



## Farmacovigilancia en el Atlántico

- Creando capacidades en farmacovigilancia: La experiencia del Encuentro Departamental de Farmacovigilancia** 2

Michael Macias

---

## Actualización de Seguridad de Medicamentos

- Infliximab y cáncer de piel (no melanocítico)** 4

Therapeutic Goods Administration (Australia)

---

- Daño hepático asociado con metilprednisolona intravenosa** 5

Health Canada

---

- Riesgo de fractura y disminución de la densidad mineral ósea con canagliflozina** 6

U.S. Food and Drug Administration

---

## Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica

- ¿Sirve realmente el control de la humedad relativa para garantizar el uso adecuado de los medicamentos en los hospitales?** 7

Máximo Rodríguez

---

## Educación Sanitaria

- Guía para la preparación y administración parenteral: midazolam** 10

Michael Macias, Ricardo Ávila, Máximo Rodríguez

---

## Farmacología sin corbatas

- Interacciones medicamentosas: Entre la teoría y la práctica** 13

Ricardo Ávila, Michael Macias

---

## Preguntas Frecuentes

- ¿Está razonablemente justificada la inclusión del omeprazol (uso parenteral) para una unidad de urgencias de baja complejidad?** 15

Máximo Rodríguez

---

## Extras

- El caso de la flibanserina** 16

Fundació Institut Català de Farmacologia

---

## Editorial

# Comité de farmacia y terapéutica: ¿responsabilidad sólo del farmacéutico?

## Resumen

Los Comités de Farmacia y Terapéutica (CFT) son, en esencia, espacios de encuentro entre médicos, farmacéuticos, enfermeras, otros profesionales de la salud y administradores para establecer políticas y fomentar prácticas orientadas hacia el uso adecuado de los medicamentos y otras tecnologías en salud.

**C**uando se habla de Comité de Farmacia y Terapéutica en un hospital se tiende a asumir que su operación y funcionalidad es responsabilidad exclusiva de la farmacia (posiblemente por la confusión provocada por el nombre con los que estos comités han sido “bautizados”).

Esta idea no puede ser más errada. Los Comités de Farmacia y Terapéutica (CFT) son, en esencia, espacios de encuentro entre médicos, farmacéuticos, enfermeras, otros profesionales de la salud y administradores para establecer políticas y fomentar prácticas orientadas hacia el uso adecuado de los medicamentos y otras tecnologías en salud. El CFT tiene un carácter eminentemente científico y asesora sobre todas las cuestiones, políticas y directrices relativas a la selección, distribución y utilización de los medicamentos.

A través del CFT se evalúan y seleccionan de entre los diversos productos farmacéuticos disponibles, aquéllos que se consideran más seguros, de mayor eficacia terapéutica y de mayor eficacia en función de los costos (Savelli A et al, 1997). Para lograr esto deben intervenir profesionales de la salud de especialidades diferentes, con diferentes experiencias, creencias, capacidades, prácticas y motivaciones. Este enfoque deja claro que las actividades del CFT no son exclusivas de la farmacia o del farmacéutico responsable.

En función de lo anterior, los médicos forman parte activa de los CFT, ya que la selección de medicamentos se debe basar en una evaluación objetiva de sus méritos terapéuticos y seguridad, es allí donde los aportes del profesional médico son necesarios y se complementan con los apartes que al respecto puedan hacer los farmacéuticos, desde lo farmacotécnico, farmacológico y económico.

La normatividad vigente dispone que el farmacéutico actúa como secretario en los CFT lo que quiere decir que dinamiza e impulsa las políticas y recomendaciones sobre el uso terapéutico de los medicamentos en la institución de salud, contrario a que la responsabilidad recaea solo en él. De hecho, el Decreto 2200 de 2005 y la Resolución 1403 de 2007, establece que la responsabilidad de la operatividad del CFT corresponde a la gerencia de la institución.

Lo que sí queda claro, es que mientras que las instituciones de salud definen de quién o quienes es la responsabilidad de hacer operativos los CFT, nuestros pacientes no tienen acceso a los medicamentos que necesitan y continuarán ahogándose en un mar de trámites para la autorización de medicamentos para resolver sus problemas de salud. Una de tantas situaciones que se subsanarían con la operatividad de los CFT.

**Hernán E Argote B**

Médico  
Grupo de  
Farmacovigilancia de la  
Secretaría de Salud del  
Atlántico

### Palabras clave

comité de farmacia  
y terapéutica,  
farmacéutico, selección  
de medicamentos



# Farmacovigilancia en el Atlántico

## Creando capacidades en farmacovigilancia: La experiencia del Encuentro Departamental de Farmacovigilancia

### Resumen

Generar capacidad en farmacovigilancia es funcionar de manera coordinada e interdependiente, diseñando actividades encaminadas a aumentar los beneficios y reducir los daños relacionados con el uso de medicamentos a través de la movilización eficiente de los diversas partes interesadas y los recursos en todos los niveles y en todos los sectores.

#### Michael Macias V

Químico Farmacéutico  
Magíster en  
Epidemiología  
Universidad del Norte

Coordinador Programa  
de Farmacovigilancia  
Secretaría de Salud del  
Atlántico.

Miembro del Comité  
de Ética en Salud de la  
Universidad del Norte

#### Palabras clave

farmacovigilancia,  
generación de  
capacidades, sistema de  
farmacovigilancia

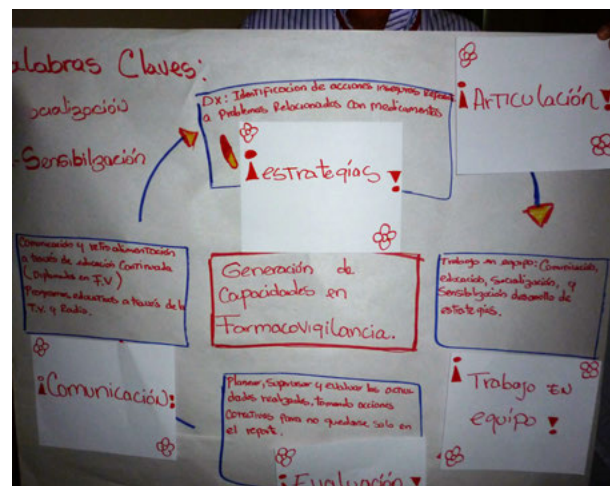
**U**n sistema de farmacovigilancia debe entenderse como el funcionamiento coordinado e interdependiente de actividades para mejorar los beneficios y reducir los daños relacionados con el uso de medicamentos a través de la movilización eficiente de los diversos grupos de interés y los recursos en todos los niveles y en todos los sectores.

El espectro de la farmacovigilancia en nuestro país necesita ser ampliado. Debe madurar y expandir su visión desde una “farmacovigilancia legalista” basada estrictamente en la vigilancia pasiva de reacciones adversas que se soporta en los reportes voluntarios a una farmacovigilancia integral soportada en la perspectiva sistémica de la generación de capacidades.

El desarrollo, la creación, funcionamiento y sostenibilidad de un sistema de farmacovigilancia requiere de la construcción de capacidades institucionales en lugar de mero apoyo ad hoc, con entrenamientos y adquisición de herramientas electrónicas.

Así que se deben abordar todos los procesos para el desarrollo de capacidades individuales y de sistema, y permitir la sostenibilidad para gestionar con eficacia la seguridad de los pacientes y de los medicamentos como un bien social.

En un esfuerzo para abordar estos procesos y analizar críticamente los avances y retos sobre la creación de capacidades individuales y colectivas para el desarrollo de un sistema de seguridad de los medicamentos en el país, la Secretaría de Salud abre este espacio de encuentro, que se necesita para identificar las funciones de las partes interesadas; diagnosticar las fortalezas del sistema, debilidades y lagunas; y vigilar y evaluar las posibles intervenciones.



Para discutir estos aspectos, en el último encuentro departamental de farmacovigilancia, se desarrollaron dos actividades centrales: la primera fue un trabajo grupal entre los asistentes para recopilar sus opiniones, ideas y propuestas al respecto.



Así, los primeros pasos para fortalecer el sistema nacional de farmacovigilancia deben conducir a un diagnóstico serio del estado del sistema de farmacovigilancia (precisando sus fortalezas y debilidades) y al establecimiento de una agenda de reglamentación que cree un entorno jurídico y de política apropiados.

La segunda fue el panel de expertos que contó con la participación de la Universidad Nacional de Colombia, la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo (AFIDRO) y la Secretaría de Salud del Atlántico.

Uno de los aspectos donde hubo acuerdo entre los participantes y panelistas es que se necesita lograr el acuerdo entre todas las partes interesadas sobre el alcance, funciones y actividades en el ámbito de la farmacovigilancia para nuestro país.



## Cartas al Editor

El Comité Ejecutivo de Redacción recibe cartas, que deben tener menos de 250 palabras. Antes de que se tome la decisión de publicar, las cartas que hacen referencia a un artículo publicado se pueden enviar al autor para que este genere una respuesta. Cualquier carta puede ser enviada a un experto para hacer comentarios.

Cuando se publican las cartas, estas suelen ir acompañados en la misma edición de las respuestas o comentarios. El Comité filtra las declaraciones descorteses, inexactas o difamatorias. Las cartas son sub-editadas antes de su publicación. Se solicita a los autores de las cartas que declaren cualquier conflicto de intereses. La decisión de publicación del Comité es final.

# Actualización de Seguridad de Medicamentos



## Infliximab y cáncer de piel (no melanocítico)

### Visión general

**El Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se une al factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Se comercializa en Colombia bajo las marcas Remicade<sup>®</sup> y Remsima<sup>®</sup>. Está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide en adultos, la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn fistulizante refractaria y la colitis ulcerosa.**

La Therapeutic Goods Administration de Australia (TGA) llevó a cabo una revisión de los datos disponibles a nivel mundial de eventos adversos de cáncer de piel no melanocítico (CPNM) relacionados con la administración de infliximab. La revisión mostró que el uso de este fármaco puede estar asociado con CPNM cuando se indica para el tratamiento de la psoriasis en pacientes que han sido sometidos a fototerapia anterior. Después de esta revisión la TGA ordenó a los fabricantes incluir en el etiquetado la advertencia para que los pacientes con psoriasis sean vigilados con relación al desarrollo de CPNM, en particular aquellos que han recibido tratamiento previo de fototerapia.

### Información para profesionales de la salud

- Muchos pacientes tratados con infliximab han sido expuestos a otros agentes inmunosupresores.
- Los tratamientos inmunosupresores tienen el potencial de afectar el sistema inmune, lo que conduce a un mayor riesgo de cáncer de piel.

- Vigilar, en los pacientes que reciben infliximab, la aparición de lesiones nuevas de la piel o cambios en las mismas, y asegurar que los pacientes con cualquier lesión sospechosa se sometan estudios más profundos.

Se alienta a los profesionales de la salud para que reporten los eventos adversos relacionados con el uso de estos productos al Programa Nacional de Farmacovigilancia completando el reporte en línea: <http://procesos.invima.gov.co:8080/reportesfv/login/loginUsuario.jsp>

Si usted está en el Departamento del Atlántico puede descargar el [formulario](#) en la página web de la gobernación, completarlo y enviarlo por correo electrónico al Programa Departamental de Farmacovigilancia: [farmacovigilancia.atlantico@gmail.com](mailto:farmacovigilancia.atlantico@gmail.com).

### Referencias

Medicines Safety Update. Vol 6, No. 4 August 2015. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-6-number-4-august-2015>

### Lectura sugerida

Khan I, Rahman L, McKenna DB (2009). Primary cutaneous melanoma: a complication of infliximab treatment? (link is external) *Clinical and Experimental Dermatology* 34: 524-526. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196307>



### 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.

# Daño hepático asociado con metilprednisolona intravenosa

## Visión general

**La metilprednisolona es un fármaco corticosteroide normalmente utilizado por sus efectos anti-inflamatorios. La administración intravenosa (IV) se usa generalmente por períodos cortos en condiciones inflamatorias severas. En Colombia se comercializa bajo varias marcas comerciales y productos genéricos.**

Health Canada inició una revisión de seguridad a raíz de la identificación de 28 casos de lesión hepática publicados a nivel internacional asociados con metilprednisolona IV. Entre estos casos, cuatro tuvieron un desenlace fatal.

En por lo menos 11 casos, los pacientes recibieron dosis de metilprednisolona IV equivalente a 1000 mg por día. La variedad de regímenes de dosificación en estos casos hace difícil de calcular la duración del tratamiento y si el riesgo depende de la dosis. El tiempo hasta la aparición del daño hepático, incluyendo casos de hepatitis aguda, variaban desde varios días hasta varios meses desde el inicio de la terapia; un marco de tiempo compatible con daño hepático inducido por fármacos.

Health Canada encontró evidencia que sugiere una asociación entre la administración IV de metilprednisolona con un tiempo variable de aparición y la ocurrencia de daño hepático.

Estos resultados impulsaron a la agencia canadiense a ordenar a los fabricantes de los productos que contienen metilprednisolona a que actualicen la información de la etiqueta para que refleje mejor los datos disponibles sobre el riesgo de daño hepático.

El reconocimiento oportuno de esta reacción adversa puede permitir un manejo más eficaz de los casos de daño hepático.

Se alienta a los profesionales de la salud para que reporten los eventos adversos relacionados con el uso de estos productos al Programa Nacional de Farmacovigilancia completando el reporte en línea: <http://procesos.invima.gov.co:8080/reportesfv/login/loginUsuario.jsp>

Si usted está en el Departamento del Atlántico puede descargar el [formulario](#) en la pagina web de la gobernación, completarlo y enviarlo por correo electrónico al Programa Departamental de Farmacovigilancia: [farmacovigilancia.atlantico@gmail.com](mailto:farmacovigilancia.atlantico@gmail.com).

## Referencias

1. Health Product InfoWatch, July 2015. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/hpiw-ivps\\_2015-07-eng.php#a6](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2015-07-eng.php#a6)
2. Uppal R, Lau D, Tracy L, et al. Steroids may not be immune to causing hepatotoxicity. *World Journal of Medicine* 2012;7(4):301-6.
3. Carrier P, Godet B, Crepin S, et al. Next link will take you to another Web site Acute liver toxicity due to methylprednisolone: consider this diagnosis in the context of autoimmunity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(1):100-4. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+Res+Hepatol+Gastroenterol+2013%3B37\(1\)%3A100-4](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+Res+Hepatol+Gastroenterol+2013%3B37(1)%3A100-4).



## 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.

# Riesgo de fractura y disminución de la densidad mineral ósea con canaglifozina



## Visión general

**La canaglifozina (INVOKANA®, VOKANAMET® TM) es un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Son una clase de fármacos que están aprobados por el INVIMA como adyuvantes de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como alternativa o complementaria a metformina. Los inhibidores de la SGLT2 reducen la glucemia haciendo que los riñones eliminen el azúcar del cuerpo a través de la orina. Estos medicamentos están disponibles solos o en combinación con metformina.**

Recientemente la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) advirtió que la canaglifozina, puede aumentar el riesgo de fracturas óseas, además de una posible disminución de la densidad mineral ósea.

La FDA continúa investigando para establecer si este problema de seguridad también es aplicable a los otros fármacos inhibidores del SGLT2 (dapaglifozina y empaglifozina).

## Información para profesionales de la salud

Antes de iniciar el tratamiento con canaglifozina los médicos deben considerar los factores que contribuyen al riesgo de fractura. El médico debe recomendar a sus pacientes no detener o cambiar sus medicamentos para la diabetes sin antes consultar.

Información adicional para los profesionales de la salud:

- Las fracturas óseas se han observado en pacientes que toman canaglifozina.

- Las fracturas pueden ocurrir dentro de las primeras 12 semanas después de iniciado el tratamiento con canaglifozina.
- La canaglifozina también se ha relacionado con la disminución de la densidad mineral ósea en la cadera y la columna lumbar.
- Tenga en cuenta los factores que contribuyen al riesgo de fractura antes de iniciar el tratamiento con canaglifozina.
- Aconseje a los pacientes sobre los factores que pueden contribuir al riesgo de fractura ósea.

Se alienta a los profesionales de la salud para que reporten los eventos adversos relacionados con el uso de estos productos al Programa Nacional de Farmacovigilancia:

Complete y envíe el reporte en línea: <http://procesos.invima.gov.co:8080/reportesfv/login/loginUsuario.jsp>

Si usted reside en el Departamento del Atlántico puede descargar el [formulario](#) en la pagina web de la gobernación, completarlo y enviarlo por correo electrónico al Programa Departamental de Farmacovigilancia: [farmacovigilancia.atlantico@gmail.com](mailto:farmacovigilancia.atlantico@gmail.com).

## Referencias

Comunicado de seguridad: La FDA revisa la etiqueta del medicamento para diabetes canaglifozina (Invokana, Invokamet) para incluir actualizaciones sobre el riesgo de fracturas óseas y nueva información sobre la disminución de la densidad mineral ósea. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm462515.htm>



# Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica

## ¿Sirve realmente el control de la humedad relativa para garantizar el uso adecuado de los medicamentos en los hospitales?

### Resumen

Algunas normativas en Colombia exigen que en cualquier sitio de almacenamiento de medicamentos se disponga de un control de condiciones de medio ambiente en especial de la temperatura y la humedad relativa, sin embargo estos controles por si solos no garantizan una gestión óptima de los medicamentos. Estos controles deben ser parte procesos efectivos de gestión de suministro de medicamentos.

#### Máximo Rodríguez M

Químico Farmacéutico,  
Magíster en  
Farmacología  
Profesor Asociado,  
Dpto. de Farmacia,  
Universidad Nacional de  
Colombia

#### Palabras clave

control de temperatura,  
humedad relativa,  
conservación de  
medicamentos

**A través de algunas normativas, se exige que en cualquier sitio de almacenamiento de medicamentos se disponga de un control de condiciones de medio ambiente en especial de la temperatura y la humedad relativa (HR) (1, 2). Como consecuencia, todos los establecimientos donde se manejan medicamentos deben disponer de equipos de medición de estas dos condiciones, además de “evidenciar su registro, control y gestión” (2).**

Generalmente se acepta que a mayor temperatura la cinética de degradación de un producto aumenta hasta su completa ineficacia o incluso hasta generar nuevas sustancias eventualmente peligrosas. Es otra la situación para la humedad relativa pues su concepción es menos conocida.

En todo líquido dentro de un sistema cerrado (es decir, completamente hermético en un recipiente) hay un número de moléculas que se encuentran en estado gaseoso que ejercen una determinada presión para pasar al estado gaseoso y que se equilibra con las moléculas en estado líquido que tienden a escaparse a la gaseosa. A esto se le conoce como presión de vapor en equilibrio que depende de la temperatura del líquido en el sistema cerrado, ya que si hay más temperatura la proporción de partículas

de la fase líquida que pasan a la fase gaseosa aumenta, y es cuando se produce a mayor velocidad la evaporación del líquido.

Por su parte, la humedad relativa (HR) se define como la relación de la presión parcial de vapor de agua con la presión en equilibrio de vapor del agua a la misma temperatura, y ésta se expresa en términos de proporción o porcentual (3). Es decir, a mayor HR implica que hay más humedad (vapor de agua) en un determinado medio ambiente.

La humedad o la presencia de agua en el medio ambiente, favorece las reacciones de hidrólisis de algunos principios activos (4). Para el caso de las formas farmacéuticas sólidas (tabletas, grageas, etc.) se puede afectar la velocidad de disolución, su absorción y por tanto su efectividad terapéutica (5).

En estos casos los estudios de estabilidad requeridos para la aprobación de estos medicamentos por parte de las agencias reguladoras deben indicar en el rótulo la leyenda “Proteger de la humedad” lo que significa que debe almacenarse en condiciones de HR no superiores al 60% y empacarse en recipientes especialmente diseñados para resistir la humedad (6, 7). Es decir, es el envase el que debe



garantizar la idoneidad del medicamento hasta la fecha de vencimiento registrada por el fabricante, cuando el producto así lo exige.

En caso que la HR sea superior a la especificada por el fabricante del medicamento, se sugieren acciones para disminuir la temperatura del medio ambiente (que como ya se comentó disminuyen la tendencia de las moléculas de agua líquida a pasar a la fase gaseosa y por ende la HR) tales como mejorar la circulación del aire en el área con ventiladores y abriendo ventanas<sup>1</sup>, y si es posible con aire acondicionado (8). Lo que reafirma en general, que, controlando la temperatura, se controla en buena parte la HR.

Un clásico estudio sobre las condiciones de temperatura y HR en el transporte marítimo de medicamentos esenciales por más de 50 días, encontró cambios en la HR inferiores al 5% que en combinación con excesos de temperaturas afectaron sólo la estabilidad de ampollas de ergometrina, metilergometrina y retinol, pero apenas con significancia terapéutica sólo para las ampollas de metilergometrina (9).

Un estudio en Nueva Zelanda sobre condiciones de almacenamiento de medicamentos personales encontró que sitios usuales por como cocinas y baños presentan temperaturas y humedades relativas superiores a las recomendadas, en especial para las temperaturas (10).

Una revisión más reciente del impacto de excursiones de HR concluye que la afectación es menos importante que para la temperatura, y sólo se puede producir cuando las excursiones de temperatura son más extremas y duraderas, concluyendo así que monitorizar la HR durante el transporte no es de valor práctico (11).

Con estas consideraciones la reflexión es cuán importante puede ser la exigencia y el esfuerzo para obtener, mantener y validar equipos, realizar registros con repeticiones diarias, controles

<sup>1</sup> Esta recomendación es pertinente siempre que la temperatura del ambiente del lugar donde se encuentra el establecimiento farmacéutico no supere los 25°C.

e intervenciones para la HR, y su relevancia en la visión integral de buscar garantizar el uso apropiado y seguro de medicamentos en instituciones de salud y establecimientos farmacéuticos (i.e. droguerías y farmacias). Especialmente cuando esta exigencia se extrapola drásticamente a cualquier sitio de almacenamiento (reservas o stocks en áreas de atención) y es vigilada rigurosamente por auditores propios y externos a las instituciones.

Si de lo que se trata es de asegurar la estabilidad de los productos hasta su uso, es claro que el control sobre la temperatura es indiscutible, pero primero se debe partir de establecer un proceso de adquisición coherente con la logística de consumo, de proveedores fiables, con consideraciones en la contratación que favorezcan la recepción sólo lotes con fechas de vencimiento no inferiores a dos años (o al menos al 75% de la fecha de vida útil), acompañado de adecuados controles de inventarios.

De esta forma se estaría asegurando conseguir que la estancia para la gran mayoría de los medicamentos sólo sería de pocas semanas, y en casos de baja rotación, los controles orientarían hacia el cambio con los proveedores de lotes con fechas de vencimiento más lejanas.

Las típicas tablas de registro manual de temperatura y HR en muchas partes de las instituciones a lo largo y ancho del país quizás no dejan de ser una falsa sensación de seguridad y de "farmacovigilancia" calmando la ansiedad de "auditorías", dejando a un lado las intervenciones para adecuados procesos de gestión de suministro y el enfoque de esfuerzos a otras actividades más impactantes. ¡El control sólo de la temperatura es más que suficiente!

## Referencias

1. República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Resolución 1403 del 14 de mayo de 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.

2. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2003 del 28 de mayo de 2014. Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los Prestadores de Servicios de Salud y de habilitación de servicios de salud.
3. David R. Lide, ed., CRC Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press, Boca Raton, FL, 2005
4. Rhodes CT, Carstensen JT. Drug stability: principles and practices. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2000, p.vii, 773.
5. Ahlneck C, Zografi G. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. International. Int J Pharm. 1990 Jul 31;62(2-3):87-95.
6. Wagner J. Pending ICH guidelines and sophisticated drugs add up to the need for higher moisture protection. Pharmaceut Med Pack News 1996;4:20–24
7. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-seventh report. WHO technical report series; 908. Geneva, Switzerland, 2001.
8. Deliver JSI y OMS, Directrices para el almacenamiento de los medicamentos esenciales y otros insumos de salud. Ginebra, Suiza. Disponible en: [http://deliver.jsi.com/dlvr/content/resources/allpubs/guidelines/GuidStorEssePock\\_ES.pdf](http://deliver.jsi.com/dlvr/content/resources/allpubs/guidelines/GuidStorEssePock_ES.pdf) [consultado 15 de noviembre de 2015].
9. Hogerzeil HV, Battersby A, Srdanovic V, Stjernstrom NE. Stability of essential drugs during shipment to the tropics. BMJ. 1992 Jan 25;304(6821):210-2.
10. Hewson C, Shen CC, Strachan C, Norris P. Personal medicines storage in New Zealand. J Prim Health Care. 2013 Jun 1;5(2):146-50.
11. USP PF : Humidity monitoring during transportation is of no practical value. Disponible en: <http://www.drugregulations.org/2012/12/usp-pf-humidity-monitoring-during.html> [consultado 15 de noviembre de 2015].



## Reporte los eventos adversos con medicamentos y otros productos medicinales

La Secretaría de Salud del Atlántico y su Programa de Farmacovigilancia alienta a los profesionales de la salud a reportar voluntariamente los eventos adversos, problemas de calidad del producto, errores de medicación o fallos terapéuticos relacionados con el uso de un medicamento u otros productos medicinales (homeopáticos, preparados herbales, etc). En particular, requerimos reportes de:

- Todas las sospechas de reacciones a los nuevos medicamentos
- Sospechas de reacciones que causan la muerte, el ingreso hospitalario o prolongación de la hospitalización, amenacen la vida o produzcan defectos de nacimiento.

Los informes pueden ser enviados:

- Usando el **Formulario de Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (FORAM)**, que esta disponible en el sitio web de la Secretaría de Salud del Atlántico.
- Por **correo electrónico** a: [farmacovigilancia.atlantico@gmail.com](mailto:farmacovigilancia.atlantico@gmail.com)

Para obtener más información sobre el envío de reportes, visite [www.atlantico.gov.co](http://www.atlantico.gov.co) o comuníquese con la Oficina de Control de Medicamentos de la Secretaria de Salud al teléfono: (5) 330 7053.



## Guía para la preparación y administración parenteral de medicamentos

### Midazolam

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>1. Clasificación</b>                | <b>Clasificación farmacológica:</b> benzodiazepina (1-4)   |   |
|  | <b>Indicaciones (adultos y pediátricos):</b> Hipnoinductor de corta duración para la premedicación así como para la inducción y mantenimiento de la anestesia. En sedación consciente antes de procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local y sedación a largo plazo en unidad de cuidados intensivos (UCI) (5)  |   |
|  | <b>Riesgo en el embarazo y lactancia:</b> El midazolam no debe utilizarse en mujeres que pueden estar embarazadas por el riesgo aumentado de malformaciones congénitas asociadas con el uso de algunas de las benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo (3-5). El midazolam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, el midazolam no se recomienda para su uso en madres lactantes (2-4, 7, 8). |   |
|  | <b>Código A.T.C.:</b> N05CD08 (6)  |   |
|  | <b>Medicamento esencial en Colombia:</b> Si (5)  |   |
|  | <b>Medicamento de control especial:</b> Si (5)   |   |
| <b>Medicamento de alto riesgo: No</b>  |  |   |
| <b>2. Preparación y administración</b> | <b>Intramuscular (IM)</b>  | Administrar la dosis prescrita por inyección IM profunda (2-4, 7-13). Esta vía generalmente es utilizada para pre-mediar antes de una cirugía (4, 8). <b>Tenga en cuenta que la inyección IM es dolorosa.</b>   |
|  | <b>Intravenosa (IV)</b>  | Se puede utilizar sin diluir o diluido en volumen suficiente de solución compatible para obtener una concentración final de 0,25 mg/mL. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IV directa:</b> administrar durante 2 minutos (sedación consciente) o durante 30 segundos (inducción de la anestesia) (8, 13).</li> <li>• <b>Infusión intermitente:</b> administrar inyecciones intermitentes (&gt;30 segundos); repitiendo hasta que se haya alcanzado el nivel deseado de sedación (sedación a largo plazo en UCI) (7).</li> <li>• <b>Infusión continua:</b> administrar una dosis de carga (0,01 a 0,05 mg/Kg) por infusión intravenosa durante 3 a 5 minutos para inducir la sedación (2); en la Unión Europea (UE) se recomienda una dosis más alta de 0,03 a 0,30 mg/Kg (3). La dosis de mantenimiento requerida varía considerablemente; se han sugerido dosis de 0,02 a 0,20 mg/Kg por hora (sedación a largo plazo en UCI) (2).</li> </ul> |

|                                      |  |  |
|--------------------------------------|--|--|
|                                      | <b>Rectal</b>  | La vía rectal se utiliza para la premedicación en algunos países; Las dosis totales recomendadas en niños mayores de 6 meses en el Reino Unido y España van de 0,3 a 0,5 mg/Kg (2) (Ver numeral 7 Precauciones especiales). <b>La dosis total debe administrarse de una vez, y hay que evitar la administración rectal repetida.</b> |
| <b>3. Conservación y estabilidad</b> | <p>El producto antes de su uso debe almacenarse a temperatura ambiente controlada a menos de 30 °C y protegido de la luz. Estas soluciones preparadas con las soluciones compatibles se mantienen física y químicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente, o 3 días a 5°C. La solución debe ser inspeccionada visualmente antes de su uso. Únicamente se deben utilizar las soluciones claras y sin partículas.</p> <p><b>Desde el punto de vista microbiológico el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento y las condiciones antes de su uso son responsabilidad de la enfermera y no debe ser más de 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.</b></p>   |  |
| <b>4. Compatibilidad</b>             | <p>Es compatible con las siguientes soluciones: cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5% y al 10%, lactato de Ringer y solución Hartmann. Para evitar la posible incompatibilidad con otras soluciones, la solución de midazolam ampollas no se debe mezclar con otras soluciones excepto con las arriba mencionadas. <b>El midazolam precipita en bicarbonato sódico y otras soluciones alcalinas (p.ej. solución de tiopental)</b></p> <p><b>Compatibilidad en Y:</b> amikacina, amiodarona, atracurio, atropina, aztreonam, calcio gluconato, cefazolina, cefotaxima, ceftriaxona, ciprofloxacina, cisplatino, clindamicina, clonidina, difenhidramina, docetaxel, dopamina, doxiciclina, epinefrina, eritromicina, esmolol, etomidato, etoposido, fentanilo, fluconazol, gemcitabina, gentamicina, granisetron, heparina, hidroxocina, isoproterenol, labetalol, levofloxacina, lidocaina, linezolid, lorazepam.—<b>Esta no es una lista exhaustiva, por lo tanto siempre debe consultar la compatibilidad del midazolam con el medicamento que desea administrar.</b></p> |  |
| <b>5. Reacciones adversas</b>        | <p><b>Frecuentes (&gt;10%):</b> disminución de la frecuencia respiratoria (23%), apnea (15%)—<b>Comunes (&gt;1% a &lt;10%):</b> somnolencia (1,5%), temblores (1%), náuseas y vómitos (3%), tos (1%), dolor en el sitio de inyección (4,5%)—<b>Frecuencia no definida:</b> hipo, delirium, dolor de cabeza, nistagmo, taquicardia</p>  |  |
| <b>6. Parámetros a vigilar</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titular lentamente hasta observar el efecto deseado, por ejemplo, el inicio de trastornos del habla. Algunos pacientes pueden responder a tan poco como 1 mg (3, 8).</li> </ul> <p><b>Para el personal de enfermería:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antes de la utilización de midazolam intravenoso en cualquier dosis se debe garantizar la disponibilidad inmediata de oxígeno, otros medicamentos y el equipo necesario para la reanimación. <b>Es muy recomendable la disponibilidad inmediata de los agentes de inversión específicos (flumazenil) (8).</b></li> <li>• Los pacientes deben ser vigilados continuamente en búsqueda de los primeros signos de hipo-ventilación o apnea que pueden conducir a hipoxia o paro cardíaco (3, 4, 7, 13).</li> <li>• Vigilar la aparición de signos y síntomas de amnesia anterógrada (3).</li> <li>• Revisar el lugar de la inyección en búsqueda de signos y síntomas de enrojecimiento, hinchazón o dolor (11).</li> </ul>                                       |  |

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>7. Precauciones especiales</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• El midazolam no debe ser utilizado sin individualizar la dosis en particular cuando se utiliza con otros medicamentos que pueden producir depresión del sistema nervioso central.</li> <li>• Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI puede aparecer dependencia física. Por tanto, la interrupción brusca del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia.</li> <li>• Dado el mayor riesgo de apnea, se aconseja una precaución extrema al sedar a recién nacidos y niños prematuros no intubados.</li> <li>• No debe ser administrado a pacientes adultos o pediátricos en estado de shock o coma, o en intoxicación alcohólica aguda con depresión de los signos vitales.</li> <li>• La seguridad y eficacia de midazolam rectal o subcutánea no han sido plenamente establecidas. Se recomienda administrar por vía intramuscular o intravenosa.</li> </ul>   |
| <b>8. Presentaciones comerciales</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dormicum®</b> ampollas por 5 mg/5 mL - 15 mg/3 mL—F. Hoffmann-La Roche Ltd. Registro Sanitario INVIMA 2009M-011080-R2 - 2006 M-008020-R2.</li> <li>• <b>Midazolam</b> ampollas por 5 mg/5 mL o 15 mg/mL.—Varios laboratorios.</li> </ul>   |
| <b>9. Referencias</b>                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clark MA, Harvey RA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Pharmacology: Wolters Kluwer Health; 2011.</li> <li>2. Midazolam en: Martindale: The Complete Drug Reference 35 [CD-ROM]. London: Pharmaceutical Press, 2007. [citada 21 de Agosto de 2015]</li> <li>3. Ficha técnica: Dormicum® 1 mg/mL solución inyectable. Roche Pharma, S.A, Madrid. 2015.</li> <li>4. Product Monograph: Midazolam injection [all concentrations]. Pfizer Canada Inc, Kirkland. 2014</li> <li>5. Sistema de Vigilancia Sanitario, SIVICOS [Base de datos en Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. [citada 21 de Agosto de 2015]. Disponible desde: <a href="http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp">http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp</a>.</li> <li>6. Midazolam en: ATC/DDD Index [Base de datos en Internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2015 [citada 21 de Agosto de 2015]. Disponible desde: <a href="http://www.whocc.no/atc_ddd_index/">http://www.whocc.no/atc_ddd_index/</a>.</li> <li>7. Skidmore-Roth L. Mosby's 2014 Nursing Drug Reference: Elsevier Health Sciences; 2013.</li> <li>8. Midazolam en: DailyMed [Base de datos en Internet]. Bethesda: US National Library of Medicine. 2015 [21 de Agosto de 2015]. Disponible desde: <a href="http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c71371a7-75c5-45b8-b762-8d782d4c71bc">http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c71371a7-75c5-45b8-b762-8d782d4c71bc</a>.</li> <li>9. Midazolam en: DRUGDEX® System [CD-ROM]. Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex. [citada 21 de Agosto de 2015].</li> <li>10. Phelps SJ, Hak EB, American Society of Health-System P. Teddy Bear Book: Pediatric Injectable Drugs: American Society of Health-System Pharmacists; 2004.</li> <li>11. Karch AM. 2012 Lippincott's Nursing Drug Guide: Wolters Kluwer Health; 2012.</li> <li>12. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs, Twelfth Edition. [CD-ROM]. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists; 2004.</li> <li>13. Weinstein S, Plumer AL. Plumer's Principles and Practice of Intravenous Therapy: Lippincott Williams &amp; Wilkins; 2007.</li> </ol> |
| <b>Responsables</b>                  | <p>Ricardo Enrique Ávila De la Hoz, QF, Esp, MSP (c); Michael Macias Vidal, QF, MEP (c)</p> <p>Revisó: Máximo Rodríguez Márceles, QF, Magíster en Farmacología</p>   |

# Farmacología sin corbatas



## Interacciones medicamentosas: Entre la teoría y la práctica

### Resumen

La búsqueda de interacciones medicamentosas se ha constituido en unos de los aportes del farmacéutico al equipo de la salud. Pero para lograr un mayor impacto en el equipo de salud y en los pacientes, la evaluación de las interacciones debe considerar su relevancia clínica, las co-morbilidades y otros factores generadores de interacciones.

**Cuándo se pregunta al químico farmacéutico, ¿qué puede aportar durante la atención del paciente como miembro del equipo de salud? la respuesta parece ser la misma entre todos los profesionales: "...detectar interacciones medicamentosas".**

La búsqueda de interacciones medicamentosas se ha constituido en unos de los aportes del farmacéutico al equipo de la salud, pero existe una gran diferencia entre buscar interacciones y prevenirlas realmente.

Ahora bien, ¿qué es una interacción farmacológica? Según Stockley una interacción se produce cuando los efectos de un fármaco son modificados por la presencia de otro fármaco, un preparado vegetal, un alimento o una bebida, o alguna sustancia química ambiental (1). La frecuencia con que aparecen y la intensidad del efecto van a determinar la importancia clínica de la interacción (2)

En algunos casos se considera que las interacciones farmacológicas relevantes son aquellas que provocan eventos adversos graves (3).

Con relación a la frecuencia de la aparición de las interacciones existe controversia entre los investigadores, puesto que hay resultados contradictorios sobre la incidencia de las mismas (4).

El hecho de que una interacción haya sido descrita en una revista científica no supone que los resultados constituyan una verdad irrefutable o sean generalizables al resto de la población o del grupo farmacológico. La evaluación del grado de representatividad de un caso clínico aislado o de un ensayo clínico sistematizado es una cuestión compleja (5).

Con relación a la búsqueda de la información sobre interacciones medicamentosas, Rodríguez-Terol, et al, plantean que la evaluación de la importancia clínica de las distintas interacciones, es una tarea importante, ya que no se ha encontrado ningún protocolo normalizado a la hora de asignar dicha relevancia (4)

Antes de evaluar las potenciales interacciones (especialmente las serias) de la farmacoterapia instaurada a un paciente, es necesario valorar la necesidad de cada uno de los medicamentos, probablemente el problema real puede estar relacionado con la variada "carta" de medicamentos administrados al paciente en un momento dado. Es decir, la polimedición a la que generalmente son sometidos. (6, 7)

Además de la polimedición, el farmacéutico y los demás profesionales (i.e. médicos y enfermeras) deben identificar otros factores generadores

**Ricardo E Ávila D**  
Químico Farmacéutico  
Farmacéutico Clínico,  
Magíster en Salud  
Pública, Universidad del  
Norte

Secretaría de Salud del  
Atlántico

**Palabras clave**  
interacciones  
medicamentosas,  
relevancia clínica,  
comorbilidades,  
polimedición

de potenciales interacciones medicamentosas, como pueden ser la edad o las comorbilidades.

Dumbreck y Flynn explican que la mayoría de los pacientes presentan comorbilidades y que las guías de práctica clínica suelen escribirse como si los pacientes solo tuvieran un problema de salud, ignorando el impacto que los conjuntos de las recomendaciones de tratamiento para cada una de las patologías pueden tener en el paciente. Este razonamiento puede inducir generalizaciones incorrectas al pensar que todos los pacientes tienen el mismo riesgo de desarrollar una interacción en particular (6).

Cuando se habla de un tema tan interesante para el farmacéutico como las interacciones medicamentosas, es allí donde del farmacéutico tiene que trascender de ser un custodio del conocimiento en el papel o una pantalla de computador, a extraer dicha información para hacer un verdadero seguimiento del paciente in vivo y no in vitro.

Concentrar las actividades del farmacéutico en la búsqueda de interacciones medicamentosas reduce los aportes que este profesional de la salud puede hacer por la salud del paciente.

## Referencias

1. Baxter K. Stockley interacciones farmacológicas. Pharma Editores, Tercera edición 2008.
2. Brumós-Girona L. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1er ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. 367 p.
3. Preskorn SH. Drug-drug interactions: proof of relevance (part I). J Psychiatr Pract. 2005;11(2):116-22.
4. Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. Farmacia Hospitalaria.134-46.
5. La importancia real de las interacciones en: Bot Plus 2.0. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. c2015 [accedida el 11 de noviembre de 2015].
6. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. BMJ. 2015;350.
7. Lima REF, Cassiani SHDB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2009;17:222-7.

## Hechos simples para usar adecuadamente los antibióticos

1. **Establecer políticas y ejecutar acciones** para racionalizar el uso de antibióticos en las instituciones prestadoras de servicios 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. **Generar cambios en la formación** de los prescriptores de medicamentos, en lo que se refiere al uso y abuso de los antibióticos.
5. **Implementar programas** para desincentivar, en las comunidades, el uso de antibióticos sin prescripción médica.
6. **Realizar una evaluación** comparativa de la frecuencia de infecciones asociadas a la atención en salud.
7. **Nada como la prevención** para evitar el uso indebido de antibióticos.
8. **Mejorar los laboratorios de microbiología** para que ofrezcan resultados más precisos.

**Fuente:** Organización Mundial de la Salud



# ¿Está razonablemente justificada la inclusión del omeprazol (uso parenteral) para una unidad de urgencias de baja complejidad?

## Máximo Rodríguez M

Químico Farmacéutico,  
Magíster en  
Farmacología  
Profesor Asociado,  
Dpto. de Farmacia,  
Universidad Nacional de  
Colombia

## Palabras clave

inhibidores de  
bomba de protones,  
omeprazol, hemorragia  
gastrointestinal

## Resumen

La indicación intravenosa de los inhibidores de bomba de protones se ha establecido básicamente para hemorragia la gastrointestinal y como coadyuvante en el síndrome de Zollinger-Ellison. En instituciones de baja complejidad se recomienda su uso únicamente para la primera indicación y con la única intención de administrar las primeras dosis a manera de infusión. Las cantidades deben ser coherentes con las estadísticas de consumo para esta indicación

**Los inhibidores de bomba de protones actúan inhibiendo irreversiblemente la bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)ATPasa para impedir la secreción del ácido clorhídrico tanto basal como estimulada por acetilcolina, gastrina o histamina, a nivel de las células parietales gastrointestinales (1). La indicación intravenosa (IV) de estos medicamentos se ha establecido básicamente para hemorragia gastrointestinal (2,3) y como coadyuvante en exacerbaciones de hipersecreciones para el síndrome de Zollinger-Ellison (4).**

Su uso por vía parenteral en lugar de la vía oral en úlcera duodenal activa es controversial ya que, debido a su mecanismo de unión irreversible a la bomba de protones, su acción es mucho más larga (hasta más de 24 horas) que su tiempo de vida media (entre 0.5 y 1 hora) (5,6), especialmente si el paciente ya se encuentra tomando el medicamento por vía oral (7).

La otra opción conveniente para la administración parenteral es cuando el paciente no dispone de la vía de administración oral habilitada, como es usual en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados críticos, urgencias o de cirugía.

Así, su uso IV sólo sería congruente cuando la atención corresponda al tratamiento de sangrado gástrico evidente o por hipersecreción ácida gástrica de un paciente con endocrinopatía ya diagnosticada por especialista (gastroenterólogo u oncólogo) como el síndrome de Zollinger-Ellison.

En instituciones de atenciones de baja complejidad correspondería por tanto únicamente al primer caso y con la única intención de administrar las primeras dosis a manera de infusión [8 mg/hora (8)] para iniciar su traslado a una institución de alta complejidad para completar su diagnóstico y continuar tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, cuando se comprometen la vida o funcionalidad de la persona y que requiere de la protección inmediata de servicios, como se estipula en la Resolución 2003 de 2014 que reglamenta las condiciones de habilitación de servicios de salud de las IPS de baja complejidad (9).

Por tanto, la disponibilidad de omeprazol como representante del grupo farmacológico en presentación inyectable (polvo liofilizado para reconstituir) sería pertinente en salas de urgencias de este tipo de instituciones y en cantidad congruente con las estadísticas de consumo para esta indicación.



## Agradecimientos

El autor agradece al químico farmacéutico Martín Alvis Serrano por aportar la pregunta que suscitó la presente revisión.

## Referencias

1. Ritter J, Lewis. A textbook in Clinical Pharmacology and Therapeutics.
2. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 19;152(2):101-13.
3. NICE (2012) Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. NICE clinical guideline 141. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg141/resources/acute-upper-gastrointestinal-bleeding-in-over-16s-management-35109565796293>. [consultado 02 de noviembre de 2015].
4. Ito T, Igarashi H, Uehara H, Jensen RT. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Feb;14(3):307-21.
5. Cederberg C, Rohss K, Lundborg P, et al: Effect of once daily intravenous and oral omeprazole on 24hour intragastric acidity in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:179184.
6. Andersson T: Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors: focus on omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31:928.
7. Muller P, Seitz H, Simon B, et al: Acid secretion after omeprazole treatment of several days (letter). *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107:1985.
8. SimonRudler M, Massard J, BernardChabert B, et al: Continuous infusion of high-dose omeprazole is more effective than standard-dose omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding: a retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(8):949954.
9. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2003 del 24 de mayo de 2014. Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los Prestadores de Servicios de Salud y de habilitación de servicios de salud. [consultado 02 de noviembre de 2015].



## Extras

# El caso de la flibanserina

El Comité Editorial del Boletín de Información de Medicamentos del Atlántico reconoce que la **Fundació Institut Català de Farmacología** es el titular de los derechos de propiedad intelectual, incluyendo derechos de autor del presente artículo.

### Palabras clave

flibanserina, deseo sexual hipoactivo, enfermedades inventadas, ensayo clínico, conflicto de intereses

**P**resiones industriales, conflictos de intereses, la FDA que abandona su responsabilidad de proteger a la ciudadanía, puertas giratorias, invención de enfermedades, uso de variables de dudosa entidad en la investigación clínica y explotación de la mujer con argumentos pseudofeministas, son unos cuantos ingredientes de la aprobación de flibanserina por la FDA de EEUU. Los autores de este artículo son tres miembros del Comité Asesor.

Un Comité científico Asesor de la FDA que había rechazado este fármaco anteriormente en dos ocasiones, acabó recomendando a la agencia, por 18 votos a 6, la aprobación de flibanserina a

condición que se realizaran estudios de seguimiento de sus efectos indeseados. La FDA había rechazado dos veces el fármaco a causa de un perfil beneficio-riesgo desfavorable.

La flibanserina fue originalmente desarrollada como antidepresivo, pero no mostró eficacia. En ensayos en fase II en pacientes con depresión, el fármaco mostró un efecto mayor que placebo en las respuestas a una de las preguntas del cuestionario general, sobre deseo sexual.

A partir de este momento el desarrollo de este fármaco se orientó como posible tratamiento del deseo sexual hipoactivo (DSH), definido como "fantasías y deseos sexuales persistentemente o repetidamente deficientes o ausentes",

acompañadas de “malestar notable y dificultades interpersonales” que no se explican por un trastorno mental no sexual, uso de fármacos, grave estrés en las relaciones o una patología médica general”.

En 2013 el DSM V combinó el deseo sexual hipoactivo con el trastorno de excitación sexual femenina para definir una nueva entidad, el trastorno del interés y la excitación sexuales femeninas (HSDD en inglés). Este trastorno no tiene tratamientos aprobados por la FDA y la FDA ha reconocido que se trata de una patología con necesidades médicas no cubiertas.

En la primera solicitud presentada a la FDA para la indicación de DSH en 2009, en los dos ensayos clínicos principales no se pudo demostrar una mejoría estadísticamente significativa en comparación con placebo, sobre una variable de deseo sexual para la que se usaba una sola pregunta en una agenda electrónica que era rellenada diariamente por las participantes.

Aunque la otra variable principal (el número de episodios sexuales satisfactorios notificados por la participante) y la variable secundaria (la subescala de deseo sexual del Índice de Función Sexual Femenina (Female Sexual Function Index, FSFI) alcanzaron el dintel preespecificado de eficacia, la FDA rechazó la aprobación después que un Comité Asesor votara unánimemente en este sentido.

En 2013 la compañía presentó una nueva solicitud de aprobación del fármaco, con resultados de un nuevo ensayo clínico de fase III en el que una de las dos variables principales fue la puntuación de deseo de la FSFI en lugar de las respuestas en la agenda electrónica.

Los resultados mostraban diferencias con placebo que eran estadísticamente significativas pero numéricamente menores al cabo de 24 semanas [un incremento de 0,3 en la subescala FSFI de deseo (que tiene un recorrido de 1,2 a 6,0) y un aumento de 0,5 episodios sexuales satisfactorios al mes]. En un “análisis de respondedoras” de los ensayos en fase III

realizado por la FDA, tras restar el efecto placebo, alrededor de un 8% a 13% de las mujeres había por lo menos “mejorado mucho” por lo menos en una de las variables principales.

En la evaluación de esta solicitud en la FDA en 2013 se plantearon varios problemas de toxicidad, como riesgo de hipotensión y síncope (relativamente bajos: 0,5% con flibanserina y 0,3% con placebo), somnolencia, efectos adversos cuando se consume con alcohol o inhibidores del CYP3A4 como contraceptivos orales o fluconazol. La incidencia de sedación más acontecimientos relacionados con hipotensión fue de 28,6% con flibanserina comparado con 9,4% con placebo).

Además, los ensayos habían sido realizados en mujeres con buen estado de salud que no tomaban hipnóticos, analgésicos opiáceos ni muchos otros medicamentos: Además, fueron de corta duración, en comparación con el tiempo que puede durar su consumo. A la vista de estos problemas, así como de una eficacia modesta, la FDA volvió a rechazar la solicitud de registro y recomendó la realización de estudios adicionales “de seguridad”.

En esta nueva ocasión, en 2015, no se presentaron nuevos resultados sobre eficacia. La compañía se limitó a presentar nuevos resultados de seguridad, como un estudio que sugería que flibanserina no afecta la capacidad de conducción de vehículos al día siguiente, una comparación del perfil de efectos indeseados con los de otros medicamentos comercializados (!) y un análisis que confirmaba los efectos de potenciación con el alcohol. Vale la pena señalar que el estudio sobre interacción con alcohol fue realizado en 25 voluntarios sanos, de los que sólo dos eran mujeres.

Vale la pena comentar otras cuestiones relacionadas con el registro de flibanserina. En primer lugar, tras el segundo rechazo de la FDA en 2013, se creó un grupo activista denominado Even the Score (que podría traducirse por Empata el Partido), para reivindicar lo que llamó la

“igualdad de género” en el acceso a los tratamientos para la disfunción sexual. Este grupo, inicialmente creado por la actividad de un consultor de la compañía que había sido anteriormente director de la Oficina de Salud de la Mujer de la FDA, promovió el mensaje según el cual existen 26 medicamentos aprobados para la disfunción sexual masculina y ninguno para la femenina. Este mensaje ha sido respondido por la FDA, porque no hay medicamentos registrados para estimular el deseo sexual en el hombre y porque entre estos 26 productos muchos son diferentes formulaciones de testosterona.

Flibanserina no ha sido el primer medicamento cuyo registro por la FDA ha sido apoyado por grupos de “activistas” alentados por la compañía solicitante. En esta ocasión la principal novedad ha sido el mensaje de sesgo de género relativo a la regulación de la FDA, en campañas en redes y medios sociales e incluso con cartas dirigidas a los congresistas.

Por otra parte, la manera cómo se evaluó el deseo sexual, una variable “blanda” en investigación, también es objeto de críticas. La variable principal pasó de ser una puntuación diaria del episodio más intenso de deseo en la primera solicitud, a los episodios recordados durante un período de 4 semanas y la frecuencia y la intensidad del deseo medido con la subescala de deseo del cuestionario FSFI.

La FDA planteó dudas sobre la utilidad del cuestionario FSFI para evaluar el deseo sexual, tanto en contenido como en el período de tiempo abarcado en el cuestionario. No obstante, el debate en la reunión del Comité de 2015 no se centró en la eficacia.

Una última incertidumbre, que fue objeto de debate importante en el Comité, fue la relativa a las condiciones de uso de

flibanserina en la práctica real. Es muy probable que este medicamento sea utilizado en condiciones diferentes a las aprobadas por parte de una población de mujeres más heterogénea que la que ha participado en los ensayos clínicos, en la que muchas no presentarán los criterios del HSDD y muchas tendrán otras patologías asociadas, todo lo cual incrementa el riesgo de efectos adversos.

La FDA regula medicamentos, no la práctica de la medicina. El debate del Comité sobre el uso en condiciones no autorizadas subraya el reto al que se enfrenta la FDA cuando evalúa un producto que puede ser útil para un determinado grupo de personas pero que tiene un perfil de efectos deseados e indeseados que lo hacen inaceptable para un consumo más amplio.

A pesar del voto positivo de 2015, el Comité recomendó la aplicación de estrategias de minimización de riesgos (REMS en inglés), entre ellas la posible certificación obligatoria de profesionales sanitarios para prescribir y dispensar el medicamento.

De todos modos, a pesar de la insistencia del Comité sobre la aplicación de estas medidas para mejorar la seguridad del empleo de flibanserina, las pruebas de la capacidad de estas REMS para cumplir esta promesa son escasas en el mejor de los casos.

## Referencias

---

1. Gellad WF, Flynn KE, Alexander G. Evaluation of Flibanserin: Science and Advocacy at the FDA. *JAMA*. 2015;314(9):869-870. doi:10.1001/jama.2015.8405.
2. Young K. FDA advisers back approval of first drug for female sexual dysfunction *Journal Watch (Journal Watch)* 5 de junio 2015. 1 pag.

### 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 [www.atlantico.gov.co](http://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.

**Suscríbese o actualice** sus datos enviando los datos de abajo a esta dirección de correo electrónico [farmacovigilancia.atlantico@gmail.com](mailto:farmacovigilancia.atlantico@gmail.com). En el asunto del mensaje escriba alguna de las siguientes opciones:

- Envíame una copia impresa
- 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<br>Secretaría de Salud del Atlántico<br>Calle 40 entre Cra. 45 y 46<br>Barranquilla (CO) |
| Teléfono        | (5) 330 7053  |
| Fax             | (5) 330 7444  |
| Email           | <a href="mailto:farmacovigilancia.atlantico@gmail.com">farmacovigilancia.atlantico@gmail.com</a>              |
| Sitio web       | <a href="http://www.atlantico.gov.co">www.atlantico.gov.co</a>  |
| Twitter         | @PFVAtlantico   |

### Comité ejecutivo de redacción

#### Directora

Dilia E. Borge B.

#### Director de producción

Ricardo Ávila De la Hoz

#### Editor médico

Hernán Argote B.

#### Editores adjuntos

Michael Macias V.

Máximo Rodríguez M.

José J López G.

### 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.

© 2015 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