

Medellín, 28 de septiembre de 2015

## PROBLEMA RELACIONADO CON MEDICAMENTO

### CASO 2: Diclofenaco, uso intravenoso

**DESCRIPCIÓN DEL CASO:** en septiembre de 2015 recibimos una solicitud asincrónica de asesoría técnica, enviada por un médico especialista, acerca de la racionalidad del uso intravenoso de diclofenaco. En la consulta, el especialista manifestaba que “hace unos 5 años vengo usando diclofenaco de manera intravenosa, habitualmente se prepara en 100 cc de solución salina normal y se pasa en un periodo de 30 minutos. Esta practica la copié de colegas anesthesiólogos que ya lo usaban antes. Aunque no tengo una casuística sistemática, puedo asegurar que nunca he visto reportado un evento adverso asociado a este uso. He consultado en internet y he visto guías para este uso, que se diferencian del descrito porque habitualmente añaden bicarbonato para neutralizar la acidez del medicamento. también he visto algunos artículos clínicos usando esta vía. Entiendo que el problema del uso intravenoso es que se haga directo en la vena, pues la acidez del medicamento produciría flebitis química intensa, por eso la etiqueta tiene solo el uso intramuscular. Supongo que al diluirlo se atenúa este problema. En concreto, me gustaría conocer su respetable concepto técnico en torno al uso intravenoso de las formulaciones comerciales de diclofenaco disponibles en Colombia y si está a su alcance, orientarme sobre la búsqueda bibliográfica.”

### BIBLIOGRAFÍA RELACIONADA:

1. Leeson RM, et al. Dyloject, a novel injectable diclofenac formulation, offers greater safety and efficacy than voltarol for postoperative dental pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2007 Jul-Aug;32(4):303-10.
2. Madden GB. Co-administering diclofenac with intravenous paracetamol or Hartmann's solution. *Anaesthesia.* 2014 Feb;69(2):191-2. doi: 10.1111/anae.12578.
3. Dyloject. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022396lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022396lbl.pdf)
4. McCormack PL, Scott LJ. Diclofenac sodium injection (Dyloject): in postoperative pain. *Drugs.* 2008;68(1):123-30.
5. <http://www.novartis.com.ar/novartis-argentina/grupo-novartis-en-argentina/pdf/Prospectos%20web%20mar2014/Voltaren%20ampollas.pdf>
6. INVIMA. [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
7. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1339/SPC/Volta-rol+Ampoules/>
8. Singh R, et al. Anaphylactic reaction to intravenous diclofenac. *Indian J Crit Care Med.* 2011 Jan-Mar; 15(1): 37–39.
9. Alkhawajah AM. Fatal anaphylactic reaction to diclofenac. *Forensic Sci Int.* 1993 Jun;60(1-2):107-10.
10. Campbell WI, Watters CH. Venous sequelae following i.v. administration of diclofenac. *Br J Anaesth.* 1989 May;62(5):545-7

## FÓRMULA

Al menos 1 de los fabricantes (Novartis) de una de las marcas registradas (Voltaren), tiene disponible la composición de su producto (referencia 5). Dicho fabricante afirma que cada ampolla de 3 mL contiene 75 mg de diclofenaco sódico, acompañado de los siguientes excipientes: manitol apirógeno 18 mg, metabisulfito de sodio 2 mg, alcohol bencílico 120 mg, propilenglicol 600 mg, hidróxido de sodio hasta pH 8,6, agua para inyección c.s.p. 3 mL. Dicha composición corresponde con lo descrito en la farmacopea europea (referencia 7).

## ANÁLISIS DEL CASO

Hasta septiembre de 2015, en Colombia hay 76 productos con registro INVIMA vigente o en renovación, que contienen diclofeanco (referencia 6). Treinta de estos 76 (39%), corresponden a ampollas inyectables en presentación de 75 mg en 3 mL. Algunas de las marcas aprobadas por el INVIMA para ser administradas vía venosa son: VITALIS, CORPAUL, OPHALAC, PROCAPS y NOVARTIS.

Históricamente, el diclofenaco ha sido utilizado generalmente en sus formas farmacéuticas para administración oral, transdérmica e intramuscular, pero infrecuentemente por vía intravenosa. Esta restricción no obedece al perfil de seguridad del principio activo, sino a las propiedades fisicoquímicas del medicamento, que limitan el uso por esta vía. Dentro de las principales dificultades encontramos:

1. El medicamento en su formulación clásica es muy poco hidrosoluble, por lo que tiende naturalmente a cristalizar o supersaturarse en soluciones acuosas, como cloruro de sodio 0.9%, dextrosa 5% o Hartmann. Novartis ha descrito que el producto “es prácticamente insoluble en agua y la solubilidad total depende exponencialmente del pH” (referencia 2).
2. Adicionalmente, el medicamento en su formulación clásica posee una alta tendencia a la oxidación, razón por la cual normalmente posee antioxidantes, como metabisulfito de sodio o bisulfito de sodio. Las sales de sulfito están implicadas en reacciones graves de hipersensibilidad (anafilaxia), principalmente cuando son administradas por vía venosa rápida –bolos- (referencias 8 y 9).

3. Para evitar efectos deletéreos venosos (referencia 10), los fabricantes recomiendan mantener el pH de la solución a infundir entre 6,8 (mínimo) y 8,3 (ideal). El pH del medicamento en la ampolla oscila entre 8,5 y 8,6. Por lo anterior, cuando la formulación clásica es diluida en grandes volúmenes, se modifica el pH, favoreciendo la cristalización o la precipitación, entonces se recomienda abiertamente regularla nuevamente (referencia 5) mediante tampón con solución inyectable de bicarbonato de sodio (0,5 mL al 8,4% o 1 ML al 4,2%).

Debido a las dificultades técnicas que implica la alcalinización sugerida anteriormente, y a la enorme importancia del principio activo para el tratamiento dolor operatorio moderado a grave o para profilaxis del dolor post-operatorio, se han diseñado nuevas formulaciones (por ejemplo, Dyloject®) que en diciembre de 2014 recibió la aprobación por la FDA (referencia 3). Esta nueva formulación usa hidroxipropil beta-ciclodextrina (HP betaCD) en vez de propilenglicol y alcohol benzílico (PG-BA, en las fórmulas clásicas) como solubilizadores (referencia 4), lo que además de evitar el problema de la cristalización también mantiene un perfil farmacocinético similar, sin alterar la eficacia del producto, pero reduciendo los episodios de tromboflebitis asociados con las fórmulas clásicas (referencia 1)

## CONCLUSIÓN

Debido a que en Colombia, la información asociada al registro sanitario no describe la formulación exacta con la que se se está fabricando cada medicamento, en el caso de diclofenaco para uso parenteral, lo más probable es que deba amortiguarse cada ampolla con bicarbonato de sodio si requiere ser administrada por vía venosa diluida en una solución acuosa para infundir. Adicionalmente, no se encontró en la información disponible por INVIMA ninguna aprobación de un diclofenaco con HP betaCD.

Para tener una mayor certeza, recomendamos preguntar al proveedor si su producto puede ser administrado por vía venosa y si requiere amortiguar la solución con bicarbonato de sodio. En caso de ser la formulación clásica (PG-BA como solubilizadores) es muy importante añadir el bicarbonato de sodio ya que de no hacerlo el principio activo se cristalizará o precipitará, incrementando el riesgo tromboflebitis. Debido a que al menos un fabricante (Novartis) describe claramente la necesidad de adicionar dicho tampón para las infusiones venosas, el no seguir la instrucción de uso y manipulación del producto podría considerarse como un uso fuera de etiqueta, dejando la responsabilidad exclusivamente sobre el facultativo. En caso de utilizar equipos de infusión con filtro para intentar evadir el problema de solubilización, que es lo más probable, debe mencionarse que el producto quedará retenido en el filtro y el paciente quedará subdosificado.