

Índice

1. Presentaciones líquidas: ¿Solución y problema?
2. ¿Quién notifica casos alertantes en Madrid?
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

¡NUEVO!



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,
Carmen Ibáñez Ruiz

Presentaciones líquidas: ¿Solución y problema?

1

Las presentaciones líquidas para administración oral permiten individualizar la dosis y facilitan la administración de medicamentos en determinados grupos de edad y condiciones de salud. Sin embargo, conllevan la posibilidad de **errores no intencionados** en la dosis administrada por problemas específicos en relación con la presentación líquida. Se pueden producir confusiones debido al empleo de diferentes unidades de medida tanto en la prescripción como en los prospectos (mg, ml, cucharadas), por la diversa adecuación, precisión y facilidad de uso de los dispositivos utilizados para su medida y administración, y en relación con la claridad de los prospectos y de las instrucciones proporcionadas por los profesionales sanitarios.

Entre los dispositivos que se utilizan para la administración de estos medicamentos se encuentran las cucharas de casa (que no se recomiendan en ningún caso), las cucharas específicas, los tapones y

vasitos dosificadores (no se recomiendan para medicamentos con margen terapéutico estrecho), las pipetas graduadas y las jeringas para administración oral¹, dispositivos frecuentemente incluidos en el envase. (Figura 1)

En varios estudios aleatorizados se ha tratado de evaluar la influencia de los prospectos y de los dispositivos dosificadores en los errores ocurridos al medir diferentes dosis, en padres de niños de edad ≤ 8 años^{2,3,4}. Se ha observado que se cometen menos errores de dosificación cuando se utilizan jeringas dosificadoras que cuando se utilizan vasitos, cuando la capacidad del dispositivo es acorde con la dosis que se pretende medir (especialmente si se trata de cantidades pequeñas), cuando el prospecto proporciona las instrucciones en una sola unidad de medida (solo en ml), y cuando en el mismo además del texto se incluyen pictogramas explicativos.

Figura 1. Dispositivos para administración de medicamentos por vía oral



En el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid se han recibido varios casos de sospechas de reacciones adversas en relación con posibles errores de medicación con presentaciones líquidas en “frasco” (soluciones, jarabes, suspensiones o emulsiones), por lo que decidimos revisar los medicamentos con este tipo de presentación, excluyendo los preparados en sobres, liofilizados, unidosis, los de administración en gotas y en pulsaciones.

¿AFECTA A MUCHOS MEDICAMENTOS?

En el nomenclátor de prescripción de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁵, en el Excel de presentaciones a 21/02/2020 se han identificado **424** presentaciones líquidas de medicamentos comercializados, con las exclusiones arriba indicadas, que corresponden a **118** principios activos solos y al menos **30** asociaciones a dosis fijas diferentes. De estas presentaciones, **125** se dispensan sin receta, **249** están sujetas a prescripción médica, **30** son de Diagnóstico hospitalario y **20** de Uso hospitalario. En la tabla 1 se puede ver por área terapéutica el número de presentaciones líquidas y los principios activos que contienen.

Este problema potencial, por tanto, afecta a medicamentos de muy diferentes áreas terapéuticas, con y sin receta, y no es exclusivo del grupo de edad pediátrico. Si en los estudios comentados anteriormente más del 80% de los padres cometían algún error de medida y más del 20% algún error importante ($\geq 2 \times$ dosis)^{3,4}, es de suponer que cuando se utilizan en población anciana las dificultades de comprensión o manejo de los propios pacientes o sus cuidadores podría ser incluso mayor.

¿PUEDE SER UN PROBLEMA?

En muchas ocasiones estos errores de medida pueden no tener repercusión clínica, pero en otros la probabilidad de que la tengan es muy alta. Es bien conocido que las distonías agudas por cleboprida generalmente aparecen en los primeros días de tratamiento y se relacionan con la administración de dosis altas. Los medicamentos que contienen cleboprida incluyen vasitos dosificadores con capacidad superior a la dosis habitual por toma. Se han revisado las notificaciones espontáneas incluidas en FEDRA a fecha 10/10/2019 y se ha comparado la notificación de distonías con cleboprida en presentaciones líquidas (solución/emulsión) respecto a presentaciones sólidas (comprimidos/cápsulas). De las 128 distonías notificadas, el 78% corresponden a cleboprida “líquida” y

Tabla 1. Principios activos incluidos en presentaciones líquidas de medicamentos comercializados

GRUPO FARMACOLÓGICO (NÚMERO DE PRESENTACIONES LÍQUIDAS)	PRINCIPIOS ACTIVOS
TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO (38)	
Propulsivos (10)	Cinitaprida, cleboprida, domperidona, metoclopramida, simeticona y asociaciones
Laxantes (19)	Parafina líquida, lactulosa, aceite ricino, macrogol, hidróxido de magnesio, y asociaciones
Otros (9)	Almagato, magnesio, loperamida, nistatina, pidolato magnesio, calcio fosfato, asociaciones estimulantes del apetito
SISTEMA CARDIOVASCULAR (5)	Propranolol, valsartan, troxerutina, piracetam + dihidroergocristina
SISTEMA GENITOURINARIO (3)	Terazosina
PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS (2)	Prednisolona, prednisolona + clorfenamina
ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO (77)	
Antibacterianos (54)	Amoxicilina, amoxicilina + clavulánico, ampicilina, azitromicina, cefadroxilo, cloxacilina, ciprofloxacino, doxiciclina, fenoximetilpenicilina-benzatina, fosfomicina, josamicina, metronidazol, nitrofurantoina, sulfametoxazol + trimetoprima, trimetoprima
Antivirales (15)	Abacavir, aciclovir, darunavir, emtricitabina, fosamprenavir, lamivudina, lopinavir + ritonavir, nevirapina, oseltamivir, ribavirina, tipranavir, valganciclovir, zidovudina
Antifúngicos y antimicobacterias (8)	Fluconazol, posaconazol, voriconazol, rifampicina
ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES (5)	Ciclosporina, micofenolato de mofetilo, sirolimus, megestrol
SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO (31)	Ibuprofeno
SISTEMA NERVIOSO (118)	
Analgésicos (19)	Paracetamol, morfina, pizotifeno, codeína + ibuprofeno, codeína + paracetamol
Antiepilépticos (25)	Brivaracetam, eslicarbazepina, lacosamida, levetiracetam, oxcarbazepina, perampanel, pregabalina, rufinamida, valproato sodio
Antipsicóticos (28)	Amisulprida, aripiprazol, risperidona,
Medicamentos contra la demencia (26)	Galantamina, ginkgo biloba, memantina, rivastigmina,
Antidepresivos (4)	Fluoxetina, sertralina
Psicoestimulantes (7)	Citicolina, atomoxetina, piracetam, asociación (GABA + glutamato magnesio + GABA + piridoxina)
Ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (2)	Hidroxicina, glutamato magnesio + prometazina
Otros (7)	Metadona, levometadona, oxicato de sodio, riluzol, betahistina
ANTIPARASITARIOS (3)	Atovaquona, mebendazol, pirantel embonato,
SISTEMA RESPIRATORIO (142)	
Preparados para la tos y el resfriado (106)	Codeína, dextrometorfano, acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, brovanexina, carbocisteína, guaifenesina, cloperastina, levodropropizina, noscapina, hedera helix, tomillo, pelargonium sidoides
	Asociaciones de ANTITUSÍGENOS (dextrometorfano, codeína) +/- EXPECTORANTES (guaifenesina, sulfoguaicolato, bromhexina, carbocisteína) +/- ANTIHISTAMÍNICOS (clorfenamina, tirolidina, difenhidramina, prometazina, doxilamina) +/- SIMPÁTICOMIMÉTICOS (pseudoefedrina, fenilefrina, efedrina) +/- ANALGÉSICOS (paracetamol) +/- ANTIBIÓTICOS (trimetoprim + sulfametoxazol) +/- BRONCODILATADORES (diprofilina) +/- PLANTAS MEDICINALES
Antihistamínicos para uso sistémico (29)	Bilastina, cetirizina, desloratadina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, ebastina, ketotifeno, levocetirizina, loratadina, meclozina, mequitazina, rupatadina, fenilpropanolamina + clocinizina,
Broncodilatadores y descongestionantes nasales para uso sistémico (7)	Salbutamol, terbutalina, teofilina, mepiramina, terbutalina + guaifenesina , clorfenamina + fenilefrina + difenhidramina

el 22% a cleboprida “sólida”. Las distonías suponen el 38% de todo lo notificado con presentaciones líquidas (100/260) y sólo el 13% de lo que se notifica con presentaciones sólidas (28/217). Existe una desproporción de notificación de distonías con cleboprida en presentaciones líquidas respecto a sólidas, lo que iría a favor de que los pacientes reciban dosis

más altas con las formas líquidas, puesto que además se consumen menos las presentaciones líquidas que las sólidas. Ante una sospecha de RAM notificada con cleboprida, si es con presentación líquida existe mayor probabilidad de que se trate de una distonía que si se trata de una presentación sólida.

En un estudio retrospectivo, un panel de expertos evaluó 4.756 eventos adversos registrados como importantes y relacionados con medicamentos sin receta para la tos y el resfriado, ocurridos en niños <12 años entre 2009 y 2016 en Estados Unidos. El 10,8% de los mismos (513) se relacionaron con errores de medicación y de ellos el 93,2% se debía a la administración de una dosis equivocada. El 74,3% de estos casos requirió evaluación en un centro sanitario, el 24,6% requirió ingreso hospitalario, y de ellos el 40% ingreso en UCI. Más de la mitad ocurrieron en niños menores de 6 años (54%). El 81,7% de los errores se produjeron con presentaciones líquidas y el medicamento más frecuentemente implicado fue el dextrometorfano⁶.

En España hay comercializados 24 medicamentos en presentación líquida que incluyan el dextrometorfano en su composición, 14 como único componente y 10 en asociación (con antihistamínicos y/o expectorantes y/o analgésicos y/o simpaticomiméticos), todos ellos sin receta médica. Revisando los prospectos disponibles en la página de la AEMPS⁷, en 19 casos la dosificación se expresa solo en ml, en 4 en más de una unidad. Sólo 3 presentaciones proporcionan jeringa o "dosificador" graduado, el resto incluyen vasitos dosificadores (13) o cucharillas (9), en dos presentaciones el dispositivo de administración depende del tamaño del frasco, y en un caso no consta que se proporcione ningún dispositivo. En 8 prospectos no se da ninguna información sobre la existencia de marcas graduadas en los dispositivos y de los 15 en los

que sí se indica, en 5 sobran marcas respecto a las dosis recomendadas y en 1 falta marca para la dosis más baja. En ningún prospecto figuran dibujos o esquemas sobre el dispositivo de administración y su gradación. (Tabla 2)

¿QUÉ PODEMOS HACER?

Próximamente entrará en vigor una guía europea⁸ en la que se van a regular los dispositivos que vienen dentro del cartón y se proporcionan junto con el propio medicamento, como las jeringas dosificadoras, cucharas o vasitos para administración oral, puesto que pueden influir en la calidad y en el perfil de seguridad y eficacia del propio medicamento. La ficha técnica deberá recoger cómo es el dispositivo y las instrucciones para su uso adecuado, pero, sobre todo, se establece que el prospecto debe proporcionar instrucciones claras y sencillas sobre cómo debe utilizarse el dispositivo y estar escrito de tal forma que se prevengan los errores de medicación. Los dispositivos que se proporcionen con los medicamentos tendrán que demostrar que proporcionan la dosis requerida para el uso de ese medicamento en concreto con exactitud, uniformidad y de forma reproducible. Cualquier marca o graduación en el dispositivo deberá justificarse por la posología recogida en la ficha técnica.

Mientras los medicamentos comercializados se vayan adaptando a la nueva normativa, todos los profesionales sanitarios debemos tener en cuenta que las presentaciones líquidas pueden ser una solución pero también una

fuerza de problemas que hay que tratar de prevenir. Los médicos al prescribir, los farmacéuticos al dispensar (con especial atención a los medicamentos sin receta) y todos, junto con los enfermeros, al informar detalladamente a los pacientes y/o cuidadores, procurando:

- Indicar la dosis únicamente en mililitros, con especial atención a las prescripciones electrónicas.
- Revisar el dispositivo con el que se va a administrar el medicamento en la ficha técnica.
- Explicar su uso y tratar de asegurar la correcta comprensión.
- Si se considera que el dispositivo puede ser fuente de error, proporcionar por escrito instrucciones específicas.
- Ante cualquier sospecha de reacción adversa, comprobar la dosis administrada y notificarlo al Centro de Farmacovigilancia recogiendo las dosis realmente recibidas.

Tabla 2. Dextrometorfano: Número de presentaciones líquidas comercializadas e información incluida en el prospecto

COMPOSICIÓN (mg/ml)	Nº de PRESENTACIONES	UNIDAD en DOSIS (N)	DISPOSITIVO INCLUIDO (N)	INDICA GRADUACIÓN (N)	SOBRAN MARCAS (N)	EDAD AUTORIZADA (N)
< 2 mg/ml	3	ml (3)	Jeringa (1) Vaso dosificador (2)	Si (2) No (1)	No (1) Si (1) ¿? (1)	7-11 años (1) ≥ 6 años (1) ≥ 12 años (1)
2 mg/ml	8	ml (1) ml/mg (6) ml/cucharilla (1)	Vaso dosificador (3) Cucharilla (3) Dosificador graduado (1) Jeringa/cucharilla (1)	Si (6) No (2)	No (6) ¿? (2)	≥ 2 años (6) ≥ 6 años (1) ≥ 12 años (1)
3 mg/ml	3	ml (1) ml/mg (1) ml/mg/cucharilla (1)	Cucharilla (3)	Si (2) No (1)	No (2) ¿? (1)	≥ 2 años (1) ≥ 6 años (1) ≥ 12 años (1)
En asociación (dextrometorfano 0,5-3 mg/ml)	10	ml (9) ml/mg (1)	Vaso dosificador (7) Cucharilla (1) Vaso/cucharilla (1) No consta (1)	Si (6) No (5)	No (2) Si (3) ¿? (5) Faltan (1)	2-11 años (1) ≥ 6 años (7) ≥ 12 años (2)

Bibliografía

- 1.EMA. Reflection paper: Formulations of choice for the pediatric population. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
- 2.Yin HS et al. Randomized Controlled Trial of a Pictogram-Based Intervention to Reduce Liquid Medication Dosing Errors and Improve Adherence Among Caregivers of Young Children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(9):814-822
- 3.Yin HS et al. Liquid Medication Errors and Dosing Tools: A Randomized Controlled Experiment. Pediatrics. 2016;138(4):e20160357
- 4.Yin HS et al. Pictograms, Units and Dosing Tools, and Parent Medication Errors: A Randomized Study. Pediatrics.2017;140(1): e20163237
- 5.AEMPS. Nomenclátor de prescripción. <https://cima.aemps.es/cima/publico/nomenclator.html>
6. Wang GS. Medication Errors From Over-the-Counter Cough and Cold Medications in Children. Academic Pediatrics. 2019. Article in Press. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2019.09.006>
- 7.Fichas técnicas y Prospectos, en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- 8.EMA. Guideline on the quality requirements for drug-device combinations. Draft 29 May 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/quality-requirements-drug-device-combinations#current-version---draft-guideline-section>