un bloqueo reversible de la propagación del impulso, impidiendo la entrada de los iones de sodio a través de la membrana nerviosa.

Su difusión inicial en el espacio intratecal se ve afectada por la gravedad. Debido a una baja dosis, la distribución intratecal da lugar a una concentración relativamente baja y la duración de la anestesia local tiende a ser relativamente corta. Las soluciones sin glucosa producen un nivel de bloqueo menor predecible, pero de una duración mayor.

Indicaciones terapéuticas

La bupivacaina tiene indicaciones aprobadas como anestésico local con uso por vía infiltrativa (epidural y/o raquídea, o no especificada).

Registros Sanitarios: Con corte a octubre de 2025 se cuenta con un total de 8 registros sanitarios vigentes de medicamentos que contienen este principio activo. No obstante, este fármaco ha estado en monitoreo por desabastecimiento y de acuerdo con el último reporte de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, laboratorios Biosano contaba con disponibilidad de productos para la línea institucional.

3. DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN

3.1 Reportes

Se recibieron 4 reportes de eventos adversos con presunta asociación a bupivacaina con glucosa del lote 20B25001, importado por Reprefarco S.A.S. Las variables demográficas relacionadas con cada caso se citan en la tabla 1. Todas las pacientes sufrieron eventos adversos serios por prolongación de hospitalización; dos casos tuvieron amenaza de vida y un caso tuvo discapacidad permanente con alta sospecha de desenlace fatal.

ID CASO	INICIALES	EDAD AL MOMENTO DEL EVENTO	PAÍS DE NACIMIENTO	DATOS CLÍNICOS DE RELEVANCIA
CO-INVIMA-300642559	YNBO	21 años	Venezuela	G3P2V2, 38,3 semanas de gestación. Alto riesgo obstétrico - ausencia de control prenatal
CO-INVIMA-300643825	YKAE	24 años	Venezuela	G3P2V2, 40 semanas de gestación. Alto riesgo obstétrico, bajo peso materno--deficiente control prenatal. Trastorno hipertensivo – HTA gestacional
CO-INVIMA-300643907	KMM	29 años	Venezuela	G2P1V1. 37,6 semanas de gestación. Alto riesgo obstétrico
CO-INVIMA-300643909	MANP	26 años	Colombiana	G2P1V1. 36,6 semanas de gestación. Alto riesgo obstétrico, bajo peso materno

Tabla 1: Descripción de las pacientes involucradas en sospecha de RAM asociadas a bupivacaina.

A continuación, se reseñan los datos de cada uno de los casos reportados:

CO-INVIMA-300642559: Paciente en posparto 1/Nov/2025 23:00 horas, sin complicaciones, llevada a pomeroy el 2/Nov/2025 sobre las 9:00 horas. Se aplicó anestesia raquídea con bupivacaina 13 mg y analgesia con dipirona 2 g dosis única. Observación postquirúrgica adecuada. Sobre las 14:15 paciente presenta 5episodios eméticos de contenido alimentario y biliar, con hemiparesia derecha, hiperreflexia, con disminución de la fuerza y mutismo, con posterior progresión del deterioro neurológico y convulsión tónico-clónica generalizada. A las 16:40 h se documentó deterioro neurológico severo sin recuperación del estado de conciencia; se realizó TAC cerebral que evidenció edema cerebral hemisférico izquierdo, considerándose diagnóstico de eclampsia severa con edema cerebral difuso. A las 22:15 h se reportó sospecha de muerte encefálica, a confirmarse por ayuda diagnóstica

CO-INVIMA-300643825: El 03/11/2025 a la 01:05 a.m. se atendió parto vaginal sin complicaciones. Posteriormente, se realizó procedimiento de esterilización quirúrgica (pomeroy) sobre las 12:20 horas, bajo anestesia regional con bupivacaina clorhidrato 0.5% en dextrosa 80 mg/mL y citrato de fentanilo.

Durante la recuperación inmediata la paciente presentó evolución favorable, con adecuada movilidad y signos vitales estables. A las 18:50 horas presentó episodios eméticos, somnolencia marcada y alteración del estado de conciencia (Glasgow 10), rigidez nuchal e hiperreflexia bicipital y rotuliana. Se activaron los códigos de emergencia obstétrica y evento cerebrovascular (ECV) con traslado a IPS de alta complejidad. Se realiza

Punción lumbar con pleocitosis Film array negativo 4/11/2025 pendiente cultivos sugestiva proceso inflamatorio meníngeo por lo que inician terapia antibiótica empírica, pero con pocas probabilidades de proceso bacteriano por cultivos negativos al momento. Está pendiente a la fecha completar el tiempo de incubación para definir conducta sobre terapia antimicrobiana.

CO-INVIMA-300643907: el 02/11/2025 es hospitalizada para finalización de embarazo por restricción de crecimiento intrauterino. Se atiende parto vaginal eutócico sin complicaciones y, posteriormente, se realiza procedimiento de esterilización quirúrgica tipo Pomeroy (3/nov/2025, 09:05 h) bajo anestesia raquídea con Bupivacaina 0.5% en dextrosa 80 mg/mL. Durante el posoperatorio inmediato (registro de HC a las 15:50 h, notas de enfermería son confusas en las fechas) la paciente presenta cefalea intensa tipo opresiva en región biparietal y cervical, sin alteraciones neurológicas ni hemodinámicas. Se maneja de forma conservadora con analgesia, hidratación y reposo, mostrando mejoría parcial; por lo cual se da egreso el 03/11/2025. El 04/11/2025, la paciente reingresa por persistencia y aumento de la cefalea asociada a malestar general. Se realiza TAC de cráneo simple, que evidencia imágenes hipodensas en mesencéfalo posiblemente asociadas a áreas isquémicas, y se indica vigilancia neurológica en unidad de cuidado intermedio. Se mantiene Glasgow 15/15, sin déficit motor, sensitivo ni signos meníngeos. Se descarta neuroinfección y no hay evidencia de hipertensión posparto. El 05/11/2025, continúa con cefalea moderada sin otros síntomas neurológicos, por lo cual se ajusta manejo farmacológico con acetaminofén, dipirona y cafeína/ergotamina y se mantiene en observación y evoluciona favorablemente.

CO-INVIMA-300643909: Paciente femenina de 26 años, con antecedente de parto vaginal el 23/10/2025 y procedimiento quirúrgico de ligadura tubárica (Pomeroy) el 25/10/2025 bajo anestesia raquídea con bupivacaina 0.5 % en dextrosa 80 mg/mL. La paciente egresa en condiciones estables tras el procedimiento. El 03/11/2025, consulta nuevamente al servicio de urgencias de ginecología por cefalea intensa persistente, de localización occipital y frontal, que no cede con analgesia convencional (dipirona y acetaminofén). Durante la valoración se encuentra hemodinámicamente estable, consciente y orientada, sin signos neurológicos focales. Se solicita TAC de cráneo, sin hallazgos patológicos, y se realiza interconsulta con neurología que diagnostica cefalea pospunción dural secundaria a anestesia espinal.

4. REFERENCIACIÓN INTERNACIONAL

A nivel global en la herramienta VigiLyze se reportan 398 casos de eventos adversos asociados a bupivacaina en Colombia. Los eventos adversos más reportados se relacionan en la figura 1. Se destaca la presencia de cefalea (10 casos) y crisis comicial (9 casos) dentro de los 10 eventos más reportados.

Reaction (MedDRA)	Count	Percentage
PT: Fármaco ineficaz	87	21.9
PT: Suceso no evaluable	69	17.3
PT: Producto ineficaz	35	8.8
PT: Hipotensión	14	3.5
PT: Bradicardia	11	2.8
PT: Cefalea	10	2.5
PT: Parestesia	10	2.5
PT: Crisis comicial	9	2.3
PT: Tratamiento fallido	9	2.3
PT: Prurito	6	1.5

Filtrando por el grupo de sistema – órgano “trastornos vasculares” se encontraron 19 casos, 14 de los cuales se engloban bajo el término “hipotensión”. Existen también 3 casos de vómitos con presunta asociación a bupivacaina. Bajo los “trastornos neurológicos” se encuentran 5 reportes de somnolencia y 4 reportes de crisis tónico-clónica generalizada. No se encuentran reportes de eventos cerebrovasculares, meningitis, trombosis venosas o arteriales,

4.1 Revisión de la literatura

Los eventos adversos asociados con la anestesia raquídea están ampliamente documentados tanto en literatura científica como en las fichas de seguridad de medicamentos como la bupivacaina. Se han atribuido reacciones adversas a la anestesia (sin importar el medicamento) como dolor de espalda, cefalea punzante postural, náuseas, vómitos, hipotensión o reacciones más graves como daño neurológico o toxicidad aguda por inyección intravascular accidental. Esta toxicidad se da máximo a los 30 minutos de aplicado el anestésico, con síntomas como parestesia, entumecimiento de la lengua, ligeros desvanecimientos, hiperacusia y tinnitus. Luego suelen aparecer temblores que preceden a inconsciencia y convulsiones gran mal que pueden durar desde unos segundos a varios minutos. Tras las convulsiones se da rápidamente hipoxia e hipercapnia debido a un incremento de la actividad muscular. En casos graves se pueden dar efectos sobre el sistema cardiovascular generalmente relacionadas con el sistema de conducción del corazón y el miocardio.

Los eventos tromboticos suelen atribuirse en mayor parte a un mayor riesgo presente en el embarazo y en el puerperio, debido a las modificaciones que el propio embarazo produce sobre los factores de

la coagulación y los sistemas fibrinolíticos. Se documenta factores de riesgo durante el embarazo como embarazo múltiple, Várices, Enfermedad inflamatoria intestinal, Infección del tracto urinario, Diabetes, Hospitalización por razones no obstétricas (> 3 días), Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², o edad materna ≥ 35 años. Si bien no es claro que el embarazo múltiple sea un factor de riesgo en la trombosis post parto, si hay un riesgo mayor intrínseco.

Finalmente, como en todo procedimiento invasivo, existe el riesgo de infección por contaminación, ya sea ambiental, del dispositivo o del medicamento. El caso de posible meningitis bacteriana se podría relacionar directamente con este tipo de elementos.

5. ANÁLISIS

1. **Fuerza de Asociación:** Los casos están bien documentados y pueden ser perfectamente casos índices. Sin embargo, se trata de casos cuya etiología es distinta, como se explicará en otro de los criterios. Los valores de desproporcionalidad de “crisis comicial” y “crisis epiléptica” son los únicos que apenas superan el $IC_{025} = 0,5$ (0,8 y 1,0 respectivamente) y que son apenas sugestivos de una asociación
2. **Relación Temporal:** Tres de los cuatro casos tienen tiempo de latencia similar (Entre 5-6 horas) y el restante es desconocido por ser un reingreso a los 9 días de la salida de la paciente tras su procedimiento quirúrgico.
3. **Consistencia:** Dos de los cuadros clínicos son similares entre sí, consistentes en cefalea posterior al procedimiento quirúrgico de pomeroy. Los otros dos casos son más complejos y con presentaciones clínicas distintas: El evento centinela empezó con hiperémesis, hemiparesia y deterioro neurológico severo, con posterior crisis tónico -. Clónica generalizada. El segundo caso empieza también con episodios eméticos, pero progresa a somnolencia y rigidez nuchal con alteración neurológica importante, pero sin deterioro súbito ni permanente documentado.
4. **Plausibilidad biológica:** El caso fatal no parece biológicamente plausible con el medicamento, dado que el tiempo de latencia es muy extenso respecto de lo documentado en literatura para toxicidad neurológica y además no está documentado que la bupivacaína genere trombosis. La toxicidad por bupivacaína se presenta de manera aguda y máximo 30 minutos posterior a la administración. Se trata además de paciente múltipara con ausencia total de controles prenatales que pudiesen determinar un riesgo trombótico previo. Los casos de cefalea se pueden explicar tanto por el medicamento administrado como por riesgos inherentes a la administración raquídea. Finalmente, el caso de meningitis se puede explicar por un proceso inflamatorio aséptico o por contaminación de fármaco o dispositivo (siempre y cuando se confirme etiología bacteriana).
5. **Coherencia:** Los eventos de cefalea se pueden explicar por lo conocido para el medicamento; mientras que en los otros casos se pueden explicar algunos síntomas, pero

no el evento base como tal (trombosis de seno venoso vs eclampsia puerperal aguda / meningitis aséptica o bacteriana)

6. **Dosis-respuesta:** Las dosis son similares en todos los casos (12,5 mg – 13 mg). Las técnicas de aplicación son similares y los profesionales encargados son distintos entre los casos. No se puede determinar incidencia de la dosis en una presentación más grave de los eventos.
7. **Especificidad:** Los términos PT reportados difieren en los dos casos más graves; en los casos de cefalea se repite el PT “cefalea postquirúrgica”.
8. **Evidencia experimental:** No hay datos preclínicos disponibles. reportados. La literatura es amplia en describir los eventos adversos con las etiologías explicadas en el criterio de plausibilidad biológica.
9. **Analogía:** No se evidencian interacciones u otros fármacos concomitantes que pudiesen provocar los eventos. La cefalea postquirúrgica tras aplicación de anestesia raquídea es un riesgo que puede variar dependiendo del fármaco usado, pero que también es una complicación de la administración per se.

6. RECOMENDACIONES

1. En caso de comprobarse el caso de meningitis de origen bacteriano se debe informar de manera prioritaria al Invima con el Grupo de Farmacovigilancia para la respectiva toma de muestras del medicamento sospechoso para indagar una posible contaminación.
2. Se recomienda un mayor enfoque de riesgo en pacientes que no han tenido un adecuado seguimiento durante la gestación.
3. Continuar con el reporte de los casos de sospecha de reacción adversa al medicamento al Programa de Farmacovigilancia.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS CONSULTADAS:

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. **Registros Sanitarios Vigentes. Base de Datos de Consulta Pública.** Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
2. **Uppsala Monitoring Centre - Vigilyze.** Base de datos de acceso restringido. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>
3. **Uppsala Monitoring Centre – Vigiflow.** Base de reportes de acceso restringido. Disponible en: <https://vigiflow.who-umc.org/>

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Ficha técnica para Bupivacaína Physan 5 mg/ml solución inyectable. Consultada 13/Nov/2025. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57110/57110_ft.pdf
5. Food & Drug Administration. Label for Marcaine™ (Bupivacaine with /without epinephrine). Consultado 13 de noviembre de 2025. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/016964s082lbl.pdf
6. Olawin AM, Das JM. Spinal Anesthesia. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537299/>
7. Maughan, B. C., Marin, M., Han, J., Gibbins, K. J., Brixey, A. G., Caughey, A. B., Kline, J. A., & Jarman, A. F. (2022). Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment. Obstetrical & gynecological survey, 77(7), 433–444. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001043>
8. M. Fernando Ferrer, E. Enrique Oyarzún, Trombosis venosa en el embarazo, Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 25, Issue 6, 2014, Pages 1004-1018, ISSN 0716-8640, [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70650-9](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70650-9).

Grupo de Farmacovigilancia

Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos