



Farmacovigilancia en el Atlántico

Medicamentos para priorizar en un programa institucional de farmacovigilancia 3

Ricardo Ávila D-H

Actualización de Seguridad de Medicamentos

La FDA advierte acerca de casos poco frecuentes de una infección grave del área genital con los inhibidores del SGLT2 para la diabetes 6

Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA)

Clozapina y efectos adversos gastrointestinales 7

Administración de Bienes Terapéuticos (TGA)

Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica

10 temas claves que debes saber sobre el fenobarbital 8

Fondo Nacional de Estupefacientes

Educación Sanitaria

Guía para la preparación y administración parenteral: dipirona 10

Michael Macias V, Ricardo Ávila D-H, Máximo Rodríguez M

Farmacología sin corbatas

Mezclas de medicamentos parenterales en la práctica clínica 14

Ricardo Ávila D-H

Preguntas Frecuentes

¿Cuál es la Insulina más “conveniente” para un Primer Nivel de Complejidad? 17

Máximo Rodríguez M

Editorial

El desabastecimiento de medicamentos en el desempeño de las instituciones prestadoras de servicios de salud

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, es responsable de garantizar que los medicamentos comercializados en Colombia cumplan con los criterios de calidad, seguridad, eficacia y continuidad en el suministro. La falta de continuidad en el suministro de medicamentos se manifiesta en desabastecimiento, que se define como “la situación en la cual se presenta una insuficiente oferta para satisfacer la demanda de un producto farmacéutico que ya ha sido aprobado por el INVIMA y comercializado en el país” (1).

Los desabastecimientos generan un problema de acceso y tienen un impacto importante tanto en pacientes como en los profesionales de la salud (2), porque compromete directamente la calidad y seguridad de la atención y un trabajo adicional significativo para los profesionales sanitarios, especialmente para los farmacéuticos quienes asumen la responsabilidad de su gestión (3).

Considerando que los medicamentos esenciales -son aquellos que cubren las necesidades de salud prioritarias de la población- se espera que, en el contexto del Sistema de Salud de Colombia, estén disponibles en todo momento en cantidades suficientes, en las formas farmacéuticas apropiadas, con una calidad garantizada, y a un precio asequible para las personas y para la comunidad (4).

En cualquier caso, el desabastecimiento de medicamentos desvía a los profesionales sanitarios de su actividad asistencial y, en ocasiones, les obliga a tomar decisiones comprometidas (emplear alternativas

menos adecuadas, con menor experiencia de uso) (5-7).

Cualquier incumplimiento en la cadena de suministro conlleva un impacto directo en la salud de los pacientes cuando se trata de medicamentos que son únicos en el mercado para una determinada patología, es decir, que no existe alternativa terapéutica.

Aun cuando existan alternativas terapéuticas disponibles, el cambio a éstas puede contribuir a generar errores de medicación a los profesionales sanitarios implicados en la prescripción, dispensación y administración de medicamentos (8). En gran medida, la escasez está vinculada a productos antiguos, sin protección mediante patente o difíciles de elaborar, que tienen un tiempo de conservación rigurosamente definido y pocos fabricantes (o solo uno). Los productos inyectables estériles están particularmente expuestos al riesgo de escasez (9).

Dentro de las causas que pueden explicar- sin justificar - el fenómeno del desabastecimiento, figuran la cancelación de la renovación de los registros sanitarios de algunos medicamentos, las dificultades en la recertificación en el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura – BPM – por parte de algunos fabricantes, el desabastecimiento de materias primas y las demoras por parte de INVIMA en los trámites de renovación de registros sanitarios.

Un fabricante puede decidir la suspensión de la producción de un medicamento porque considera que ya no es económicamente rentable o para transferir

Diana-P Padilla B
Química Farmacéutica.

Directora técnica del servicio farmacéutico de la Clínica San Rafael de Sabanalarga

Palabras clave
farmacovigilancia, medicamentos de alto riesgo, medicamentos LASA, medicamentos trigger

su capacidad de fabricación y promoción a un producto comercialmente más ventajoso. Esta pérdida de rentabilidad puede estar provocada por varios motivos, como la reducción del margen de beneficio, expiración de la patente y entrada del medicamento en el sistema de precios de referencia o disminución de la demanda. Esta decisión de suspender la producción puede desestabilizar el mercado de otros fabricantes con capacidad limitada para satisfacer un aumento de la demanda (10, 11).

Como respuesta al problema, INVIMA propone incluir los medicamentos en desabastecimiento, dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles, para realizar su solicitud de manera expedita, lo cual implica costosos trámites para la consecución de medicamentos que, en condiciones normales, se adquieren a costos "razonables" asumidos por la institución o en ciertos casos, por el paciente (gasto de bolsillo).

Otra alternativa de solución planteada por INVIMA, consiste en la emisión de alertas sanitarias que describen el desabastecimiento de algún medicamento, junto con un listado de proveedores en los que se puede conseguir el producto; sin embargo, no todas las instituciones cuentan con la opción de realizar la compra directa a esos proveedores, debido entre otras, a razones de acceso y factibilidad financiera. No obstante, estas medidas no resuelven el problema de fondo y la situación continúa perjudicando tanto a pacientes, profesionales de la salud y el hospital.

La capacidad de resolver estos problemas depende de que todas las partes interesadas trabajen conjuntamente para garantizar la continuidad del suministro: INVIMA, fabricantes, distribuidores y farmacéuticos, detectando oportunamente los desabastecimientos y garantizando su manejo eficaz, priorizando a los pacientes con mayor necesidad, considerando la implementación de medidas como la obligación de informar con suficiente antelación de los desabastecimientos de medicamentos

«esenciales» o la obligación de disponer para éstos de stocks de seguridad (2).

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Tomado de <https://www.invima.gov.co/desabastecimientode-medicamentos>
2. Boletín INFAC Vol. 23 No. 27 2015
3. Decreto 780 de 2016, Capítulo 10, Artículo 2.5.3.10.8
4. Tomado de http://www.who.int/topics/essential_medicines/es/
5. Dill S, Ahn J. Drug shortages in developed countries-reasons, therapeutic consequences and handling. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1405-12
6. Why drug shortages occur. *DTB.*2015;53:33-36
7. Gu A, Wertheimer A, Brow B, Shaya F. Drug Shortages in the US - Causes, Impact, and Strategies. *Innovations in pharmacy.* 2011; 2(4)
8. Fox E, Sweet B, Jensen V. Drug Shortages: A Complex Health Care Crisis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(3):361-373
9. Gehrett BK. A prescription for drug shortages. *Journal of the American Medical Association* 2012; 307:153-154.
10. Bogaert P, Bochenek T, Prokop A, Pilc A. A Qualitative Approach to a Better Understanding of the Problems Underlying Drug Shortages, as Viewed from Belgian, French and the European Union's Perspectives. *PLoS ONE* 2015; 10(5)
11. Organización Mundial de la Salud. La escasez mundial de medicamentos y la seguridad y accesibilidad de los medicamentos pediátricos. 2016

Farmacovigilancia en el Atlántico

Medicamentos para priorizar en un programa institucional de farmacovigilancia

Desde la realidad de un país de regiones como Colombia lograr contener los eventos adversos generados por los medicamentos (EAM, en adelante) es una tarea compleja. Un sistema de salud y educativo diseñado para inducir la prescripción con la exageración de los beneficios y minimización de los riesgos, la falta de acceso a los medicamentos, situación que induce que la población se automedique (1), y como complemento la farmacovigilancia es vista tanto por los entes de control y directivos sólo con fines legalistas, ya de por si hacer farmacovigilancia es una tarea ardua en el país (2).

Desde un enfoque "realista" de lo que se vive en las regiones, sería sano ensayar estrategias que permitan no sólo minimizar los riesgos asociados al uso de medicamento, sino también impedir la "satanización" de los medicamentos por parte de profesionales y usuarios, ya que esto también se constituye en un EAM porque priva a otros pacientes de la utilización de un medicamento, como es el caso de la "pobre dipirona" (3).

Bajo esta realidad no sería descabellado identificar tipos de medicamentos que permitan "avisar" el riesgo asociado a su utilización y los cuidados inherentes propios por su naturaleza por ejemplo medicamentos de estrecho margen terapéutico, los "medicamentos de alta alerta o de riesgo alto", los medicamentos LASA o cuando en un servicio se solicitan antídotos como antihistamínicos, naloxona, adrenalina, hidrocortisona, etc. (4). Incluso dentro de los medicamentos a priorizar se pueden incluir, aquellos

fármacos que por su historial generan eventos adversos (5). Por ejemplo, en la Base de Datos del Programa de Farmacovigilancia del Atlántico en primer el semestre del 2018 los cinco primeros medicamentos que más eventos adversos serios generaron fueron: tramadol, ranitidina, diclofenaco, morfina y la combinación dipirona/hioscina; el análisis de dichos eventos concluyeron que estos se generaron por desconocimiento en el uso del medicamento, lo que plantea la necesidad de la construcción de guías de administración de medicamentos para hacer educación (6).

En la literatura se conocen cómo medicamentos "trazadores", "gatillo" o "señalizadores" (para este escrito se asumirá el término gatillo) a aquellos fármacos con probabilidad alta de identificar/señalar a pacientes que están presentando un resultado clínico no esperado (7). La identificación o la priorización de los medicamentos "gatillo" permitiría la concentración de esfuerzos para minimizar el riesgo de los eventos adversos.

Por ejemplo, la levotiroxina, fármaco para el tratamiento del hipotiroidismo es clasificado como un medicamento de estrecho margen terapéutico (8) porque pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas o bien reacciones adversas serias, por esto en la literatura se recomienda que para prevenir fallas terapéuticas y reacciones adversas se requiere de un constante monitoreo ya sea clínico o farmacocinético (9). Pero ¿cuál sería la mejor estrategia para reducir el riesgo de un evento adverso con este tipo de medicamento? lo primero sería

Ricardo Ávila D-H
Químico Farmacéutico,
magister en salud
pública, especialista en
farmacia clínica.

Grupo de
farmacovigilancia del
Atlántico

Palabras clave
desabastecimiento,
medicamentos
esenciales, dispensación,
acceso a medicamentos

que no sólo los profesionales de la salud reconocieran a este tipo de medicamentos como medicamento “gatillo”, sino también que el paciente debe estar educado sobre el uso correcto del medicamento y reconocer un fallo terapéutico o un evento adverso. Para ello, se debe permitir al paciente un continuo dialogo para resolver ante todo dudas e inquietudes con relación a su farmacoterapia.

Para el caso de los “medicamentos de alta alerta o de riesgo alto” es decir aquellos que cuando se utilizan incorrectamente presentan un riesgo elevado de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes, como por ejemplo la insulina, la estrategia para minimizar los riesgos puede iniciarse desde el mismo Comité de Farmacia y Terapéutica que debe recomendar además de la educación y entrenamiento del personal de enfermería, puede definir ¿qué tipo de insulina incluir en el Listado Básico Institucional? sea rápida, intermedia o prolongada, ¿qué concentración? y ¿cuál marca (Humulina[®], Humalog[®], y Humaplust[®]) utilizar para un hospital de baja complejidad? (10).

Con los medicamentos LASA (por sus siglas en inglés: look-alike, sound-alike) o también conocidos como PISI (parecen iguales-suenan iguales), las acciones estarían encaminadas a establecer una identificación completa que evite confusiones por similitudes de forma o coloración (11) y la intervención en toda la cadena de uso del medicamento (12). Cuando los profesionales de la salud reconozcan, por ejemplo, que la adrenalina y la vitamina K son medicamentos PISI particularmente en situación de alto estrés podría evitarse desagradables hechos como la administración de adrenalina en vez de vitamina K.

Es importante, no sólo identificar medicamentos gatillos, sino también algunas situaciones que pudiesen encasillarse como “condiciones gatillo”. Por ejemplo: los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, etc.) pueden producir hipersecreción ácida de rebote; los antihipertensivos

pueden generar hipertensión de rebote y síntomas de hiperactividad simpática; los antipsicóticos pueden producir recaída, rebote colinérgico manifestado por náuseas, ansiedad, agitación, insomnio, discinesia (13).

Las pruebas de laboratorio también se pueden ser indicadores de “situaciones gatillo”. Por ejemplo, alteraciones de las enzimas hepáticas (SGOT/SGPT >80 UI/mL), los electrolitos (Potasio >6 mmol/L), indicadores metabólicos (Hipo o hiperglucemia, fosfatasa alcalina >350 UI/mL, creatinina >2,5 mg/dL), entre otros (INR>5, eosinófilos> 9%, test para Clostridium Difficile) (14).

Desde un punto de vista normativo se plantea que la farmacovigilancia debe detectar, evaluar, entender y prevenir los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos (15). Se puede interpretar que todos los medicamentos entran en el deber ser de un programa institucional de farmacovigilancia. Pero desde este país de regiones en donde los recursos son escasos, especialmente los hospitales públicos, y aunado a esto que el reporte es voluntario no es descabellado en pensar en “priorizar” ciertos medicamentos antes que el evento ocurra, sin que esto entre en detrimento de la atención.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Orozco J. Los problemas relacionados con medicamentos y la salud pública. Boletín de Farmacovigilancia 15 Invima. ISSN-1909-602X / AÑO 4 / diciembre 2006 - febrero 2007.
- Grupo de Farmacovigilancia del Atlántico. Editorial, Una farmacovigilancia menos legalista. Boletín de Información de Medicamentos del Atlántico, BIMA. Enero-marzo 2018, Vol. 6, Numero 1.
- Buitrago-González T, et al. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 43 (1), 173-195, 2014.

4. Martins, R.R., et al. Trigger tools are as effective as non-targeted chart review for adverse drug event detection in intensive care units. *Saudi Pharmaceutical Journal* (2018). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.003>.
5. de Almeida S, et al. Use of a trigger tool to detect adverse drug reactions in an emergency department. *BMC Pharmacology and Toxicology* (2017) 18:71 DOI 10.1186/s40360-017-0177-y
6. Amariles P, Hincapié J, Jiménez C, Gutiérrez F, Giraldo N. *Farmacoseguridad: Farmacovigilancia y Seguimiento Farmacoterapéutico*. Medellín: 2011. ISBN: 978-958-99075-5-9.
7. Kelly WN. Potential risks and prevention, part 2: Drug-induced permanent disabilities. *Am J Health-Syst Pharm*. 2001 Jul 15; 58(14): 1325-1329.
8. Invima. Listado de medicamentos de estrecho margen terapeutico [Internet]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/vacunas/239-salas-especializadas/sala-especializada-de-medicamentos-y-productos-bio/3878-listado-de-medicamentos-de-estrecho-margen-terapeutico.html>. Consultado 10 de septiembre de 2018.
9. Invima. ABC - seguridad en el uso de medicamentos [Internet]. 2013. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/CARTILLA%20%20-%20SEGURIDAD%20EN%20EL%20USO%20DE%20MEDICAMENTOS.PDF
10. ISMP. List of High Alert Medications in Acute Care Setting. Report actual and potential medication errors to the ISMP National Medication Errors Reporting Program (ISMP MERP). 2014.
11. Ministerio de Salud. Guía técnica “buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud” [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/seguridad-en-la-utilizacion-de-medicamentos.pdf>
12. Look-alike and sound-alike drug names—a step forward. *Hospital News*, January 2004.
13. Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo-Vicedo T, Delgado-Silveira E, Carretero-Accame E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. *Farm Hosp* [Internet]. 2011 May 12 [citado 10 de octubre de 2018]; 35(5):236. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/118_121v35n05pdf003.pdf
14. Hwang S-H, Lee S, Koo H-K, Kim Y. Evaluation of a computer-based adverse-drug-event monitor. *Am J Health-Syst Pharm* [Internet]. 2008 Dic 1. Table 2. Positive Predictive Value (PPV) of Adverse-Drug-Event (ADE) Signals; [citado 10 de octubre de 2018]; 65(23): 2265-2272. doi:10.2146/ajhp080122
15. Ministerio de la Salud y Protección Social. Resolución 1403 de 14 de mayo 2007. Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones.

¡Notificación de los eventos adversos con medicamentos y otros productos medicinales

Si usted desea reportar voluntariamente los eventos adversos, problemas de calidad del producto, errores de medicación o el fallos terapéuticos relacionados con el uso de un medicamento u otros productos medicinales (homeopáticos, preparados herbales, etc) comercializados en Colombia, puede hacerlos a través del reporte en línea: <https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv>

Si usted está en el Departamento del Atlántico puede diligenciar el [FOREAM](#) y enviarlo por correo electrónico al Programa Departamental de Farmacovigilancia, escribiendo a la dirección de correo electrónico: farmacovigilancia@atlantico.gov.co

Escanea con tu teléfono móvil el código QR



Actualización de Seguridad de Medicamentos

La FDA advierte acerca de casos poco frecuentes de una infección grave del área genital con los inhibidores del SGLT2 para la diabetes

Visión general

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) advierte que se han informado casos de una infección poco frecuente pero grave de los genitales y el área que los rodea con la clase de medicamentos para la diabetes tipo 2 llamada inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Esta infección grave pero poco frecuente, llamada fascitis necrosante del periné, también es conocida como gangrena de Fournier.

Los inhibidores del SGLT2 están aprobados por el INVIMA para su uso junto con una dieta y ejercicios para disminuir la glucemia en adultos con diabetes tipo 2. Los inhibidores del SGLT2 reducen la glucemia al provocar que los riñones eliminen azúcar del cuerpo a través de la orina. Los medicamentos de la clase de inhibidores del SGLT2 incluyen canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Además, la empagliflozina está aprobada para disminuir el riesgo de muerte por ataque cardíaco y accidente cerebrovascular en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardíaca.

La gangrena de Fournier es una infección bacteriana muy poco frecuente pero potencialmente mortal del tejido debajo de la piel que rodea los músculos, los nervios, la grasa y los vasos sanguíneos del periné. Las bacterias, por lo general,

ingresan al cuerpo a través de un corte o una lesión en la piel, donde se propagan con rapidez y destruyen el tejido que infectan. La diabetes es un factor de riesgo para desarrollar la gangrena de Fournier; sin embargo, esta afección todavía es poco frecuente entre pacientes diabéticos.

Información para profesionales de la salud

Los profesionales de la salud deben evaluar a los pacientes para detectar si tienen gangrena de Fournier si presentan los síntomas descritos anteriormente. Si se sospecha su presencia, deben comenzar de inmediato con antibióticos de amplio espectro y desbridamiento quirúrgico si es necesario. Deben suspender el inhibidor del SGLT2, monitorear de cerca la glucemia y proporcionar un tratamiento alternativo adecuado para el control glucémico.

Referencias

Safety Announcement: FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm>

Nota Importante

A menos que se manifieste explícitamente debe entenderse que el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) no ha hecho ninguna publicación sobre estas notas, por tanto la información suministrada aquí solo tiene fines informativos y bajo ninguna circunstancia debe considerarse como alguna medida sanitaria oficial en Colombia.

Clozapina y efectos adversos gastrointestinales.

Visión general

Se recuerda a los profesionales de la salud que la clozapina se ha asociado con diversos grados de alteración de la peristalsis intestinal. Teniendo esto en cuenta, debe controlar de cerca la función intestinal y el estreñimiento en los pacientes tratados con este medicamento.

La clozapina es un agente antipsicótico atípico indicado solo en personas con esquizofrenia resistente al tratamiento.

La hipomotilidad gastrointestinal inducida por la clozapina (también conocida como "intestino lento") puede provocar estreñimiento severo y resultados potencialmente fatales por impactación fecal, obstrucción intestinal, íleo paralítico, megacolon e isquemia o infarto intestinal.

El programa de farmacovigilancia del Atlántico ha recibido reportes de estreñimiento posiblemente asociado al uso de clozapina, pero ningún caso ha sido clasificado como serio.

Información para profesionales de la salud

Se recomienda un control estricto de la función intestinal y el estreñimiento en pacientes que reciben clozapina, especialmente en pacientes mayores de 60 años y en aquellos con mayor riesgo de estreñimiento, como los pacientes:

- **que están tomando medicamentos que causan estreñimiento (anticolinérgicos)**
- **con antecedentes de enfermedad intestinal**
- **que han tenido una cirugía intestinal.**

Referencias

Clozapine and gastrointestinal effects [Internet]. Medicines Safety Update 9(2):4. June 2018. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicines-safety-update-volume-9-number-2-june-2018.pdf>

Lecturas sugeridas

West S, Rowbotham D, Xiong G, Kenedi C. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: A potentially life threatening adverse event. A review of the literature. Gen Hosp Psychiatry [Internet]. 2017;46:32–7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163834316303516>

Every-Palmer S, Ellis PM. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: A 22-year bi-national pharmacovigilance study of serious or fatal 'slow gut' reactions, and comparison with international drug safety advice. CNS-Drugs 2017 Aug; 31(8): 699-709. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5533872/>

Nota Importante

Los editores enfatizan que los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes para que **NO** abandonen ningún medicamento sujeto a una comunicación de seguridad. Si usted o sus pacientes tiene alguna preocupación con un medicamento, comuníquese con nosotros al correo electrónico: farmacovigilancia@atlantico.gov.co

10 temas claves que debes saber sobre el fenobarbital

2. ¿Cuáles formas farmacéuticas están disponibles?

En Colombia están disponibles:

Vía oral:

Tableta por 100 mg.



Tableta por 50 mg.



Tableta por 10 mg
(uso preferible en población pediátrica).



Solución oral 0,4%
(uso preferible en población pediátrica).

Vía parenteral (intravenosa e intramuscular):



Solución inyectable 200 mg/mL.



Solución inyectable 40 mg/mL
(uso preferible en población pediátrica).

3. ¿En qué pacientes está contraindicado este medicamento? ^(2,4)

No se debe usar en pacientes con:

- Historia de alergia a los barbitúricos.
- Depresión respiratoria.
- Asma bronquial.
- Sedación.
- Depresión cardiovascular, hipotensión y shock.
- Porfiria.
- Uso concomitante de rilpivirina.

4. ¿Cuáles son los efectos adversos más comunes de este medicamento? ⁽³⁾

- **Cardiovasculares:** síncope, tromboflebitis.
- **Dermatológicos:** eritrodermia.
- **Hematológicos:** anemia megaloblástica.
- **Hepáticos:** daño hepático.
- **Inmunológicos:** reacción de hipersensibilidad.
- **Neurológicos:** somnolencia.
- **Psiquiátricos:** alucinaciones.
- **Otros:** síndrome de abstinencia a barbitúricos, angioedema.

1. ¿Cómo debo formular este medicamento? (incluido el proceso de fórmula de control que es común a los medicamentos de este tipo) ⁽¹⁾

- Los medicamentos de control especial monopolio del Estado deben ser prescritos en un **Recetario Oficial** emitido por los Fondos Rotatorios de Estupefacientes. En Bogotá y Cundinamarca, no se maneja actualmente el recetario oficial, razón por la cual se emplean prescripciones institucionales o del médico particular, siempre y cuando cumplan todos los requisitos descritos a continuación:
 - Nombre del prescriptor, dirección y teléfono.
 - Fecha de expedición de la prescripción.
 - Nombre del paciente, dirección y número del documento de identidad si es el caso.
 - Denominación Común Internacional del medicamento, concentración y forma farmacéutica, cantidad total en números y letras y dosis diaria (frecuencia de administración), vía de administración y tiempo de tratamiento.
 - Firma del prescriptor con su respectivo número de registro profesional.
- Los recetarios oficiales tendrán un original, que quedará en el Establecimiento o Entidad que dispense y dos copias, en las cuales se anotará que fue dispensado; una para el paciente y otra para el trámite administrativo pertinente.
- Cuando a un profesional se le extravíe el Recetario Oficial, deberá interponer la denuncia correspondiente e informar inmediatamente por escrito al Fondo Rotatorio de Estupefacientes o al Fondo Nacional de Estupefacientes.
- La fórmula médica debe ser única para los medicamentos de control especial, en ella no deben prescribirse otro tipo de medicamentos.
- En pacientes de consulta externa la máxima cantidad para prescribir es la que el paciente requiere para 90 días de tratamiento. En pacientes hospitalizados es la requerida para 24 horas de tratamiento.

5. ¿En qué casos se debe usar con precaución? ^(3,5)

Debe administrarse con precaución en pacientes con:

- Su uso prolongado puede causar:
 - Farmacodependencia.
 - Trastornos de la densidad mineral ósea que pueden conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.
- Se ha reportado con el uso del fenobarbital oral:
 - Excitación marcada en niños.
 - Defectos cognitivos en niños en tratamiento para convulsiones febriles complicadas.
- Se recomienda:
 - Monitoreo de la función hematopoyética.
 - Monitoreo y ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función hepática o insuficiencia hepática severa. No administrar en pacientes con signos que sugieran coma hepático.
 - Monitoreo y ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.
- La interrupción abrupta después del uso prolongado puede resultar en síntomas de abstinencia, incluyendo, delirio, convulsiones y posible muerte.
- Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de depresión, comportamiento suicida o de abuso de medicamentos (sedantes, hipnóticos).
- Los medicamentos anticonvulsivantes pueden aumentar el riesgo de ideaciones y comportamientos suicidas. Se recomienda monitorear en los pacientes la aparición o empeoramiento de pensamientos suicidas, ideas de hacerse daño, cambios inusuales en el comportamiento o en el estado de ánimo o la aparición de conductas depresivas. Si el paciente es un niño, se debe instruir al cuidador en la detección de los signos antes descritos.
- El uso en pacientes con dolor agudo o crónico puede inducir excitación paradójica o enmascarar los síntomas.
- El fenobarbital es sustrato e inductor potente de diferentes isoenzimas del citocromo P450 y como consecuencia tiene múltiples interacciones (algunas graves) con diversos fármacos. Se recomienda revisar las posibles interacciones sobre todo en pacientes polimedicaos.

6. ¿Cómo debo administrar este medicamento? ^(5,6)

Vía oral

- Las tabletas se deben ingerir completas, sin masticar, y con la ayuda de un poco de agua o leche azucarada.
- La solución oral no debe diluirse antes de administrarse.

Vía intravenosa

- Solución muy irritante para los tejidos, se debe evitar la extravasación.
- No administrar por vía intravenosa rápida, vía intraarterial o subcutánea.
- Puede ser diluido en DAD 5%, SSN 0.9%, lactato de Ringer.
- Se puede preparar en envases tanto de vidrio como de PVC. No hay información disponible sobre la compatibilidad con envases de poliolefina.
- Diluir hasta una concentración de 1-5 mg/mL.

• Infusión intermitente:

- No exceder 1 mg/kg/minuto.
- Niños:
 - i. Velocidad máxima: 30 mg/min.
- Adultos > 60 kg:
 - i. Velocidad máxima: 60 mg/min.

• Intramuscular:

- Administrar profundamente en un músculo grande.
- No exceda 5 mL por sitio de administración; hay riesgo de necrosis tisular.

7. ¿Cómo detectar situaciones de abuso, tolerancia y dependencia? ⁽⁷⁾

- No se ha reportado abuso.
- El desarrollo de dependencia es un riesgo alto durante el tratamiento con amobarbital y otros barbitúricos.
- Los barbitúricos no se deben suspender abruptamente, sino que se deben suspender mediante la reducción gradual de la dosis durante un período de días o semanas.
- Los síntomas de abstinencia son similares a los de la abstinencia alcohólica y se caracterizan por:
 - Aprensión y debilidad inicial.
 - Seguidos por ansiedad, dolor de cabeza, mareos, irritabilidad, temblores, náuseas y vómitos, calambres abdominales, insomnio, distorsión en la percepción visual, espasmos musculares y taquicardia.
 - La hipotensión ortostática y las convulsiones pueden desarrollarse después de uno o dos días, lo que a veces conduce al estado epiléptico.
 - Las alucinaciones y el delirium tremens pueden desarrollarse después de varios días y pueden evolucionar hasta el coma antes de que desaparezcan los síntomas o se produzca la muerte.

8. ¿Cuáles son los signos de toxicidad?

- La toxicidad es la extensión del efecto farmacológico.
- La sobredosis aguda con fenobarbital afecta principalmente al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular.
 - Puede causar somnolencia, confusión, estupor, depresión respiratoria, ataxia, reflejos lentos o ausentes, hipotermia temprana, fiebre tardía, depresión cardiovascular con hipotensión, insuficiencia renal, arritmias cardíacas, edema pulmonar, neumonía por aspiración, ampollas sobre puntos de presión y disminución de la motilidad gastrointestinal.
- **Toxicidad severa:**
 - Los efectos graves pueden incluir coma, hipotensión, disminución de la contractilidad miocárdica, hipotermia e insuficiencia respiratoria.
- Se cree que la dosis letal de fenobarbital es 5 g.
- La dosis más baja de fenobarbital que se reporta que ha llevado a la muerte es de 1,41 g.
- De acuerdo con la literatura, la dosis aguda más alta de fenobarbital que no resultó en la muerte fue de 27 g, que corresponde a 253 µg/mL de fenobarbital en plasma humano.

9. ¿Cómo se trata una intoxicación con este medicamento? ⁽⁷⁾

- Se recomienda la hidratación vigorosa en pacientes en riesgo, para disminuir el potencial de toxicidad renal y mejorar la eliminación.
- **Antídoto:** no tiene.
- **Toxicidad leve a moderada:**
 - Se puede administrar carbón activado si los pacientes acuden a urgencias poco después de la ingestión, están despiertos, alerta y con la vía aérea protegida.
 - Carbón activado: administrar 0.25 a 0.5 g/kg cada 2 a 4 horas (NO se debe administrar dosis múltiples de carbón a ningún paciente con íleo ya que puede causar obstrucción intestinal o infarto).
- **Toxicidad grave:**
 - Asegurar la vía aérea y dar terapia de soporte para las complicaciones que se presenten.
- **La alcalinización urinaria puede mejorar la eliminación de fenobarbital.**
 - Administre 1 a 2 mEq/kg de bicarbonato intravenoso seguido de una infusión de 30 mEq de bicarbonato de sodio diluidos en 1 litro de DAD 5%; el volumen/día de esta mezcla es equivalente a 1.5- 2 veces el aporte hídrico de mantenimiento.
 - El pH objetivo de la orina es de 7.5 a 8.
 - Siga cuidadosamente el pH de la orina, el pH del suero y el potasio sérico.
- Se debe realizar hemodiálisis o hemo perfusión en pacientes con inestabilidad hemodinámica que no responden a la atención de soporte sintomática.
- La hemodiálisis o la hemo perfusión se deben considerar en pacientes sintomáticos que se encuentran en insuficiencia renal o que no toleran sobrecarga de líquidos.

10. ¿Cómo debo desechar los sobrantes o residuos de este medicamento? ⁽¹⁾

- El fenobarbital puede ser susceptible de desviación y uso indebido por parte del público en general y de los trabajadores de la salud.
- En los casos de cambio de terapia o fallecimiento del paciente, si existen sobrantes, la persona responsable de éstos debe hacer devolución al lugar en el que adquirió el medicamento o depositarlo en un contenedor de PUNTO AZUL, ubicados en farmacias y droguerías. Puede ubicar el punto azul más cercano en <http://puntoazul.com.co/donde-estamos-3/>. Los medicamentos no deben ser desechados en la caneca, el sanitario o el lavadero, esto contamina el ambiente.
- El Fondo Nacional de Estupeficientes (FNE), los Fondos Rotatorios de Estupeficientes (FRE) de las Secretarías, institutos y/o Direcciones Departamentales de Salud, son los únicos entes autorizados para avalar la destrucción de medicamentos de control vencidos, averiados, parcialmente utilizados o sobrantes que sean generados por los establecimientos farmacéuticos.
- Estos medicamentos deben ser destruidos en una entidad avalada por la Secretaría del Medio Ambiente, bajo la inspección directa de un funcionario del Fondo Nacional de Estupeficientes o de los Fondos Rotatorios de Estupeficientes. Cuando tengan medicamento para destruir los establecimientos farmacéuticos deben contactar al FRE respectivo o al FNE para programar la supervisión de la destrucción.

Cualquier sospecha de reacción adversa, tanto de las aquí descritas como de cualquier reacción adversa aquí no reportada, debe ser reportada a su médico o al personal del equipo de salud de la IPS que lo atiende. También puede contactarse con la línea de Farmacovigilancia del FNE, en Bogotá +57 1 2898569 y a nivel nacional al 018000123331 y al correo electrónico: farmacovigilanciafne@minsalud.gov.co

Para más información visite <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima>.

1. Ministerio de salud y la Protección Social. Resolución 1478 de 2006. 10 Mayo [Internet]. 2006;1-43. Available from: https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/resoluciones/resolucion_001478_de_2006.pdf

2. INVIMA Sistema de Tramites en Línea - Consultas Publicas.

3. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 25]. Available from: <http://www.micromedexolutions.com/micromedex2/librarian/>

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/>

5. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook: Including Neonatal Dosing, Drug Administration & Extemporaneous Preparations. Lexi-Comp; 2010. 1764 p.

6. Lawrence A. Trissel. Handbook on Injectable Drugs. 16th ed. American Society of Health-System Pharmacists 2011, editor. 2011. 1661 p.

7. Sean S E. Martindale. The complete drug reference. 36th ed. Britain T royal pharmaceutical society of G, editor. London; 2009. 3694 p.

8. Ministerio de Salud y Protección Social. Medicamentos a un click. <http://www.medicamentosauclid.gov.co/>

Educación Sanitaria

Guía para la preparación y administración parenteral de medicamentos: **Dipirona**

1. Nomenclatura

Clasificación farmacológica: Analgésico no opioide, antipirético (1-3).

Indicaciones (adultos y pediátricos): Analgésico, antipirético de segunda línea en casos de dolor o fiebre moderados o severos que no han cedido a otras alternativas farmacológicas (analgésicos no narcóticos) y no farmacológicas (1-3).

Riesgo en el embarazo: No debe ser administrado a mujeres embarazadas (1-3).

Lactancia: No se recomienda amamantar durante las 48 horas posteriores a la administración de una dosis. Existen alternativas más seguras para la analgesia durante la lactancia (3, 4).

Código A.T.C.: N02BB02 (5)

Medicamento incluido en el Plan de Beneficios: Si (6)

Medicamento de control especial: No (7)

2. Preparación y administración

Administración Intramuscular (IM): inyectar sin diluir en el glúteo (8)

Inyección intravenosa directa (IV): **No recomendable (9, 13).**

Infusión intermitente adultos: diluir la dosis en 50-100 mL de solución compatible (ver compatibilidad) y administrar en 15 minutos. Se puede aumentar hasta 30 minutos dependiendo de la tolerancia del paciente. **Inyecciones muy rápidas pueden producir un descenso en la presión arterial (8, 9, 13).**

Para **pacientes pediátricos** la dosis recomendada es de 8 mg/Kg/dosis administrada muy lentamente sin exceder 1 mL por minuto y controlando la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respiración del niño (13). La dosis máxima recomendable es de 24 mg/Kg/dosis, sin exceder los 400 mg, y su indicación deber ser por especialista (10).

Infusión intravenosa continua: no se recomienda debido a la falta de estandarización de los procedimientos utilizados.

3. Conservación y Estabilidad

El preparado es químicamente estable por cuatro días en soluciones de cloruro de sodio al 0,9% a temperatura ambiente (25°C) a una concentración de 20 mg/mL (11, 12). Proteger de la luz y el calor excesivo, no lo congelar. **No utilizar si la solución no es transparente o contiene precipitados (11).**

4. Compatibilidad

Las **soluciones para dilución compatibles** son: dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% (11).

Nota importante: en ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros (10).

5. Reacciones adversas (3, 8, 9, 13)

frecuencia no conocida: reacción en el punto de inyección

Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$): hipotensión.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$): dolor en el punto de inyección.

Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$): reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente tras la administración parenteral).

Muy raras ($<1/10.000$): necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson

Reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del reporte en línea: <http://farmacoweb.invima.gov.co:8282/reportesfv/login/loginUsuario.jsp> o a través de los medios dispuestos en su institución de salud.

6. Parámetros a vigilar

Para el personal de enfermería:

- Pueden ocurrir dolores de cabeza, náuseas y vómitos relacionados con la dosis, especialmente si la administración es demasiado rápida o la dosis es alta (>1 g).
- **No debe administrarse por inyección en bolo (13).**
- **El monitoreo de laboratorio es necesario para tratamientos prolongados (7 días o más). Realizar controles regulares del recuento sanguíneo, incluyendo la fórmula leucocitaria.**

7. Precauciones especiales

- No debe usar dipirona en niños menores de 3 meses o que pesen menos de 5 kilogramos, a menos que el pediatra lo indique (9, 10, 13).
- En pacientes ancianos debe disminuirse la dosis ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede verse retrasada (13).
- Dado que es posible que estas reacciones de hipotensión a la inyección sean dependientes de la dosis, la indicación para dosis únicas por vía intravenosa de más de 1 g de dipirona se debe considerar cuidadosamente.
- La administración parenteral de dipirona se debe realizar con el paciente acostado y bajo estrecha vigilancia médica. Debe disponerse de un equipo adecuado para el tratamiento de casos raros de choque.
- El riesgo de hipotensión es mayor en pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (p. ej. en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo)

8. Medicamentos disponibles en Colombia

Dipirona sódica 1 g/ 2 mL, solución inyectable (varios laboratorios). — Dipirona sódica 2,5 g/ 5 mL, solución inyectable (varios laboratorios). Consulte los productos en: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

Mensaje de los responsables

Esta guía está diseñada con suficiente detalle al tiempo que mantiene su utilidad como referencia rápida para la preparación y administración de medicamentos. Sin embargo, siempre busque el consejo del profesional de la salud calificado con respecto a cualquier pregunta relacionado con el medicamento. El uso del contenido de esta guía se rige por los términos de uso del Boletín de Información de Medicamentos del Atlántico.

Referencias

1. Reuvers M, Schaefer C. 2.1 - Analgesics and anti-inflammatory drugs. En: Schaefer C, Peters P, Miller RKBT-DDP and L (Second E, editores. Oxford: Academic Press; 2007. p. 28–56. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444520722500057>
2. Aronson JKBT-MSE of D (Sixteenth E, editor. Metamizole (dipyrone). En Oxford: Elsevier; 2016. p. 859–62. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444537171010532>
3. Dipirona en: Medicamentos a un clic [Base de datos en Internet]. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. [Consultada 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.medicamentosau clic.gov.co/>
4. Dipirona en: LactMed [Base de datos en Internet]. Bethesda: National Institutes of Health, Health & Human Services. Actualizado periódicamente. [Consultada 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>
5. Dipirona en: ATC/DDD Index [Base de datos en Internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Actualizado periódicamente [Consultada 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
6. Ministerio de Salud y Protección Social. Anexo 1 de la resolución 5269 del 22 de diciembre de 2017. Por la cual se actualiza integralmente el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC).
7. Sistema de Vigilancia Sanitario, SIVICOS [Base de datos en Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. [Consultada 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
8. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 2015;10(4):e0122918. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>
9. Buitrago González TP, Calderón Ospina CA, Vallejos Narváez Á. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. Rev Colomb Ciencias Químico - Farm [Internet]. 2018;43(1):173–95. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v43n1/v43n1a12.pdf>
10. Normas Farmacológicas, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. 2017. [Consultada 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/documentos-tecnicos/Normas-farmacologicas-Junio-de-2017.pdf>
11. Trissel LA, Ed. Handbook of injectable drugs. 13th Ed. Bethesda (US): American Society of Hospital Pharmacists. 2004.
12. Noguera Rodríguez A, Sancho Chust V, Medina Hernández C, Medina Hernández MJ, Jiménez Torres N V. Estabilidad y compatibilidad del metamizol en jeringa y en mezclas intravenosas. Farm Hosp [Internet]. 1999;23(2):103–8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-estabilidad-y-compatibilidad-del-metamizol-13005176 ER>
13. Metamizol (dipirona) en: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [Base de datos en Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consultada 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Responsables

Revisores:

- **Michael Macias Vidal**, QF, Magíster en Epidemiología
- **Ricardo Enrique Ávila De la Hoz**, QF, Especialista en Farmacia Clínica, Magíster en Salud Pública

Editor:

- **Máximo Rodríguez Márceles**, QF, Magíster en Farmacología



Hechos simples para usar adecuadamente los antibióticos

- 1. Establecer políticas y ejecutar acciones** para racionalizar el uso de antibióticos en las instituciones de salud.
- 2. Fortalecer** los comités de prevención de infecciones y de farmacia y terapéutica
- 3. Regular efectivamente** los incentivos monetarios que pueden existir para recetar antibióticos.
- 4. Implementar programas** para desincentivar, en las comunidades, el uso de antibióticos sin prescripción médica.
- 5. Realizar una evaluación** comparativa de la frecuencia de infecciones asociadas a la atención en salud.
- 6. Nada como la prevención** para evitar el uso indebido de antibióticos.
- 7. Mejorar los laboratorios de microbiología** para que ofrezcan resultados más precisos.
- 8. Generar cambios en la formación** de los prescriptores en lo que se refiere al uso y abuso de los antibióticos.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Acceda a la nota original ingresando en su explorador de Internet favorito la siguiente dirección web: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/>

Farmacología sin corbatas

Mezclas de medicamentos parenterales en la práctica clínica

Ricardo Ávila D-H

Químico Farmacéutico, magister en salud pública, especialista en farmacia clínica.

Grupo de farmacovigilancia del Atlántico

Palabras clave

mezclas de medicamentos, incompatibilidades, estabilidad fisicoquímica

En la práctica clínica con frecuencia se combinan diferentes medicamentos en un mismo dispositivo (jeringa, catéter, bureta, bolsa, etc.) para ser administrados por vía parenteral, con el objetivo de complementar sus acciones, disminuir los costos o brindar mayor comodidad al paciente. Pocos profesionales de la salud se preocupan por los requisitos de preparación y administración que este procedimiento exige (1). Por ejemplo, sólo por citar algunos de estos procedimientos, se encuentran: reconstitución, dosificación, dilución, mezclado, acondicionamiento final y en cada uno de estos pasos se debe tener en cuenta condiciones tales como el tipo de disolvente, pH, tipo de envase, estabilidad, compatibilidad (2, 3).

Cuando los médicos, enfermeras y "usuarios" mezclan un medicamento "A" con un medicamento "B", centran su atención sólo en los principios activos, desconociendo que el medicamento "A" se encuentra disuelto en un solvente y excipiente específicos para "A" y probablemente reaccione tanto con el principio activo del medicamento "B", como también con los solventes y los excipientes de este último, dándose la oportunidad de que se presenten múltiples reacciones físicas o químicas (4); a este tipo de reacciones técnicamente se les reconoce como incompatibilidades medicamentosas (5).

Las incompatibilidades medicamentosas se pueden clasificar en físicas y químicas. Son físicas cuando se generan cambios visibles, incluida la precipitación, cambios en color, opalescencia o producción de gas. Un factor involucrado en este tipo de Incompatibilidades tiene que

ver con los cambios de pH cuando se mezclan medicamentos ácidos y básicos (6); como la combinación en una misma jeringa de diclofenaco básico (pH: 8.5) y tiamina ácida (pH: 2.8 – 3.4), se observan formación de precipitado, cambio de color y opalescencia de la mezcla. Se clasifican como químicas aquellas que causan cambios moleculares, los cuales se consideran significativos, cuando ocurre la degradación de más del 10% de uno o más de los componentes de la solución (7). Estos generalmente no son perceptibles a la vista humana.

Cuando se mezclan medicamentos es probable que además de reducirse la actividad terapéutica, también se presenten alteraciones organolépticas o la formación de un nuevo ingrediente activo tóxico o no tóxico (8), con consecuencias sobre la seguridad del paciente ya que pueden causar tromboflebitis, embolia pulmonar e irritación de los tejidos. Estas incompatibilidades no sólo pueden afectar al paciente sino también aumentar el costo total de los medicamentos, prolongación del tiempo de hospitalización (9, 10).

En la ficha técnica de muchos medicamentos, como por ejemplo el tramadol inyectable aparece la leyenda: en ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros (11). Razón por la cual la administración concomitante de medicamentos, desconociendo su compatibilidad, se considera un error de medicación y es clasificado como un evento adverso prevenible que puede causar daño al paciente (12, 13).

¿Qué hacer para prevenir la ocurrencia de las incompatibilidades de medicamentos? A pesar de la insuficiente disponibilidad de datos, una de las

posibles soluciones planteadas sería que los laboratorios farmacéuticos realicen estudios de estabilidad físico-química y microbiológica, y que los resultados se incluyan en la ficha técnica (14). Además, disponer de acceso a fuentes de información confiable como Trissell L.A. Handbook of Injectable Drugs, Stabilis (Infostab), Palliative Care Matters, Farmacopeas. Otra forma de minimizar el riesgo de incompatibilidades es el uso de recetas electrónicas con alertas sobre las posibles incompatibilidades entre los medicamentos prescritos [8]. A pesar de que cada institución hospitalaria pueda identificar su mejor estrategia para evitar las incompatibilidades medicamentosas, un factor que puede contribuir a la solución es disponer de un farmacéutico clínico (4).

El ajuste de los horarios de administración también es un factor clave para analizar, considerando la interrupción temporal de la administración de un medicamento específico - sin comprometer al paciente - mientras se administra otro medicamento. Los medicamentos incompatibles también se pueden administrar consecutivamente, lo que hace que sea necesario vaciar la línea de infusión con un fluido compatible entre cada administración (8).

Referencias

- Longuet P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 46, Issue 5, 1 January 2016, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.01.010>
- de Rosales Cabrera A.M, et al. Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería. *Farm Hosp*. 2014;38(1):57-64. DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.1149
- Cameán Fernández M. Aspectos Básicos en la Estabilidad Físico-Química de los Medicamentos. En ponencia: 62 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid 18-21 de 2017.
- Fonzo-Christe C. Drug incompatibilities: definition, risks and management. *Advanced Studies*, Universität Basel. August 26st 2011
- Trissell LA. Handbook on injectable drugs. 17th ed. Maryland: American Society of Health- System Pharmacists; 2013.
- Moutaouakkil J, et al. Drug Incompatibilities in a Hospital Setting. *Open Acc J of Toxicol*. 2018;3 (2): OAJT. MS.ID.555607 (2018)
- Cameán Fernández M. Aspectos Básicos en la Estabilidad Físico-Química de los Medicamentos. En ponencia: 62 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid 18-21 de 2017.
- Marsilio Naiane Roveda, Silva Daiandy da, Bueno Denise. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. *Rev. bras. ter. intensiva* [Internet]. 2016 June [citado 21 de septiembre 2018]; 28 (2):147-153. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2016000200147&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20160029>.
- Mohamed H, El-Shanawany S, Hamad M, Elsabahy M. Niosomes: A Strategy toward Prevention of Clinically Significant Drug Incompatibilities. *Scientific REPOrTS* | 7: 6340 | DOI:10.1038/s41598-017-06955-w
- Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *American Journal of Health-System Pharmacy* September 2008, 65 (17) 1648-1654; DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp070471>
- Fahimi F, Sefidani Forough A, Taghikhani S, Saliminejad L. The Rate of Physicochemical Incompatibilities, Administration Errors. Factors Correlating with Nurses' Errors. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*. 2015;14(Suppl):87-93.
- Adolonta® 100 mg/2 mL solución inyectable en: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Base de datos en Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consultada 4 de junio de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59086/FT_59086.html.
- Elliott M, Liu Y. The nine rights of medication administration: an overview. *Br J Nurs*. 2010;19(5):300-5.
- Elcam Medical. Medication errors and Drug Incompatibility [Internet]. Disponible en: <http://www.infusesafety.com/medication-errors---drug-incompatibility>

Preguntas Frecuentes

¿Cuál es la Insulina más “conveniente” para un Primer Nivel de Complejidad?

Máximo Rodríguez M.

Químico Farmacéutico,
Magíster en
Farmacología

Profesor Asociado, Dpto.
de Farmacia, Universidad
Nacional de Colombia

Palabras clave

insulinas análogas,
diabetes, cetoacidosis
diabética

Respuesta

El Comité de Expertos para la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales de la OMS ha rechazado reiteradamente la inclusión de las insulinas análogas en el Listado de Medicamentos Esenciales considerando que, si bien diversas revisiones han demostrado que son eficaces para tratar a niños, jóvenes y pacientes adultos con diabetes tipo 1, la magnitud del beneficio proporcionado, en comparación con la insulina humana, no es grande (1). El Comité consideró que los beneficios de los análogos de insulina sobre la insulina humana en términos de reducción de hemoglobina glucosilada e hipoglucemia son modestos y no justifican la gran diferencia actual en el precio entre los análogos y la insulina humana. A esta misma conclusión llega el estudio de costo-utilidad entre los dos tipos de insulinas de corta y larga duración dentro del contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia en esquemas de múltiples inyecciones diarias en diabetes tipo 1 al concluir que las insulinas análogas son más efectivas y costosas que las humanas, pero las diferencias en efectividad no fueron suficientes para que el costo por año de vida ajustado por calidad adicional resultara inferior al umbral propuesto clásico de tres veces el producto interno bruto (PIB) per-cápita (2). No obstante, para el caso de Colombia, todo el grupo A10A de la clasificación ATC de la OMS correspondiente a las insulinas y análogas, se encuentran incluidas en el vigente listado de medicamentos del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC (antiguo POS) en todas las formas y concentraciones disponibles sin ninguna aclaración o restricción para su uso, lo que las convierte en medicamentos

disponibles en el SGSSS sin restricciones y sujetas a las decisiones autónomas de los profesionales médicos.

En este sentido, a veces se disponen las insulinas análogas, especialmente las de acción rápida (lispro, glulisina y aspartato), para el manejo en salas de urgencias incluyendo hospitales de baja complejidad, como farmacoterapia en casos agudos. El manejo para la hiperglicemia en urgencias se enfoca principalmente en el tratamiento de la cetoacidosis diabética (CD) más en paciente con diabetes tipo I y, para el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH), con mayor incidencia en pacientes con diabetes tipo II, basado en el uso de insulina acompañado de la corrección de la hipovolemia y las anomalías de electrolitos (4, 5). La administración de insulina reduce la glucosa sérica principalmente al inhibir la gluconeogénesis en lugar de aumentar la utilización periférica, inhibe también la cetogénesis, la lipólisis, y la secreción de glucagón disminuyendo así la producción de cetoácidos (6). Esta administración tiene varias opciones, como comenzar con una dosis de carga intramuscular y luego continuar con bolus o infusiones intravenosas vigilando la glicemia, cuerpos cetónicos (ácido beta hidroxibutírico), los niveles de potasio, bicarbonato y pH (7).

¿Hay diferencia en el uso de insulinas análogas versus la regular en este manejo? Como en muchos casos de controversias farmacoterapéuticas, la evidencia no es absolutamente clara por diseños de estudios con deficiencias en tamaño de muestra, enmascaramiento, sesgos y la presencia de covariable no controladas, además de los consabidos conflictos de intereses de los autores. En 2004, en un estudio prospectivo, aleatorizado en 45

pacientes con cetoacidosis no complicada divididos en tres grupos equitativos (dos esquemas con glulisina y uno con insulina regular) no se halló diferencia ni en los parámetros bioquímicos, estancia o mortalidad (8). Posteriormente, casi los mismos autores en un estudio multicéntrico abierto reportado en 2009 de 64 pacientes adultos con cetoacidosis en que aleatoriamente la mitad recibió insulina regular y la otra mitad glulisina, no se halló diferencia en la estancia hospitalaria, ni en los parámetros bioquímicos durante el tratamiento. No obstante, una vez estabilizados los pacientes, los regímenes con insulina NPH y regular mostraron proporcionalmente más episodios de hipoglicemias, en comparación al grupo que fue manejado inicialmente con la análoga y posteriormente con glargina y glulisina, con diferencia estadísticamente significativa, y por dicha razón se recomendó emplear mejor la combinación desde el inicio de las insulinas análogas (9). Curiosamente, los mismos autores aceptan que por consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas sustentadas además en estudios previos, no debe existir diferencia en la respuesta de los dos tipos de insulinas en administración intravenosa para el manejo agudo de la cetoacidosis, (10, 11). Previamente en 2007 en un estudio retrospectivo, no aleatorizado, no balanceado, 12 pacientes pediátricos con insulina glargina se compararon frente a 49 con insulina regular en el manejo de cetoacidosis moderada a severa en unidad de cuidados intensivos, reportando que el régimen con la insulina análoga presentó corrección significativa de la acidosis en menor tiempo, con menos tiempo de infusión de insulina, pero sin diferencia en la estancia, ni en el tiempo para corregir la glicemia. Aunque los autores recomiendan el uso de la insulina análoga para el tratamiento temprano de la patología, reconocen las serias deficiencias metodológicas y prometen un estudio prospectivo y adecuadamente diseñado, que hasta la fecha no ha sido reportado (12). Luego en 2011 Munoz y colaboradores reportaron en un estudio

no controlado en 54 pacientes en que la administración de insulina aspartato SC disminuyó en mayor grado la glicemia ($p < 0,001$) y la estancia hospitalaria ($p < 0,05$) en comparación al manejo con insulina regular en urgencias (13). Pero en el mismo año, una comparación en el manejo de hiperglicemias en urgencias en 50 pacientes entre insulina lispro e insulina regular en Sudáfrica no encontró diferencias en el tiempo para resolver la hiperglicemia ($p = 0,51$).

Es decir, no existe una evidencia objetiva robusta que sustente para el manejo en urgencias de la cetoacidosis diabética y/o el estado hiperosmolar hiperglucémico el uso de insulinas análogas dado el alto costo que implica y una efectividad comparativa frente a la insulina regular. Esto significa que en las unidades de urgencias de instituciones con servicios de baja complejidad la disponibilidad de insulina regular para la estabilización inicial de los pacientes es suficiente. Como se ha descrito, el manejo de pacientes en estados complicados requiere el manejo de recursos de laboratorio clínico, especialistas y monitorización que demanda la remisión a instituciones de alta complejidad. Por otro lado, el uso de estas insulinas análogas para dispensación a pacientes ambulatorios es posible cuando han sido indicadas inicialmente por un especialista endocrinólogo.

Referencias

1. OMS. The Selection and Use of Essential Medicines WHO Technical Report Series – 1006, p. 379. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259481/9789241210157-eng.pdf;jsessionid=2FD88AEA646D24E06CDA4B1E-1449DA26?sequence=1> (Consultado 20 de septiembre de 2018)
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes mayores de 15 años con diabetes mellitus tipo 1. Guía No. GPC-2015-50 Evaluaciones económicas de la guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de diabetes tipo 1 en mayores de 15 años, Bogotá, marzo 2016, p. 382.

3. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5269 de 22 de diciembre de 2017. Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx> (Consultado 03 de octubre de 2018)
4. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2014 May;32(2):437-52.
5. Chaithongdi N, Subauste JS, Koch CA, Geraci SA. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. *Hormones (Athens).* 2011 Oct-Dec;10(4):250-60.
6. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2014 May;32(2):437-52.
7. Cardoso L, Vicente N, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Controversies in the management of hyperglycaemic emergencies in adults with diabetes. *Metabolism.* 2017 Mar;68:43-54.
8. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care.* 2004 Aug;27(8):1873-8.
9. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, Semakula C, Umpierrez D, Peng L, Cerón M, Robalino G. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1164-9.
10. Gillies PS, Figgitt DP, Lamb HM. Insulin glargine. *Drugs* 2000;59:253–260.
11. Becker RH, Frick AD, Burger F, Scholtz H, Potgieter JH. A comparison of the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel rapid-acting insulin analog, insulin glulisine, and regular human insulin in healthy volunteers using the euglycemic clamp technique. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:292–297.
12. Shankar V, Haque A, Churchwell KB, Russell W. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med.* 2007 Jul;33(7):1173-1178.
13. Munoz C, Villanueva G, Fogg L, Johnson T, Hannold K, Agruss J, Baldwin D. Impact of a subcutaneous insulin protocol in the emergency department: Rush Emergency Department Hyperglycemia Intervention (REDHI). *J Emerg Med.* 2011 May;40(5):493-8.
14. Adesina OF, Kolawole BA, Ikem RT, Adebayo OJ, Soyoye DO. Comparison of lispro insulin and regular insulin in the management of hyperglycaemic emergencies. *Afr J Med Med Sci.* 2011 Mar;40(1):59-66.

Los riesgos de tomar medicamentos

Tomar medicamentos implica algunos riesgos. Es importante que el profesional de la salud esté consciente de los riesgos de cada medicamento y “sopesarlos” frente a los beneficios antes de decidirse a recetarlos. Algunos de los riesgos del uso de medicamentos incluyen: reacciones adversas y otros efectos indeseados cuando se combinan con ciertos alimentos, bebidas, vitaminas y hierbas medicinales, o cuando el medicamento no está dando los resultados esperados (fallo terapéutico) y si éste causa más problemas de salud. Sólo usted puede decidir qué nivel de riesgo es aceptable para sus pacientes.

Algunos consejos

- Esté informado. Consulte con el farmacéutico u otro profesional de la salud sobre todos los aspectos del medicamento. El farmacéutico puede ayudarle a identificar las posibles interacciones dañinas con otros medicamentos que esté tomando.
- Indague sobre las condiciones de salud que tenga su paciente, como alergias, y qué medicamentos, incluyendo productos naturales, está tomando actualmente.
- Pregunte por cualquier dificultad que su paciente pueda tener con los medicamentos.
- Sospeche y reporte cualquier situación que pueda estar relacionada con el medicamento.

Suscripciones

La Secretaría de Salud del Atlántico publica cuatro números al año, en forma impresa y en línea del BIMA. Todo el contenido es gratis y esta disponible en texto completo ingresando a la página web: www.atlantico.gov.co.

Usted puede recibir una **alerta de correo electrónico** cuando el BIMA publique nuevos números en línea.

La **copia impresa** se distribuye gratuitamente a los profesionales médicos, odontólogos, farmacéuticos y enfermeras dentro de la red de prestadoras del departamento.

Suscríbase o actualice sus datos enviando los datos de abajo a esta dirección de correo electrónico: farmacovigilancia@atlantico.gov.co. En el asunto del mensaje escriba alguna de las siguientes opciones:

- Envíame una copia impresa (solo para instituciones de salud de la red departamental)
- Cambiar mi dirección para la copia impresa
- Detener el envío de la copia impresa

Datos para la suscripción

- Nombre completo
- Correo electrónico
- Profesión
- Dirección / nueva dirección

Oficina editorial

Para la correspondencia general, tales como cartas al editor o sugerencias, contáctese con El Editor.

Correspondencia	Dilia Borge Bonadiez Secretaría de Salud del Atlántico Calle 40 entre Cra. 45 y 46 Barranquilla (CO)
Teléfono	(5) 330 7053
Fax	(5) 330 7444
Email	farmacovigilancia@atlantico.gov.co
Sitio web	www.atlantico.gov.co
Twitter	@PFVAtlantico

Comité ejecutivo de redacción

Directora

Dilia E. Borge B.

Director de producción

Ricardo Ávila D-H

Editor médico

Hernán Argote B.

Editores adjuntos

Michael Macias V.

Máximo Rodríguez M.

Declaración de responsabilidad

La información aquí publicada está destinada a profesionales de la salud. El comité editorial ha tenido cuidado para asegurar que es precisa al momento de la publicación. Esta información no pretende ser un sustituto del criterio médico y no debe ser utilizada exclusivamente para diagnosticar o tratar una condición médica.

Donde sea permitido por la ley, la Secretaría de Salud del Atlántico se exime de toda responsabilidad por cualquier pérdida, daño o perjuicio derivado del uso de esta información. Las opiniones expresadas en esta publicación no son necesariamente las del comité editorial o de alguno de sus miembros.

© 2018 Departamento del Atlántico • ISSN 2346-2671 (Papel) – 2346-2671 (Web-Online)

El propietario de los derechos de esta publicación es la Gobernación del Atlántico. Cualquier reproducción parcial o total está autorizada siempre que el contenido no se cambie, el material no se utilice para promover o respaldar algún producto o servicio y se reconozca esta publicación u otras partes de ella, como fuente. El **Boletín de Información de Medicamentos del Atlántico** es publicado y distribuido por la Secretaría de Salud del Atlántico en aras de un uso más seguro y eficiente de los medicamentos.

Publicado por