



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Estudio técnico del diazepam para el tratamiento de gestantes con eclampsia, en el marco del procedimiento técnico científico y participativo de exclusiones

Reporte N° 04

Agosto de 2017

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Grupo desarrollador

- Díaz Ortega, Miguel. Bacteriólogo, Magíster en Epidemiología Clínica. Epidemiólogo sénior, Coordinador Centro Cochrane, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS.
- López Delgado, Nancy. Química Farmacéutica, Especialista en Gerencia Hospitalaria, MSc. (c) en Gestión y Auditorías Ambientales. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS.
- Barrera Hernández, Andrea. Médico Cirujano, Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Revisión por pares

- Pinzón Flórez, Carlos. Médico, Magíster en Epidemiología Clínica, Doctor en Salud Pública con área de concentración en Sistemas de Salud. Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS.
- Juan José Yepes-Nuñez. Médico, especialista en Alergología, magíster en Epidemiología Clínica, Candidato a Doctor en Epidemiología Clínica, McMaster University. Profesor, Universidad de Antioquia.

Entidad que solicitó el informe

Este estudio técnico se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del procedimiento técnico científico y participativo para la determinación de los servicios y tecnologías que no podrán ser financiados con recursos públicos asignados a la salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS. Contrato N° 487 de 2017.

Conflictos de interés

Los integrantes del grupo desarrollador declararon bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS, que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar, que hubiese afectado el desarrollo de este estudio técnico.

Declaración de independencia editorial

El presente estudio técnico se desarrolló de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los integrantes del grupo desarrollador.

Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este informe.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este estudio técnico, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio técnico tienen un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

El desarrollo de este estudio técnico se limita al análisis de la nominación como esta fue publicada por el MinSalud, y se circunscribe al estudio de los criterios por los cuales la tecnología fue nominada.

Limitaciones del informe

Entre las limitaciones del presente estudio técnico está un potencial riesgo de sesgo de selección y sesgo de publicación, ambos relacionados con el desarrollo de una revisión rápida de la literatura¹. Sin embargo, los métodos que se emplearon para esta síntesis rápida son aceptados y validados por distintas agencias de evaluación de tecnologías reconocidas a nivel internacional.

¹ Las revisiones rápidas son revisiones de literatura que usan métodos para acelerar el proceso de desarrollo de una revisión sistemática tradicional o completa.

Citación

Este informe deberá citarse de la siguiente manera:

Díaz MH, López N, Barrera A. Estudio técnico del diazepam para el tratamiento de gestantes con eclampsia, en el marco del procedimiento técnico científico y participativo de exclusiones. Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2017.

Correspondencia

Para emitir comentarios o solicitar más detalles sobre este estudio técnico, escriba a:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS
www.iets.org.co

Carrera 49 A # 91-91 | Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (+571) 3770100

E-mail: contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS, 2017.

Tabla de contenido

Informe para la ciudadanía	6
Informe para el grupo de análisis técnico científico	8
Informe completo	15
1. Identificación de la nominación: tecnología e indicación	15
2. Identificación de los comparadores o alternativas relevantes	19
3. Identificación de los desenlaces	20
4. Identificación y análisis de los criterios de exclusión con la evidencia que los sustenta	21
5. Información de la vigilancia post-comercialización	27
6. Análisis de las objeciones, observaciones o aportes realizados con respecto a la nominación	28
7. Recomendación de política	28
8. Consideraciones a tener en cuenta para el análisis de la recomendación	28
Referencias bibliográficas	29
Anexos	32

Informe para la ciudadanía

Estudio técnico del diazepam para el tratamiento de gestantes con eclampsia

¿Cuál es la tecnología nominada?

El diazepam, un medicamento que se utiliza para disminuir la ansiedad, la agitación y las crisis convulsivas, además de producir calma y sueño.

¿Para qué uso fue nominada la tecnología?

Para el tratamiento de la eclampsia, un cuadro convulsivo o espasmódico de causa muy diversa que, por lo general, cursa con convulsiones generalizadas y se sigue de coma con alteración de la conciencia (1).

¿Cuáles fueron los criterios para nominar esta tecnología?²

- Que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica³

Concepto

El sulfato de magnesio para mujeres con eclampsia reduce el riesgo relativo de muerte materna y de recurrencia de convulsiones, comparado con el diazepam.

Recomendación de política

Con base en la revisión de la evidencia sobre la efectividad clínica y seguridad, se recomienda excluir de la financiación con recursos públicos asignados a la salud, el diazepam para el tratamiento de mujeres gestantes con eclampsia.

¿Cuál es la evidencia científica clave?²

Para analizar la efectividad clínica y seguridad de la tecnología nominada, se hizo una búsqueda sistemática de información científica y se evaluaron los desenlaces clasificados como críticos para la toma de decisiones.

En mujeres gestantes con eclampsia, la mejor evidencia disponible (una revisión sistemática de alta calidad) no favorece el uso del diazepam en comparación con el sulfato de magnesio (el estándar de tratamiento), al considerar los resultados críticos de mortalidad materna, recurrencia de las convulsiones y estancia mayor que 7 días en la unidad neonatal de cuidados especiales. En los otros desenlaces críticos del tratamiento de la eclampsia, el diazepam no se asocia con beneficios significativamente mayores frente al sulfato de magnesio.

Consideraciones a tener en cuenta para el análisis de la recomendación

No se identificó ningún aspecto adicional que fuese relevante para el grupo técnico científico que se encargará de analizar la recomendación de política.

² Si desea conocer los detalles sobre la metodología y los resultados de este estudio técnico, remítase al Anexo 1.

³ La tecnología objeto del presente estudio técnico fue originalmente nominada por el criterio de seguridad y eficacia clínica. Sin embargo, el grupo desarrollador determinó en consenso dirigir el estudio a la evaluación de la efectividad clínica y seguridad de la tecnología nominada. Esta decisión se fundamentó en la revisión de la evidencia científica que dio origen a la nominación. En esta revisión se identificó que la investigación que sustenta la recomendación en contra del uso del diazepam, dada por la "Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio" (la base de la nominación), se refiere a los efectos comparativos del diazepam frente a un estándar de tratamiento (el sulfato de magnesio) y que los análisis para todos los desenlaces se realizaron bajo la aproximación "intención por tratar". Considerando los dos aspectos descritos, se concluyó que la naturaleza de la evidencia en la que se basa la nominación del diazepam corresponde a la efectividad, no a su eficacia.

Esta recomendación representa la posición del grupo desarrollador del estudio técnico, a la cual se llegó tras una revisión sistemática rápida y una apreciación crítica de las mejores pruebas o evidencias disponibles en la literatura médica. La recomendación está orientada a informar una decisión de financiamiento en el marco de la aplicación de la Resolución 330 de 2017, en ningún caso reemplaza las recomendaciones vigentes para la práctica clínica, ni el juicio médico sobre la atención de la eclampsia.

La formulación de la recomendación se basó en el análisis de la nominación como esta fue publicada por el MinSalud, y se delimitó al estudio de los criterios por los cuales fue nominada la tecnología.

En cuanto a la revisión de la evidencia, se precisa explicar que la “falta de evidencia de efecto” implica que los resultados de las investigaciones no han podido descartar el rol del azar en los resultados observados, o que la evidencia disponible no es concluyente bien sea por su volumen o calidad. Es decir, que podría o no haber efecto (a favor o en contra) con el uso de una tecnología, pero no podemos estar seguros. Es en estos escenarios, donde resulta inadecuado dar un concepto sobre la seguridad, eficacia o efectividad de una tecnología, y por ende, generar una recomendación de política.

Informe para el grupo de análisis técnico científico

Estudio técnico del diazepam para el tratamiento de la eclampsia

Pregunta de política en salud

¿En Colombia, con base en la evidencia científica disponible sobre la efectividad clínica y seguridad, el diazepam para el tratamiento de mujeres gestantes con eclampsia, debería ser excluido de la financiación con recursos públicos asignados a la salud?

1. Identificación de la nominación: tecnología e indicación

La tecnología nominada

El diazepam es una benzodiazepina con efectos ansiolíticos, sedantes, miorelajantes, anticonvulsivos y amnésicos que obedecen a la facilitación de las acciones del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibitorio más importante del cerebro (2-4). Se encuentra dentro de los listados básicos de medicamentos esenciales de la OMS (adultos y pediatría) como anticonvulsivante/antiepiléptico en las formas farmacéuticas: gel o solución rectal (5, 6).

De acuerdo con la clasificación ATC (2), pertenece al sistema nervioso, del grupo psicodélicos, subgrupo de los ansiolíticos, derivados de benzodiazepina.

Uso en el embarazo (información de la ficha técnica): “si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último período del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el período postnatal. Por eso, es necesario tomar precauciones especiales antes de utilizar diazepam durante el parto, ya que las dosis únicas elevadas causan irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal e hipotonía, succión reducida, hipotermia y depresión respiratoria moderada en los recién nacidos. Conviene recordar que el sistema enzimático responsable de la descomposición de este medicamento no está completamente desarrollado en los recién nacidos (sobre todo en los prematuros)” (3, 4).

De acuerdo con la herramienta POS Pópuli, actualmente en Colombia, el diazepam está cubierto en el plan de beneficios en salud con cargo a la unidad de pago por capitación. Esta cobertura incluye todas las concentraciones y formas farmacéuticas.

La indicación para la cual fue nominada la tecnología

La eclampsia es un cuadro convulsivo o espasmódico de causa muy diversa que, por lo general, cursa con convulsiones tónico-clónicas generalizadas y se sigue de coma postictal (1).

2. Identificación de los comparadores o alternativas relevantes

- Sulfato de magnesio, como el estándar de tratamiento para la eclampsia.
- Fenitoína. Este medicamento también fue nominado para exclusión en la misma indicación. Su análisis se presenta de forma independiente en otro reporte.
- Clobazam, con indicación de antiepiléptico, se excluyó del análisis, dado que está contraindicado en el embarazo (7).

3. Criterios de exclusión

3.1 Uso no autorizado por la autoridad competente

No aplicó su análisis. La tecnología no fue nominada por este criterio.

3.2 Que tenga que ser prestado en el exterior

No aplicó su análisis. La tecnología no fue nominada por este criterio.

3.3 Que se encuentre en fase de experimentación

No aplicó su análisis. La tecnología no fue nominada por este criterio.

3.4 Que tenga como finalidad un propósito cosmético o suntuario

No aplicó su análisis. La tecnología no fue nominada por este criterio.

3.5 Que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica

La tecnología objeto del presente estudio técnico fue originalmente nominada por el criterio de seguridad y eficacia clínica. Sin embargo, el grupo desarrollador determinó en consenso dirigir el estudio a la evaluación de la efectividad clínica y seguridad de la tecnología nominada. Esta decisión se fundamentó en la revisión de la evidencia científica que dio origen a la nominación. En esta revisión se identificó que la investigación que sustenta la recomendación en contra del uso de la fenitoína, dada por la “Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio” (la base de la nominación), se refiere a los efectos comparativos de la fenitoína frente a un estándar de tratamiento (el sulfato de magnesio) y que los análisis para todos los desenlaces se realizaron bajo la aproximación “intención por tratar”. Considerando los dos aspectos descritos, se concluyó que la naturaleza de la evidencia en la que se basa la nominación de la fenitoína corresponde a la efectividad, no a su eficacia.

3.6 Que no exista evidencia científica sobre su efectividad clínica

Definición operativa: aquella tecnología que no cuente con evidencia científica sobre su efectividad clínica o que los resultados de los estudios comparativos evidencien que su efectividad clínica es inferior frente a las alternativas disponibles.

Síntesis de la evidencia

El resumen de la evidencia identificada sobre la efectividad y seguridad comparativas del diazepam con relación a los desenlaces críticos, para el tratamiento de gestantes con eclampsia, se presenta en el Cuadro 1 y Cuadro 2.

Concepto

El sulfato de magnesio para mujeres con eclampsia reduce el riesgo relativo de muerte materna y de recurrencia de convulsiones, comparado con el diazepam.

Cuadro 1. Síntesis de la evidencia sobre la efectividad y seguridad comparativas del diazepam para el tratamiento de mujeres gestantes con eclampsia - Desenlaces críticos en la madre.

Población: mujeres gestantes con eclampsia.

Comparación: sulfato de magnesio versus diazepam.

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Mortalidad	7 ECA	1396	RR (metanálisis directo): 0,59 [IC 95 %: 0,38-0,92] Favorece al sulfato de magnesio [†]
Recurrencia de las convulsiones	7 ECA	1390	RR (metanálisis directo): 0,42 [IC 95 %: 0,33-0,54] Favorece al sulfato de magnesio [†]
Accidente cerebrovascular	4 ECA	1225	RR (metanálisis directo): 0,62 [IC 95 %: 0,32-1,18] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Cualquier morbilidad seria*	2 ECA	956	RR (metanálisis directo): 0,88 [IC 95 %: 0,64-1,19] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Depresión respiratoria	3 ECA	1025	RR (metanálisis directo): 0,86 [IC 95 %: 0,57-1,30] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]

Fuente de la evidencia y riesgo de sesgos: los datos que se presentan en este cuadro provienen de la revisión sistemática publicada por Duley y cols. (8), en el 2010 (riesgo de sesgos en la revisión, con ROBIS: bajo).

Nota: el riesgo de sesgos que aquí se reporta, no refleja necesariamente el riesgo de sesgos de los estudios primarios que fueron incluidos en la revisión sistemática seleccionada para la síntesis de evidencia.

ECA: ensayo controlado aleatorizado; CID: coagulación intravascular diseminada; HELLP: según sus siglas en inglés consiste en hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

* Definida como al menos un accidente cerebrovascular, falla renal, falla hepática, síndrome de HELLP, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar o arresto cardíaco.

[†] A partir de los valores del intervalo de confianza se valoró si una intervención tiene un efecto estadísticamente significativo, es decir, si las diferencias observadas entre el grupo de tratamiento y el grupo control son lo suficientemente grandes como para que no sea probable que esas diferencias se hayan debido al azar. Bajo esta perspectiva, teniendo en cuenta también la direccionalidad de la comparación y la naturaleza del desenlace (positivo o negativo), se describe en el cuadro a que tecnología favorece el resultado encontrado.

Cuadro 2. Síntesis de la evidencia sobre la efectividad y seguridad comparativas del diazepam para el tratamiento de mujeres gestantes con eclampsia - Desenlaces críticos en el hijo.

Población: mujeres gestantes con eclampsia.

Comparación: sulfato de magnesio *versus* diazepam.

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Mortinatos	5 ECA	799	RR (metanálisis directo): 0,97 [IC 95 %: 0,70-1,34] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Mortalidad perinatal	4 ECA	788	RR (metanálisis directo): 1,04 [IC 95 %: 0,81-1,34] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Mortalidad neonatal	4 ECA	759	RR (metanálisis directo): 1,18 [IC 95 %: 0,75-1,84] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Nacimiento pretérmino (< 37 semanas)	2 ECA	94	RR (metanálisis directo): 0,79 [IC 95 %: 0,46-1,38] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Estancia > 7 días en la unidad neonatal de cuidados especiales	3 ECA	634	RR (metanálisis directo): 0,66 [IC 95 %: 0,46-0,96] Favorece al sulfato de magnesio [†]

Fuente de la evidencia y riesgo de sesgos: los datos que se presentan en este cuadro provienen de la revisión sistemática publicada por Duley y cols. (8), en el 2010 (riesgo de sesgos de la revisión, con ROBIS: bajo).

Nota: el riesgo de sesgos que aquí se reporta, no refleja necesariamente el riesgo de sesgos de los estudios primarios que fueron incluidos en la revisión sistemática seleccionada para la síntesis de evidencia.

ECA: ensayo controlado aleatorizado; CID: coagulación intravascular diseminada; HELLP: según sus siglas en inglés consiste en hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

[†] A partir de los valores del intervalo de confianza se valoró si una intervención tiene un efecto estadísticamente significativo, es decir, si las diferencias observadas entre el grupo de tratamiento y el grupo control son lo suficientemente grandes como para que no sea probable que esas diferencias se hayan debido al azar. Bajo esta perspectiva, teniendo en cuenta también la direccionalidad de la comparación y la naturaleza del desenlace (positivo o negativo), se describe en el cuadro a que tecnología favorece el resultado encontrado.

4. Análisis de las objeciones, observaciones o aportes

Para el presente estudio técnico no se presentaron objeciones, observaciones o aportes.

5. Información de la vigilancia post-comercialización

La ficha técnica del producto informa los riesgos de presentarse irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal e hipotonía, succión reducida, hipotermia y depresión respiratoria moderada en los recién nacidos de madres a quienes se les administra dosis únicas elevadas durante el parto (2,3).

Por otra parte, el uso de benzodiacepinas en el embarazo se asocia con sospecha de teratogénesis con malformaciones cráneo-faciales (labio leporino, paladar hendido), retraso de crecimiento intrauterino y malformaciones a nivel del sistema nervioso central (8).

Existen 24.328 reacciones adversas al diazepam reportadas por el Centro de Monitoreo de la OMS (9), de las cuales el 1,29 % corresponden a condiciones en el embarazo, parto y puerperio, y el 1,08 % a trastornos congénitos, familiares y genéticos.

Para conocer más detalles sobre esta información, remítase al informe completo.

6. Recomendación de política

Con base en la revisión de la evidencia sobre la efectividad clínica y seguridad, se recomienda excluir de la financiación con recursos públicos asignados a la salud, el diazepam para el tratamiento de mujeres gestantes con eclampsia.

Esta recomendación representa la posición del grupo desarrollador del estudio técnico, a la cual se llegó tras una revisión sistemática rápida y una apreciación crítica de las mejores pruebas o evidencias disponibles en la literatura médica. La recomendación está orientada a informar una decisión de financiamiento en el marco de la aplicación de la Resolución 330 de 2017, en ningún caso reemplaza las recomendaciones vigentes para la práctica clínica, ni el juicio médico sobre la atención de la eclampsia.

La formulación de la recomendación se basó en el análisis de la nominación como esta fue publicada por el MinSalud, y se delimitó al estudio de los criterios por los cuales fue nominada la tecnología.

En cuanto a la revisión de la evidencia, se precisa explicar que la “falta de evidencia de efecto” implica que los resultados de las investigaciones no han podido descartar el rol del azar en los resultados observados, o que la evidencia disponible no es concluyente bien sea por su volumen o calidad. Es decir, que podría o no haber efecto (a favor o en contra) con el uso de una tecnología, pero no podemos estar seguros. Es en estos escenarios, donde resulta inadecuado dar un concepto sobre la seguridad, eficacia o efectividad de una tecnología, y por ende, generar una recomendación de política.

7. Consideraciones a tener en cuenta para el análisis de la recomendación

No se identificó ningún aspecto adicional que fuese relevante para el grupo técnico científico que se encargará de analizar la recomendación de política.

Informe completo

Estudio técnico del diazepam para el tratamiento de la eclampsia

Pregunta de política en salud

¿En Colombia, con base en la evidencia científica disponible sobre la efectividad clínica y seguridad, el diazepam para el tratamiento de mujeres gestantes con eclampsia, debería ser excluido de la financiación con recursos públicos asignados a la salud?

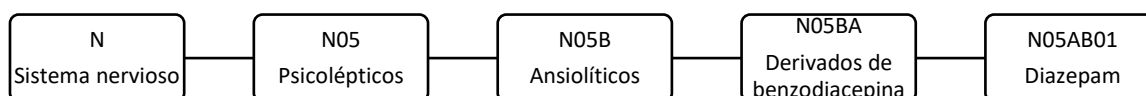
1. Identificación de la nominación: tecnología e indicación

La tecnología nominada

El diazepam es una benzodiazepina con efectos ansiolíticos, sedantes, miorelajantes, anticonvulsivos y amnésicos que obedecen a la facilitación de las acciones del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibitorio más importante del cerebro (2-4). Se encuentra dentro del listado básico de medicamentos esenciales de la OMS de adultos para la indicación desórdenes de ansiedad en tabletas, como medicamento para otros síntomas comunes en cuidado paliativo en solución inyectable, líquido oral, solución rectal y tableta, y como anticonvulsivante/antiepiléptico en las formas farmacéuticas: gel o solución rectal (10), estas dos últimas indicaciones con sus formas farmacéuticas también se encuentran incluidas dentro del listado básico de medicamentos de la OMS para niños (6).

Clasificación ATC: de acuerdo con la clasificación ATC (2), el diazepam pertenece al sistema nervioso, del grupo psicofármacos, subgrupo de los ansiolíticos, derivados de benzodiazepina (Figura 1).

Figura 1. Clasificación ATC del diazepam.



Fuente: elaborado a partir del Norwegian Institute of Public Health (2).

Información de la agencia sanitaria INVIMA: al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia (7), se encontraron, 21 registros de diazepam: 5 vigentes, 1 cancelado y 15 vencidos (Anexo 2).

Cobertura: de acuerdo con la herramienta POS Pópuli, actualmente en Colombia, el diazepam está cubierto en el plan de beneficios en salud con cargo a la unidad de pago por capitación. Esta cobertura incluye todas las concentraciones y formas farmacéuticas.

Formas farmacéuticas y concentraciones: la información de los registros sanitarios disponibles corresponde a:

- Soluciones inyectables de 10 mg/2 mL.
- Tabletas con o sin recubrimiento que no afectan la liberación del fármaco de 5 mg y 10 mg (7).

Indicaciones: en el Cuadro 3 se consolidan las indicaciones aprobadas en el INVIMA, de acuerdo con el estado del registro sanitario.

Cuadro 3. Indicaciones del diazepam aprobadas por el INVIMA.

Indicación	Estado del registro	Cantidad
Anticonvulsivante	Vigente	4
	Cancelado	1
	Vencido	13
Ansiolítico	Vigente	5
	Vencido	15
	Cancelado	1
Sedante - hipnótico	Vigente	1
	Vencido	1

Fuente: elaborado a partir del INVIMA (7).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las benzodiazepinas y miastenia grave.

Dosificación y forma de administración: la dosificación y formas de administración de acuerdo a la condición de salud y vía de administración, se muestran en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Dosificación y forma de administración del diazepam.

Condición de salud	Vía de administración	Dosificación y forma de administración
Síndrome de abstinencia al alcohol	IV, IM	Dosis inicial: 10 mg por vía intravenosa o intramuscular; se puede administrar 5 a 10 mg en 3 a 4 horas si es necesario.
	Oral	Dosis inicial: 10 mg de 3 a 4 veces dentro de las primeras 24 horas.
		Mantenimiento: 5 mg cada 6 a 8 horas según sea necesario
Ansiedad:	Oral	Dosis: 2 a 10 mg cada 6 a 12 horas dependiendo de la severidad de los síntomas.
	IV, IM	Dosis: 2 a 10 mg cada 3 a 4 horas según sea necesario y dependiendo de la severidad de los síntomas
Convulsiones (adyuvante)	Oral	2 a 10 mg por vía oral cada 6 a 12 horas
	IV	Convulsiones severas y recurrentes, estado epiléptico: Dosis inicial: 5 a 10 mg por vía intravenosa cada 10 a 15 minutos según sea

Condición de salud	Vía de administración	Dosificación y forma de administración
		necesario, hasta una dosis máxima de 30 mg. Se puede repetir en 2 a 4 horas si se requiere
Estatus epiléptico y convulsiones febriles prolongadas	IV	Dosis usuales: 10 mg por infusión intravenosa lenta; repetir luego de 10 minutos si es necesario
Pre-medicación antes de anestesia general o como sedante para procedimientos quirúrgicos menores o de diagnóstico	IV, oral	Dosis usuales: 5 a 20 mg por vía oral, o 0,1 a 0,2 mg/kg por vía intravenosa
	IM	Medicación pre-operatoria: 10 mg por vía intramuscular antes de la cirugía
	IV	Cardioversión: 5 a 15 mg por vía intravenosa de 5 a 10 minutos antes del procedimiento.
	IV	Procedimiento endoscópico: 10 mg o menos inmediatamente antes del procedimiento. Dosis máxima: 20 mg.
	IM	Procedimiento endoscópico: 5 o 10 mg, 30 minutos antes del procedimiento
Sedación durante los procedimientos quirúrgicos y médicos menores	IV	10 a 20 mg durante 2 a 4 minutos

Fuente: elaborado a partir del MinSalud (11).

Precauciones: a continuación, se listan las precauciones y advertencias:

- Se debe administrar con precaución en glaucoma, insuficiencia renal y hepática.
- “Puede ocurrir incremento en la frecuencia o severidad de las convulsiones tras la retirada abrupta cuando se usa como tratamiento adjunto en trastornos convulsivos.
- Reacciones psiquiátricas y paradójicas han sido reportadas con el uso de benzodiazepinas, especialmente en los niños y pacientes de edad avanzada; se recomienda suspender la terapia si se producen dichas reacciones.
- Pueden presentarse irregularidades del ritmo cardíaco fetal y reacciones adversas en el neonato, tales como hipotonía, succión deficiente, hipotermia, depresión respiratoria y manifestaciones de abstinencia en el recién nacido cuando se usan benzodiazepinas antes o durante el parto.
- No se recomienda el uso en pacientes psicóticos.
- No está recomendado el uso concomitante con alcohol o con otros depresores del sistema nervioso central.
- Usar con precaución en pacientes con:
 - Antecedentes de abuso de alcohol o drogas, quienes están en riesgo potencial de adicción.
 - Depresión grave, latente o asociada a ansiedad, ya que se pueden presentar tendencias suicidas durante el tratamiento.
 - Insuficiencia respiratoria crónica, debido al riesgo de depresión respiratoria. Se recomienda el ajuste de la dosis.
- En los pacientes adultos mayores y en pacientes debilitados se recomiendan ajustes en la dosificación, dado que pueden desarrollar ataxia o sobre sedación.

- El uso de benzodiazepinas en el embarazo se asocia a sospecha de teratogénesis con malformaciones cráneo-faciales (labio leporino, paladar hendido), retraso de crecimiento intrauterino y malformaciones a nivel del sistema nervioso central (SNC).
- El efecto sedante de las benzodiazepinas puede ser peligroso en caso de conducción de un vehículo o maquinaria.
- Se puede producir una sedación exagerada y de larga duración, especialmente producto del tratamiento con dosis elevadas, en adultos mayores (riesgo de amnesia y fracturas de cadera), en presencia de trastornos hepáticos y ante el uso concomitante de otros medicamentos sedantes o alcohol.
- En personas con síndrome de apnea del sueño, los síntomas pueden ser más pronunciados.
- La vía intramuscular no es recomendable debido a que la absorción puede ser muy lenta.
- Se recomienda iniciar con la menor dosis posible.
- El uso de benzodiazepinas en población pediátrica es excepcional” (7, 11, 12).

Uso en el embarazo (información de la ficha técnica): “si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último período del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el período postnatal. Por eso, es necesario tomar precauciones especiales antes de utilizar diazepam durante el parto, ya que las dosis únicas elevadas causan irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal e hipotonía, succión reducida, hipotermia y depresión respiratoria moderada en los recién nacidos. Conviene recordar que el sistema enzimático responsable de la descomposición de este medicamento no está completamente desarrollado en los recién nacidos (sobre todo en los prematuros)” (3, 4).

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: puede usarse de forma ambulatoria por vía oral o en hospitalización en las diferentes vías de administración. Debe usarse bajo prescripción médica.

La indicación para la cual fue nominada la tecnología

La eclampsia es un cuadro convulsivo o espasmódico de causa muy diversa que, por lo general, cursa con convulsiones tónico-clónicas generalizadas y se sigue de coma postictal (1). Estas convulsiones pueden aparecer antes del parto, durante este, o en las primeras 48 horas postparto, incluso, se han descrito casos de eclampsia hasta 21 días después del parto (13, 14).

La ocurrencia de la eclampsia está precedida por la pre-eclampsia, un síndrome que causa un desarrollo gradual de proteinuria e hipertensión durante las últimas etapas del embarazo. En una minoría de mujeres con pre-eclampsia, el cuadro progresa a la aparición de crisis comiciales, lo que se denomina eclampsia (13).

La pre-eclampsia y la eclampsia son parte de un espectro de condiciones conocidas como desórdenes hipertensivos del embarazo, siendo la eclampsia el fin más grave de este espectro. Particularmente, las mujeres con pre-eclampsia grave están en alto riesgo de desarrollar eclampsia (8).

Los signos o síntomas sugestivos de eclampsia inminente son dolor de cabeza y proteinuria, sin embargo, se ha documentado que aproximadamente un cuarto de los casos de eclampsia ocurre sin estas características (8).

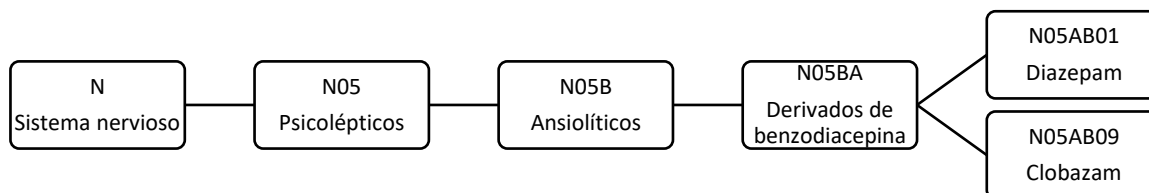
Cuando la pre-eclampsia o eclampsia son graves, pueden involucrar el hígado, riñón, sistema de coagulación, o el cerebro de la mujer. Las complicaciones que son raras, pero graves, incluyen accidente cerebrovascular, síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) y coagulación intravascular diseminada. Estas complicaciones están asociadas con un incremento en el riesgo de muerte materna. Como la pre-eclampsia y la eclampsia pueden afectar la placenta, también se incrementa el riesgo para el bebé. Los problemas más comunes son aquellos relacionados con pobre crecimiento intrauterino y nacimiento prematuro, que llevan a un aumento en la mortalidad perinatal, la cual es particularmente alta después de la eclampsia (8).

En los países de bajos y medianos ingresos se ha descrito que, la mayoría de muertes maternas debidas a desórdenes hipertensivos del embarazo están asociadas con la eclampsia (8). En Colombia, en un estudio publicado por Monterrosa y cols., se reportaron 188 (0,25 %) casos de eclampsia, de un total de 73.947 partos atendidos entre enero de 1995 y junio de 2001, lo que representa un caso por cada 393 partos. En este mismo estudio, la eclampsia fue responsable del 16 % de todas las muertes maternas (15).

2. Identificación de los comparadores o alternativas relevantes

En la Figura 2, se presentan los posibles comparadores para el diazepam, a partir de la clasificación ATC, considerando las alternativas que cuentan con la indicación de antiepiléptico y además tienen registro sanitario vigente (2).

Figura 2. Identificación de posibles comparadores para el diazepam, a partir de la clasificación ATC.



Fuente: elaborado a partir del Norwegian Institute of Public Health (2).

El clobazam, con indicación de antiepiléptico, se excluyó del análisis, dado que está contraindicado en el embarazo (7).

Eventualmente, la fenitoína podría ser un comparador del diazepam, sin embargo, este medicamento también fue nominado para exclusión en la misma indicación (eclampsia). Su estudio técnico se presenta de forma independiente en otro reporte.

Para efectos de este análisis, se seleccionó como comparador al sulfato de magnesio. De acuerdo con la guía colombiana de práctica clínica para el abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas con el embarazo, la selección del comparador descrito, refleja el estándar de atención local, como tratamiento anticonvulsivante en las mujeres con episodios eclámpicos (16).

3. Identificación de los desenlaces

Para efectos de la presente revisión, solo se tuvieron en cuenta los resultados en salud clasificados como desenlaces críticos para la toma de decisiones. Para cada uno de los desenlaces se aceptaron las diferentes definiciones diagnósticas adoptadas por los estudios seleccionados. Los desenlaces fueron seleccionados sin conocer *a priori* la magnitud, dirección y significancia estadística de los efectos.

Efectividad

En la madre:

- Mortalidad: antes del alta hospitalaria, a las seis semanas post-parto, y más allá de las seis semanas después del parto.
- Recurrencia de las convulsiones
- Accidente cerebrovascular
- Cualquier morbilidad seria: definida como al menos un accidente cerebrovascular, falla renal o hepática, síndrome de HELLP (que, según sus siglas en inglés consiste en hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia), coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar o arresto cardíaco.

En el hijo:

- Mortalidad: mortinatos (muerte en el útero a las 20 semanas de la gestación o después), muerte perinatal (mortinatos más la muerte en la primera semana de vida), muerte antes del alta hospitalaria, muerte neonatal (muerte en los primeros 28 días después del nacimiento) y muerte después de los 28 días.
- Nacimiento pretérmino: definido como el nacimiento antes de completar la semana 37 de gestación.
- Estancia en unidad de cuidados especiales por más de siete días.

Seguridad

En la madre y el hijo:

- Eventos adversos serios

4. Identificación y análisis de los criterios de exclusión con la evidencia que los sustenta

4.1 Uso no autorizado por la autoridad competente

No aplicó su análisis. La tecnología no fue nominada por este criterio.

4.2 Que tenga que ser prestado en el exterior

No aplicó su análisis. La tecnología no fue nominada por este criterio.

4.3 Que se encuentre en fase de experimentación

No aplicó su análisis. La tecnología no fue nominada por este criterio.

4.4 Que tenga como finalidad un propósito cosmético o suntuario

No aplicó su análisis. La tecnología no fue nominada por este criterio.

4.5 Que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica

La tecnología objeto del presente estudio técnico fue originalmente nominada por el criterio de seguridad y eficacia clínica. Sin embargo, el grupo desarrollador determinó en consenso dirigir el estudio a la evaluación de la efectividad clínica y seguridad de la tecnología nominada. Esta decisión se fundamentó en la revisión de la evidencia científica que dio origen a la nominación. En esta revisión se identificó que la investigación que sustenta la recomendación en contra del uso de la fenitoína, dada por la “Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio” (la base de la nominación), se refiere a los efectos comparativos de la fenitoína frente a un estándar de tratamiento (el sulfato de magnesio) y que los análisis para todos los desenlaces se realizaron bajo la aproximación “intención por tratar”. Considerando los dos aspectos descritos, se concluyó que la naturaleza de la evidencia en la que se basa la nominación de la fenitoína corresponde a la efectividad, no a su eficacia.

4.6 Que no exista evidencia científica sobre su efectividad clínica

La evaluación de la efectividad de la tecnología nominada se complementó con una revisión de su perfil de seguridad.

Para analizar estos aspectos, se planteó una pregunta de investigación siguiendo la estructura PICOT. Se realizó una clasificación de los desenlaces usando la propuesta del sistema GRADE (17) y se seleccionaron los resultados críticos para la toma de decisiones. Luego se hizo una revisión sistemática rápida de la literatura y se consultó el concepto de un experto temático. La revisión de la evidencia disponible en los artículos científicos se complementó con el análisis de la evidencia que envió el nominador.

La metodología empleada para la realización de este informe se basó en el manual del IETS “Metodología para el desarrollo del estudio técnico para exclusión de tecnologías”. Para

conocer los detalles sobre los métodos y los resultados de este estudio técnico, remítase al Anexo 1.

Pregunta de investigación

Para la formulación de la pregunta preliminar de investigación se consultaron las siguientes fuentes, en el marco de la nominación de exclusión presentada por el MinSalud: registros sanitarios del INVIMA, indicaciones aprobadas por la FDA y EMA, el listado de medicamentos esenciales de la OMS y recomendaciones en guías de práctica clínica locales. Los desenlaces clínicos relevantes para los pacientes fueron identificados inicialmente, mediante una consulta de revisiones temáticas, tratados de medicina interna y estudios integrativos.

La pregunta de investigación preliminar se discutió, refinó y validó con el experto temático que acompaña la evaluación.

La pregunta final que orientó el desarrollo de la revisión rápida se presenta en el Cuadro 5, desagregada en cada uno de sus componentes según la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tiempo” (18).

Cuadro 5. Alcance del estudio técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICOT.

Población: los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías	Mujeres gestantes de cualquier edad, con diagnóstico clínico de eclampsia, incluyendo mujeres en anteparto, intraparto y postparto, con un embarazo único o múltiple, independientemente de si recibieron o no tratamiento previo con un anticonvulsivante. Se aceptaron las diferentes definiciones diagnósticas de eclampsia, adoptadas por los estudios seleccionados.
Intervención: las tecnologías en salud de interés (nominadas para la exclusión)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diazepam <p>En monoterapia de primera línea; considerando cualquier dosis, concentración, forma farmacéutica y vía de administración, según la información reportada en los estudios seleccionados.</p>
Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfato de magnesio <p>En monoterapia de primera línea; considerando cualquier dosis, concentración, forma farmacéutica y vía de administración, según la información reportada en los estudios seleccionados.</p> <p>De acuerdo con la guía colombiana de práctica clínica para el abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas con el embarazo, la selección del comparador descrito previamente, refleja el estándar de atención local, como tratamiento anticonvulsivante en las mujeres con episodios eclámpicos (16).</p>
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y	Para efectos de la presente revisión, solo se tuvieron en cuenta los resultados en salud clasificados como desenlaces críticos para la toma de decisiones, que se determinaron con el método GRADE (17). Para cada uno de los desenlaces se aceptaron las diferentes definiciones diagnósticas adoptadas por los estudios seleccionados. Los desenlaces fueron

daños) que pueden atribuirse al uso de las tecnologías, y son relevantes de examinar	<p>seleccionados sin conocer <i>a priori</i> la magnitud, dirección y significancia estadística de los efectos.</p> <p><u>Efectividad</u></p> <p>En la madre:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalidad: antes del alta hospitalaria, a las seis semanas post-parto, y más allá de las seis semanas después del parto. ▪ Recurrencia de las convulsiones ▪ Accidente cerebrovascular ▪ Cualquier morbilidad seria: definida como al menos un accidente cerebrovascular, falla renal o hepática, síndrome de HELLP (que, según sus siglas en inglés consiste en hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia), coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar o arresto cardíaco. <p>En el hijo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalidad: mortinatos (muerte en el útero a las 20 semanas de la gestación o después), muerte perinatal (mortinatos más la muerte en la primera semana de vida), muerte antes del alta hospitalaria, muerte neonatal (muerte en los primeros 28 días después del nacimiento) y muerte después de los 28 días. ▪ Nacimiento pretérmino: definido como el nacimiento antes de completar la semana 37 de gestación. ▪ Estancia en unidad de cuidados especiales por más de siete días. <p><u>Seguridad</u></p> <p>En la madre y el hijo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos serios
Tiempo	El mayor tiempo de seguimiento, según la información reportada en los estudios seleccionados.

Para esta revisión no se consideró de interés ningún subgrupo.

Síntesis de la evidencia

Efectividad y seguridad

Los resultados de efectividad y seguridad de esta revisión rápida se basan en el estudio de Duley y cols. (8), una revisión sistemática Cochrane, de ensayos controlados aleatorizados, publicada en el 2010. Esta revisión presenta estimaciones del efecto basadas principalmente en metanálisis, para la comparación directa (cabeza a cabeza) entre el sulfato de magnesio y el diazepam en gestantes con eclampsia. El resumen de la evidencia para los desenlaces críticos evaluados se describe en el Cuadro 6 y Cuadro 7.

Concepto

El sulfato de magnesio para mujeres con eclampsia reduce el riesgo relativo de muerte materna y de recurrencia de convulsiones, comparado con el diazepam.

Cuadro 6. Síntesis de la evidencia sobre la efectividad y seguridad comparativas del diazepam para el tratamiento de mujeres gestantes con eclampsia - Desenlaces críticos en la madre.

Población: mujeres gestantes con eclampsia.

Comparación: sulfato de magnesio *versus* diazepam.

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Mortalidad	7 ECA	1396	RR (metanálisis directo): 0,59 [IC 95 %: 0,38-0,92] Favorece al sulfato de magnesio [†]
Recurrencia de las convulsiones	7 ECA	1390	RR (metanálisis directo): 0,42 [IC 95 %: 0,33-0,54] Favorece al sulfato de magnesio [†]
Accidente cerebrovascular	4 ECA	1225	RR (metanálisis directo): 0,62 [IC 95 %: 0,32-1,18] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Cualquier morbilidad seria*	2 ECA	956	RR (metanálisis directo): 0,88 [IC 95 %: 0,64-1,19] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Depresión respiratoria	3 ECA	1025	RR (metanálisis directo): 0,86 [IC 95 %: 0,57-1,30] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]

Fuente de la evidencia y riesgo de sesgos: los datos que se presentan en este cuadro provienen de la revisión sistemática publicada por Duley y cols. (8), en el 2010 (riesgo de sesgos de la revisión, con ROBIS: bajo).

Nota: el riesgo de sesgos que aquí se reporta, no refleja necesariamente el riesgo de sesgos de los estudios primarios que fueron incluidos en la revisión sistemática seleccionada para la síntesis de evidencia.

ECA: ensayo controlado aleatorizado; CID: coagulación intravascular diseminada; HELLP: según sus siglas en inglés consiste en hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

* Definida como al menos un accidente cerebrovascular, falla renal, falla hepática, síndrome de HELLP, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar o arresto cardíaco.

[†] A partir de los valores del intervalo de confianza se valoró si una intervención tiene un efecto estadísticamente significativo, es decir, si las diferencias observadas entre el grupo de tratamiento y el grupo control son lo suficientemente grandes como para que no sea probable que esas diferencias se hayan debido al azar. Bajo esta perspectiva, teniendo en cuenta también la direccionalidad de la comparación y la naturaleza del desenlace (positivo o negativo), se describe en el cuadro a que tecnología favorece el resultado encontrado.

Cuadro 7. Síntesis de la evidencia sobre la efectividad y seguridad comparativas del diazepam para el tratamiento de mujeres gestantes con eclampsia - Desenlaces críticos en el hijo.

Población: mujeres gestantes con eclampsia.

Comparación: sulfato de magnesio *versus* diazepam.

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Mortinatos	5 ECA	799	RR (metanálisis directo): 0,97 [IC 95 %: 0,70-1,34] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Mortalidad perinatal	4 ECA	788	RR (metanálisis directo): 1,04 [IC 95 %: 0,81-1,34] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Mortalidad neonatal	4 ECA	759	RR (metanálisis directo): 1,18 [IC 95 %: 0,75-1,84] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Nacimiento pretérmino (< 37 semanas)	2 ECA	94	RR (metanálisis directo): 0,79 [IC 95 %: 0,46-1,38] No favorece a ninguna de las dos intervenciones [†]
Estancia > 7 días en la unidad neonatal de cuidados especiales	3 ECA	634	RR (metanálisis directo): 0,66 [IC 95 %: 0,46-0,96] Favorece al sulfato de magnesio [†]

Fuente de la evidencia y riesgo de sesgos: los datos que se presentan en este cuadro provienen de la revisión sistemática publicada por Duley y cols. (8), en el 2010 (riesgo de sesgos de la revisión, con ROBIS: bajo).

Nota: el riesgo de sesgos que aquí se reporta, no refleja necesariamente el riesgo de sesgos de los estudios primarios que fueron incluidos en la revisión sistemática seleccionada para la síntesis de evidencia.

ECA: ensayo controlado aleatorizado; CID: coagulación intravascular diseminada; HELLP: según sus siglas en inglés consiste en hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

[†] A partir de los valores del intervalo de confianza se valoró si una intervención tiene un efecto estadísticamente significativo, es decir, si las diferencias observadas entre el grupo de tratamiento y el grupo control son lo suficientemente grandes como para que no sea probable que esas diferencias se hayan debido al azar. Bajo esta perspectiva, teniendo en cuenta también la direccionalidad de la comparación y la naturaleza del desenlace (positivo o negativo), se describe en el cuadro a que tecnología favorece el resultado encontrado.

5. Información de la vigilancia post-comercialización

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia post-comercialización. Los resultados de esta búsqueda se muestran en el Cuadro 8.

Cuadro 8. Información relacionada con la vigilancia post-comercialización del diazepam.

Agencia sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
INVIMA		No se encontró información relacionada	https://www.invima.gov.co/alertas/308-farmacovigilancia/informacion-para-profesionales/2842-informacion-para-profesionales-de-la-salud.html
WHO - Uppsala Monitoring Centre	16/05/2017	Los resultados de la búsqueda muestran 24.328 reportes de reacciones adversas a diazepam, de las cuales el 1,29 % corresponden a condiciones en el embarazo, parto y puerperio y el 1,08 % a trastornos congénitos, familiares y genéticos.	http://www.vigiaccess.org/
FDA		No se encontró información relacionada	https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm
EMA		No se encontró información relacionada	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WCOB01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=A&keyword=phenyto&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics
AEMPS		Si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada. Los niños nacidos de madres que toman benzodicepinas de forma crónica durante el último período del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el período postnatal. Por eso, es necesario tomar precauciones especiales antes de utilizar diazepam durante el parto, ya que las dosis únicas elevadas causan irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal e hipotonía, succión reducida, hipotermia y depresión respiratoria moderada en los recién nacidos. Conviene recordar que el sistema enzimático responsable de la descomposición de este medicamento no está completamente desarrollado en los recién nacidos (sobre todo en los prematuros).	https://www.aemps.gob.es/buscador/avanzada.htm

Agencia sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
MHRA	No se encontró información relacionada		http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarnings/alertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: elaborado a partir del INVIMA, WHO, FDA, AEMPS, EMA y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - UK (7, 9, 19-22).

6. Análisis de las objeciones, observaciones o aportes realizados con respecto a la nominación

Para el presente estudio técnico no se presentaron objeciones, observaciones o aportes.

7. Recomendación de política

Con base en la revisión de la evidencia sobre la efectividad clínica y seguridad, se recomienda excluir de la financiación con recursos públicos asignados a la salud, el diazepam para el tratamiento de mujeres gestantes con eclampsia.

Esta recomendación representa la posición del grupo desarrollador del estudio técnico, a la cual se llegó tras una revisión sistemática rápida y una apreciación crítica de las mejores pruebas o evidencias disponibles en la literatura médica. La recomendación está orientada a informar una decisión de financiamiento en el marco de la aplicación de la Resolución 330 de 2017, en ningún caso reemplaza las recomendaciones vigentes para la práctica clínica, ni el juicio médico sobre la atención de la eclampsia.

La formulación de la recomendación se basó en el análisis de la nominación como esta fue publicada por el MinSalud, y se delimitó al estudio de los criterios por los cuales fue nominada la tecnología.

En cuanto a la revisión de la evidencia, se precisa explicar que la “falta de evidencia de efecto” implica que los resultados de las investigaciones no han podido descartar el rol del azar en los resultados observados, o que la evidencia disponible no es concluyente bien sea por su volumen o calidad. Es decir, que podría o no haber efecto (a favor o en contra) con el uso de una tecnología, pero no podemos estar seguros. Es en estos escenarios, donde resulta inadecuado dar un concepto sobre la seguridad, eficacia o efectividad de una tecnología, y por ende, generar una recomendación de política.

8. Consideraciones a tener en cuenta para el análisis de la recomendación

No se identificó ningún aspecto adicional que fuese relevante para el grupo técnico científico que se encargará de analizar la recomendación de política.

Referencias bibliográficas

1. Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de términos médicos. Madrid: Médica Panamericana; 2011. 1731 p.
2. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2017.
3. AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diazepam IV - Ficha técnica Madrid2016 [16/05/2017]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/39943/FT_39943.pdf.
4. AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diazepam - Ficha técnica Madrid2013 [16/05/2017]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/39905/39905_ft.pdf.
5. Organización Mundial de la Salud. Annex 1 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015) 2015.
6. World Health Organization. 5th WHO Model List of Essential Medicines for Children's Annex 2 WHO Model List of Essential Medicines for Children 2015 [11/05/2017]. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc2015_8-May-15.pdf.
7. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas 2017 [10/05/2017]. Available from: http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
8. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. The Cochrane database of systematic reviews. 2010 Dec 08(12):CD000127. PubMed PMID: 21154341. Epub 2010/12/15. eng.
9. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring - Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess 2017 [11/05/2017]. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>.
10. Organización Mundial de la Salud. Annex 1 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015) [11/05/2017]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia>.
11. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic. 2017.
12. Truven Health Analytics. Drug Consult - MICROMEDEX® SOLUTIONS [09/05/2017]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
13. Goldman L, Schafer A. Cecil y Goldman Tratado de medicina interna. 24 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2013.
14. Secretaría Distrital de Salud. Guía de trastornos hipertensivos del embarazo. 2014.

15. Monterrosa Castro Á, Bello Trujillo AM. Incidencia y aspectos clínicos relacionados con la eclampsia, en el Hospital de Maternidad "Rafael Calvo", Cartagena, Colombia. 1995-2001. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2002;53:279-90.
16. Buitrago-Gutiérrez G, Castro-Sanguino A, Cifuentes-Borrero R, Ospino-Guzman MP, Arevalo-Rodriguez I, Gomez-Sánchez PI. Guía de Práctica Clínica para el abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2013;64(3):289-326.
17. The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>.
18. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
19. AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS - Buscador avanzado 2017 [11/05/2017]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/buscador/avanzada.htm>.
20. EMA - European Medicines Agency. Find medicine - European public assessment reports. 2017.
21. FDA - US Food Drug Administration. Medical Product Safety Information: Office of the Commissioner; 2017 [10/05/2017]. Available from: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.html>.
22. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - GOV.UK. Alerts and recalls for drugs and medical devices. 2017.
23. Haby MM, Chapman E, Clark R, Barreto J, Reveiz L, Lavis JN. Designing a rapid response program to support evidence-informed decision-making in the Americas region: using the best available evidence and case studies. Implementation science : IS. 2016 Aug 18;11(1):117. PubMed PMID: 27538384. Pubmed Central PMCID: PMC4990866. Epub 2016/08/20. eng.
24. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
25. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.

26. Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. Journal of clinical epidemiology. 2016 Jan;69:225-34. PubMed PMID: 26092286. Pubmed Central PMCID: PMC4687950. Epub 2015/06/21. eng.

Anexos

Anexo 1. Metodología y resultados

Revisión sistemática rápida de la literatura

Se llevó a cabo una revisión sistemática rápida, tipo revisión panorámica (*Overview*). La síntesis se concentró en revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados. Para acelerar el desarrollo de la revisión, se emplearon variaciones respecto al método convencional para una revisión sistemática, que son aceptadas como se describe en la publicación de Haby y cols. del 2016, “Designing a rapid response program to support evidence-informed decision-making in the Americas region: using the best available evidence and case studies” (23).

A continuación, se describe en detalle los métodos y los resultados del proceso.

Criterios de elegibilidad

Los estudios se tamizaron y seleccionaron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión descritos en el Cuadro 9.

Cuadro 9. Criterios de elegibilidad.

<p>Criterios de inclusión</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Población, intervención, comparación, desenlaces y tiempo: según la pregunta PICOT descrita en el Cuadro 5. ▪ Estudios: <ul style="list-style-type: none"> - Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, considerando revisiones con o sin metanálisis (de comparaciones directas, indirectas o en red). Para determinar que los estudios correspondieran a revisiones sistemáticas, se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (24). - Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final. - Idioma de publicación: inglés o español. - Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris. - Fecha de publicación: últimos ocho años. Este rango de fecha de publicación se seleccionó considerando que la revisión sistemática base para la recomendación de la GPC que dio origen a la nominación de exclusión, fue publicada en el 2010. - Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones del efecto individuales (por cada estudio primario) o estimaciones combinadas (metanálisis), que fuesen atribuibles a la comparación
--------------------------------------	--

	de interés y al menos a un desenlace crítico, según la pregunta PICOT previamente descrita.
Criterios de exclusión	Ninguno.

Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en el metabuscador Epistemonikos⁴.

Para el diseño de la estrategia de búsqueda, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de investigación en formato PICOT. La sintaxis de búsqueda se compuso de vocabulario controlado MeSH y de términos de lenguaje libre, se complementó con identificadores de campo, truncadores y operadores booleanos, y se limitó empleando el filtro de revisiones sistemáticas. La búsqueda se complementó con un rastreo de publicaciones relacionadas, empleando la herramienta "Related citations in PubMed". Los detalles de la búsqueda en Epistemonikos y sus resultados se presentan en el Cuadro 10.

Cuadro 10. Reporte de búsqueda electrónica de literatura.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	24/04/2017
Rango de fecha de búsqueda	2010-2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Tipo de estudio: revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	(title:(eclampsia*) OR abstract:(eclampsia*)) AND (title:(diazepam) OR abstract:(diazepam)) OR (title:((phenytoin OR fenitoin OR diphenylhydantoin)) OR abstract:((phenytoin OR fenitoin OR diphenylhydantoin)))
Referencias identificadas	59

El listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura, se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA (25) (Figura 3).

⁴ Esta base de datos cubre la búsqueda de literatura en las siguientes fuentes: Cochrane Database of Systematic Reviews (hasta: 06/05/2017), Pubmed (hasta: 06/05/2017), EMBASE (hasta: 31/03/2017), CINAHL (hasta: 31/03/2017), PsycINFO (hasta: 31/03/2017), LILACS (hasta: 07/09/2016), Database of Abstracts of Reviews of Effects (hasta: 02/04/2015), Health Technology Assessment Database (hasta: 26/10/2015), Campbell library (hasta: 01/02/2015) y JBI Database of Systematic Reviews (hasta: 27/10/2016), entre otras.

Revisión de la evidencia enviada por el nominador

La nominación estuvo sustentada por la siguiente referencia:

- Ministerio de Salud y Protección Social. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias; 2013.

Considerando que es mayor a cinco años (2010) la fecha de publicación de la revisión sistemática que sustenta la recomendación de la GPC citada, se decidió llevar a cabo una revisión sistemática rápida *de novo*, que se describe en este anexo.

Tamización de referencias y selección de estudios

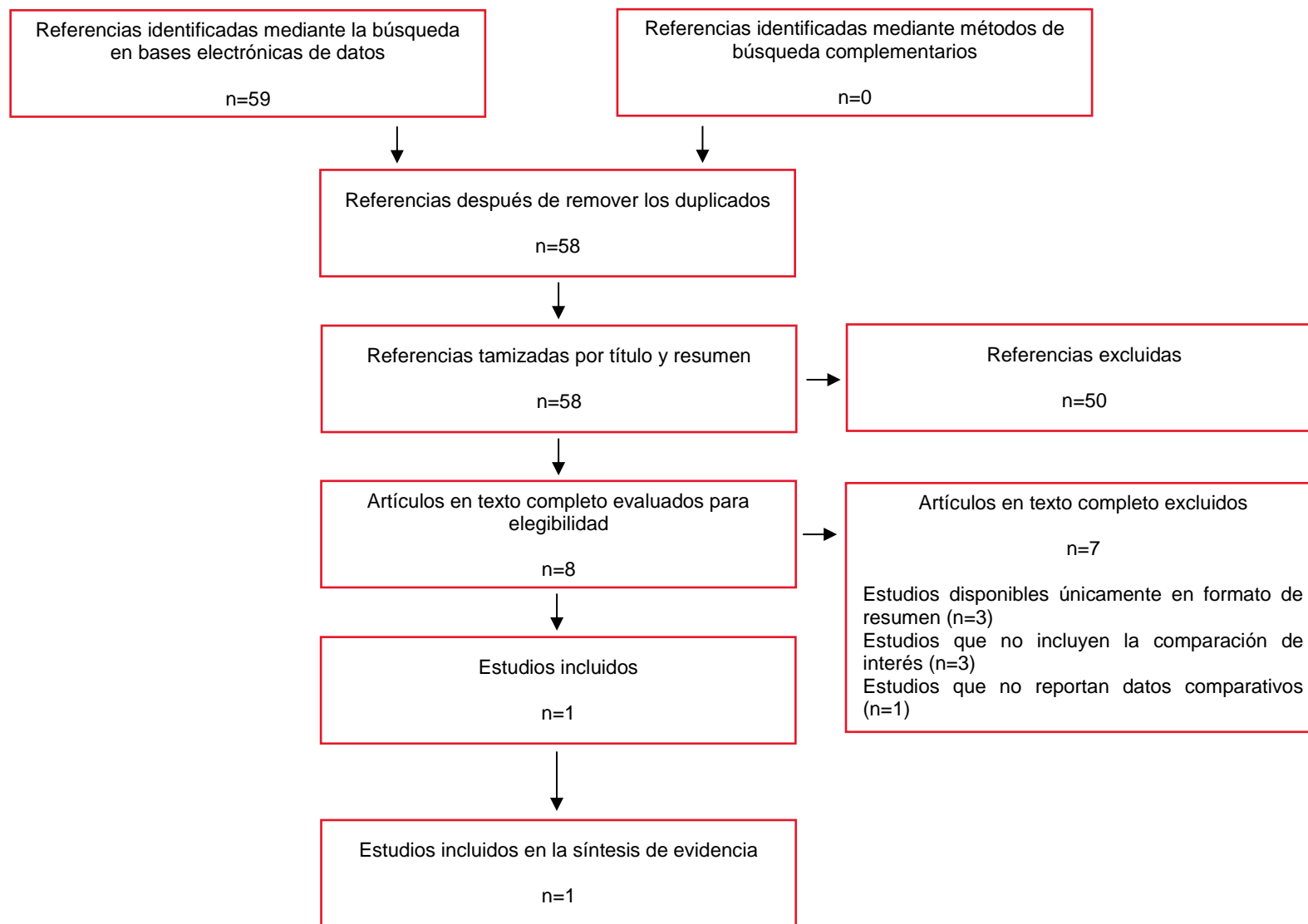
El total de referencias identificadas en la búsqueda fue cribado por un revisor (MD), a través de la lectura de los títulos y resúmenes, con base en los criterios de elegibilidad predefinidos.

En el siguiente paso, a partir del grupo de referencias preseleccionadas por título y resumen, se realizó la selección de estudios. Para esto, un revisor (MD) verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la lectura de cada publicación en texto completo. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se consultó a un segundo revisor para orientar la decisión.

La tamización de referencias y selección final de estudios se realizaron con la herramienta Rayyan®. El volumen de referencias, artículos y estudios revisados, excluidos y seleccionados, se describe en detalle en el diagrama de flujo PRISMA (25) (Figura 3).

Las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y de los estudios excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión), se presentan en el Listado 1 y Listado 2, respectivamente.

Figura 3. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas.



Listado 1. Estudios incluidos.

1. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010 2010-01-01;0(12):CD000127. English.

Listado 2. Estudios excluidos en la fase de selección por texto completo y razones para su exclusión.

1. McDonald S, Dzaja N, Lutsiv O, Duley L. Maternal and infant outcomes on magnesium sulphate for preeclampsia/eclampsia: A systematic review comparing outcomes within trials with outcomes outside of trials. Pregnancy Hypertension. 2010 2010-01-01;0:S29. English.
Razón: el estudio está disponible únicamente en formato de resumen.
2. Tikhova G, Shifman E. Clinical outcomes in neonates following maternal magnesium sulfate therapy in preeclampsia/eclampsia. Critical Care. 2012 2012-01-01;0:S115. English.
Razón: el estudio está disponible únicamente en formato de resumen.
3. Tikhova G, Shifman E. Effects of maternal magnesium sulfate therapy in preeclampsia/eclampsia on clinical outcomes in neonate. European Journal of Anaesthesiology. 2012 2012-01-01;0:171. English.
Razón: el estudio está disponible únicamente en formato de resumen.
4. Nensi A, De Silva DA, von Dadelszen P, Sawchuck D, Synnes AR, Crane J, et al. Effect of magnesium sulphate on fetal heart rate parameters: a systematic review. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC. 2014 2014-01-01;36(12):1055-64. English.
Razón: el estudio no incluye alguna de las comparaciones objeto de la revisión.
5. Thuy-My NN, Caroline AC, Dominic W, Emily B. Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013 2013-01-01;2(2):CD009395. English.
Razón: el estudio no incluye alguna de las comparaciones objeto de la revisión.
6. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, Currie SM, Harris L, Felker-Kantor E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. BMC pregnancy and childbirth. 2013 2013-01-01;13:34. English.
Razón: el estudio no reporta datos comparativos.
7. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010 2010-01-01;0(10):CD000128. English.
Razón: el estudio no incluye la comparación de interés.

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios

El riesgo de sesgos de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue valorado por un revisor (MD), empleando la herramienta ROBIS (26). En el Cuadro 11 se describe el resumen de la valoración del riesgo de sesgos.

Cuadro 11. Resumen de la valoración del riesgo de sesgos con ROBIS.

Título de la revisión: Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia (Review).		
Autor principal y año de publicación: Duley 2010 (8).		
Fase 3: juzgar el riesgo de sesgos		
Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	-
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Bajo	-
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	-
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	-
Riesgo de sesgos en la revisión		
Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:		
A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?	Probablemente si	
B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?	Probablemente si	
C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?	Probablemente si	
Riesgo de sesgos en la revisión	Bajo	
Justificación para el riesgo: -		

Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Un revisor (MD) realizó la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces críticos, a partir de lo reportado en la publicación original de la revisión sistemática seleccionada para la síntesis. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa mediante perfiles de evidencia, que incluyen la interpretación de la significancia estadística de los efectos reportados. Dado que existieron múltiples versiones de la misma revisión seleccionada, se tomó en cuenta únicamente el reporte con la fecha de publicación más reciente.

La exactitud en la extracción de los datos se controló evaluando la consistencia de las estimaciones incluidas en las tablas de evidencia, frente a los resultados presentados en la publicación original de la revisión incluida en la síntesis.

Anexo 2. Registros sanitarios del diazepam.

Registro INVIMA	Nombre del producto	Estado del registro	Indicación	Contraindicaciones	Consideraciones farmacéuticas
INVIMA 2016M- 0011621 -R1	DIAZEPAM SOLUCION INYECTAB LE 10 MG /2ML	Vigente	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	<p>Forma farmacéutica: SH - SOLUCIONES Concentración 10mg/2mL Presentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAJA DE CARTÓN POR 1 AMPOLLA ÁMBAR TIPO I POR 2ML EMPACADA O NO EN UN BLISTER PACK DE PVC Ó TERMOFORMADO. EMPACADA DENTRO DE UN ESTUCHE DE CARTULINA O CAJA DE CARTÓN ETIQUETADA O IMPRESA - CAJA DE CARTÓN POR 3 AMPOLLAS ÁMBAR TIPO I POR 2ML EMPACADAS O NO EN UN BLISTER PACK DE PVC Ó TERMOFORMADO. EMPACADA DENTRO DE UN ESTUCHE DE CARTULINA O CAJA DE CARTÓN ETIQUETADA O IMPRESA. EMPACADA DENTRO DE UN ESTUCHE DE CARTULINA O CAJA DE CARTÓN E - CAJA DE CARTÓN POR 5 AMPOLLAS ÁMBAR TIPO I POR 2ML EMPACADAS O NO EN UN BLISTER PACK DE PVC Ó TERMOFORMADO. EMPACADA DENTRO DE UN ESTUCHE DE CARTULINA O CAJA DE CARTÓN ETIQUETADA O IMPRESA. EMPACADA DENTRO DE UN ESTUCHE DE CARTULINA O CAJA DE CARTÓN - CAJA DE CARTÓN POR 10 AMPOLLAS ÁMBAR TIPO I POR 2ML EMPACADAS O NO EN UN BLISTER PACK DE PVC Ó TERMOFORMADO. EMPACADA DENTRO DE UN ESTUCHE DE CARTULINA O CAJA DE CARTÓN ETIQUETADA O IMPRESA - CAJA DE CARTÓN POR 15 AMPOLLAS ÁMBAR TIPO I POR 2ML EMPACADAS O NO EN UN BLISTER PACK DE PVC Ó TERMOFORMADO. EMPACADA DENTRO DE UN ESTUCHE DE CARTULINA O CAJA DE CARTÓN ETIQUETADA O IMPRESA. - CAJA DE CARTÓN POR 100 AMPOLLAS ÁMBAR TIPO I POR 2ML EMPACADAS O NO EN UN BLISTER PACK DE PVC Ó TERMOFORMADO. EMPACADA DENTRO DE UN ESTUCHE DE CARTULINA O CAJA DE CARTÓN ETIQUETADA O IMPRESA. - USO INSTITUCIONAL: CAJA DE CARTÓN POR 100 AMPOLLAS ÁMBAR TIPO I POR 2ML EMPACADAS O NO EN UN BLISTER PACK DE PVC Ó TERMOFORMADO. EMPACADA DENTRO DE UN ESTUCHE DE CARTULINA O CAJA DE CARTÓN ETIQUETADA O

Registro INVIMA	Nombre del producto	Estado del registro	Indicación	Contraindicaciones	Consideraciones farmacéuticas
					<p>IMPRESA</p> <p>Vía de administración: intramuscular - intravenosa</p>

Registro INVIMA	Nombre del producto	Estado del registro	Indicación	Contraindicaciones	Consideraciones farmacéuticas
INVIMA 2010M- 0010416	DIAZEPAM 10 MG/2 ML	Vigente	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	<p>Forma farmacéutica: SH - SOLUCIONES Concentración 10mg/2mL Presentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAJA POR 1 AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2 ML - CAJA POR 2 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2 ML - CAJA POR 3 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2 ML - CAJA POR 5 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2 ML - CAJA POR 6 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2 ML - CAJA POR 10 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2 ML - CAJA POR 20 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2 ML - CAJA POR 50 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2 ML - CAJA POR 100 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2 ML <p>Vía de administración: intramuscular - intravenosa</p>

INVIMA 2016M- 0004869 -R1	DIAZEPAM TABLETA 10 MG	Vigente	ANTICONVULSIVANTE. SEDANTE- HIPNOTICO. ANSIOLITICO.	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	<p>Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO</p> <p>Concentración 10mg</p> <p>Presentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caja por 30 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Caja por 50 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Caja por 100 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Caja por 60 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Uso institucional: Caja por 250 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Caja x 10 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. - Uso institucional: Caja por 120 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Uso institucional: Caja por 200 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Caja x 20 tabletas en Blister PVC transparente/ Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Uso institucional: Caja por 300 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Uso institucional: Caja por 400 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Uso institucional: Caja por 500 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Uso institucional: Caja por 1000 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - CAJA POR 2 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO - Inactivo - Caja por 40 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Uso institucional: Caja por 100 tabletas en Blister PVC transparente/Aluminio. Blister por 10 tabletas. - Presentación Institucional: Caja Plegadiza de Cartón por 30 Tabletas, en Blister PVC Transparente / Aluminio. <p>Vía de administración: oral</p>
------------------------------------	------------------------------	---------	--	--	--

Registro INVIMA	Nombre del producto	Estado del registro	Indicación	Contraindicaciones	Consideraciones farmacéuticas
INVIMA 2015M-0003449-R1	CLAFER	Vigente	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SH - SOLUCIONES Concentración 10mg/2mL Presentación: - CAJA POR CIENTO (100) AMPOLLAS. AMPOLLA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I, POR 2ML. PARA EXCLUSIVO USO HOSPITALARIO. Vía de administración: intravenosa
INVIMA 2007M-000729-R3	VALIUM ROCHE AMPOLLAS DE 10 MG / 2 ML.	Vigente	ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS.	Forma farmacéutica: SH - SOLUCIONES Concentración 10mg/2mL Presentación: - CAJA POR 5 AMPOLLAS DE VIDRIO NEUTRO TIPO I - Inactivo - CAJA POR 25 AMPOLLAS DE VIDRIO NEUTRO TIPO I - Inactivo - CAJA POR 50 AMPOLLAS DE VIDRIO NEUTRO TIPO I - Inactivo Vía de administración: intramuscular - intravenosa
INVIMA 2012M-0013086	DIAZEPAM 10 MG	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO, SEDANTE -HIPNOTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: TABLETA Concentración 10mg Presentación: - CAJA X 10 TABLETAS - CAJA X 20 TABLETAS - CAJA X 30 TABLETAS - CAJA X100 TABLETAS. PRESENTACION INSTITUCIONAL - CAJA X 250 TABLETAS. PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL - CAJA X 500 TABLETAS. PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL Vía de administración: PO- ORAL
INVIMA 2010M-0011486	RIPID®	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración 10mg Presentación: - CAJA DE CARTON POR 5 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2ML- Inactivo - CAJA DE CARTON POR 10 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2ML - Inactivo - CAJA DE CARTON POR 50 AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 2ML - Inactivo Vía de administración: intramuscular - intravenosa

Registro INVIMA	Nombre del producto	Estado del registro	Indicación	Contraindicaciones	Consideraciones farmacéuticas
INVIMA M-014687	DIAZEPAM 10 MG TABLETAS.	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración 10mg Presentación: - CAJA CARTON PVP X 10 TABLETAS EN BLISTER X 10 EN ALUMINIO/PVC - Inactivo - CAJA CARTON PVP X 250 TABLETAS EN BLISTER X 10 EN ALUMINIO/PVC - Inactivo Vía de administración: oral
INVIMA M-007121-R1	VALIUM ROCHE TABLETAS 10 MG.	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración 10mg Presentación: no disponible Vía de administración: no dice
INVIMA M-011354	DISTENSAR 10 MG INYECTABLE	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SH - SOLUCIONES Concentración 10mg/2mL Presentación: - CAJA X 25 AMPOLLAS X 2 ML - Inactivo - CAJA X 1 AMPOLLAS X 2 ML - Inactivo - CAJA X 2 AMPOLLAS X 2 ML - Inactivo - CAJA X 3 AMPOLLAS X 2 ML - Inactivo - CAJA X 5 AMPOLLAS X 2 ML - Inactivo - CAJA X 10 AMPOLLAS X 2 ML - Inactivo - CAJA X 20 AMPOLLAS X 2 ML - Inactivo Vía de administración: parenteral
INVIMA M-010639	DISTENSAR TABLETAS	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración 10mg Presentación: - CAJA POR 20 TABLETAS EN BLISTER - Inactivo - CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER - Inactivo Vía de administración: oral
M-014476	DIAZEPAM 10 AMP	Vencido	ANSIOLITICO	MIASTENIA GRAVE. GLAUCOMA, INSUFICIENCIA RENAL Y HEPÁTICA.	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración 10mg Presentación: no disponible Vía de administración: no dice

Registro INVIMA	Nombre del producto	Estado del registro	Indicación	Contraindicaciones	Consideraciones farmacéuticas
M-014525	DIAZEPAM 5 TAB	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración 5mg Presentación: no disponible Vía de administración: no dice
INVIMA M-001273	DIAZEPAM 10G INYECTABLE	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración 10mg Presentación: no disponible Vía de administración: no dice
M-015363	DIAZEPAM-S TABLETAS	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración 5mg Presentación: no disponible Vía de administración: no dice
INVIMA M-012120	METION 200 INYECTABLE	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SH - SOLUCIONES Concentración 10mg/2mL Presentación: - AMPOLLA DE VIDRIO VIROGRADA TIPO I POR 2 ML. EN CAJA X 20 AMPOLLAS - Inactivo - AMPOLLA DE VIDRIO VIROGRADA TIPO I POR 2 ML. EN CAJA X 1 AMPOLLA - Inactivo - AMPOLLA DE VIDRIO VIROGRADA TIPO I POR 2 ML. EN CAJA X 2 AMPOLLAS - Inactivo - AMPOLLA DE VIDRIO VIROGRADA TIPO I POR 2 ML. EN CAJA X 3 AMPOLLAS - Inactivo - AMPOLLA DE VIDRIO VIROGRADA TIPO I POR 2 ML. EN CAJA X 5 AMPOLLAS - Inactivo - AMPOLLA DE VIDRIO VIROGRADA TIPO I POR 2 ML. EN CAJA X 10 AMPOLLAS - Inactivo Vía de administración: parenteral
M-004854-R1	DIAZEPAN 10 MG CAPSULAS	Vencido	ANSIOLITICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración 10mg Presentación: no disponible Vía de administración: no dice

Registro INVIMA	Nombre del producto	Estado del registro	Indicación	Contraindicaciones	Consideraciones farmacéuticas
INVIMA M-13481	DIAZEPAM 5MG CAPSULAS BLANDAS	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	<p>Forma farmacéutica: CB - CAPSULA BLANDA</p> <p>Concentración 5mg</p> <p>Presentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BLISTER X 10 CAPSULAS, CAJA DE 5 BLISTER X 10 CAPSULAS - Inactivo <p>Vía de administración: oral</p>
INVIMA 2004 M-005975-R2	DIAZEPAM ECAR	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	<p>Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO</p> <p>Concentración 5mg</p> <p>Presentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAJA POR 30 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 50 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 100 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 250 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 20 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 60 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 120 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 200 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 300 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 400 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 500 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA POR 1000 TABLETAS EN BLISTER POR 10 TABLETAS C/U - Inactivo - CAJA x 2 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO - Inactivo <p>Vía de administración: oral</p>

Registro INVIMA	Nombre del producto	Estado del registro	Indicación	Contraindicaciones	Consideraciones farmacéuticas
M-005910 R1	DIAZEPAM ECAR 10MG	Vencido	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SIN CLASIFICAR Concentración 10mg Presentación: no disponible Vía de administración: no dice
INVIMA 2004M-0003026	RELAZEPAM	Cancelado	ANTICONVULSIVANTE, ANSIOLÍTICO	HIPERSENSIBILIDAD A LAS BENZODIAZEPINAS. MIASTENIA GRAVE.	Forma farmacéutica: SH - SOLUCIONES Concentración 10mg/2mL Presentación: - CAJA POR 6 AMPOLLETAS EN BLISTER POR 6 AMPOLLETAS POR 2 ML CADA UNA - CAJA POR 50 AMPOLLETAS EN BLISTER POR 6 AMPOLLETAS POR 2 ML CADA UNA Vía de administración: parenteral



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)