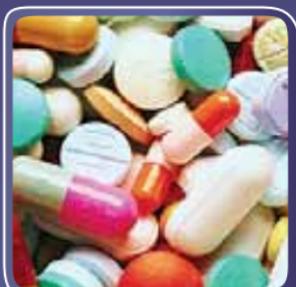




PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General de Medicamentos,
Insumos y Drogas



Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales

Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales

Lima - Perú / 2011



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General de Medicamentos,
Insumos y Drogas



Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales

© Ministerio de Salud

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID

Calle Coronel Odriozola 111 San isidro - Lima, Perú

Tercera edición: diciembre de 2011

Tiraje: 4 000 ejemplares

Diseño e impresión: SINCO Editores S.A.C.

Jr. Huaraz 449 - Lima 5 • Telf.: 433-5974 • sincoeditores@yahoo.com

Impreso en Perú, 2011

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2012-05183



Ministerio de Salud

Dr. Alberto Tejada Noriega
Ministro de Salud

Dr. Enrique Jacoby Martínez
Viceministro de Salud

Director General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Dr. Manuel Vargas Girón
Director General

Organización Panamericana de la Salud

Dr. Luis Fernando Leanes
Representante OPS/OMS en Perú

Dr. Ramón Granados Torano
Asesor de Políticas y Sistemas de Salud

EQUIPO TÉCNICO

Miembros de La Comisión del Formulario Nacional de Medicamentos:

Presidente: Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre (Q.F, Mg, Dr.)

Secretaria: Dra. Gladys Martha Delgado Pérez (Q.F, Esp.F.Clin.)

Dr. Raúl Cruzado Ubillús (Q.F, Mg.Sc.)

Dra. Teresa Libertad Samame Zatta (Q.F, Esp.F.Clin.)

Dr. José Óscar Valencia Chumpitaz (Q.F, Esp.F.Clin.)

Dra. Rosa Amelia Villar López (Q.F, Mg Sc,)

Profesionales colaboradores*:

Junior Aguilar Mattos

Luis Alvarado Mendoza

Sandra Angeles Aylas

Freddy Ariza Alva

Lidia Castillo Solórzano

Leslie Fabian Salinas

Milagros Granados Pucuhuayla

Luis Pereyra Cedrón

Frank Perez Saldaña

Patricia Quezada Balcazar

Jesús Ramírez Morales

Roselly Robles Hilario

Peggy Santos Hilario

Indira Solano Inca

Carlos Sopán Benaute

Ivan Soto Vicente

Melita Enedina Sovero Landeo

Lina Tadeo Fabian

Roberto Ybáñez Julca

* En orden alfabético



PRESENTACIÓN

Proteger la salud pública es una función del Estado, que involucra al Gobierno y a la Sociedad, vinculada a la responsabilidad social al atender y transformar la salud desde la perspectiva del interés colectivo de la población.

Sin duda, los medicamentos, oportuna y adecuadamente empleados, curan o controlan enfermedades, reducen o eliminan molestias, acortan el período de enfermedad y reducen la posibilidad de su diseminación si éstas son transmisibles. Los medicamentos pueden también evitar períodos de incapacidad temporal o la invalidez permanente, limitar complicaciones y así reducir costos y gastos por enfermedad. Los medicamentos son indispensables para el cuidado de la salud de la población y constituyen un bien social.

El consumo de estos bienes, que pueden cumplir individual y socialmente tan importantes funciones, requiere que sean oportuna y adecuadamente empleados, que sean asequibles y exista un nivel de conocimiento y experiencia suficiente para su selección y aplicación.

La prescripción de medicamentos que realiza el profesional de la salud es el resultado de una serie de consideraciones y decisiones relacionadas con la evolución de una enfermedad y con el papel que los medicamentos desempeñan en su tratamiento. En cada prescripción se reflejan: los medicamentos disponibles, la información que ha sido difundida acerca de ellos y las condiciones en que se lleva a cabo la atención médica.

Los Lineamientos de la Política Nacional de Medicamentos, aprobada por Resolución Ministerial 1240-2004/MINSA, considera al Formulario Nacional de Medicamentos, como complemento de las medidas para garantizar el acceso a medicamentos y promover su uso racional. El Formulario Nacional de Medicamentos se constituye en una guía para el desarrollo de la terapia racional con medicamentos esenciales en nuestro país.

Nuestro agradecimiento a los miembros de la Comisión de Formulario Nacional de Medicamentos y a todos aquellos profesionales e instituciones que hicieron posible la elaboración de este importante documento técnico *“Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales”* y a la Organización Panamericana de la Salud por hacer posible disponer de una publicación

fácilmente accesible, concisa y actualizada dirigida a los profesionales de la salud involucrados en el manejo de medicamentos de la red de establecimientos de salud a nivel nacional, que, estamos seguros, será utilizada como una herramienta de orientación para la prescripción y dispensación, de manera que contribuya al uso racional de los medicamentos.



INTRODUCCIÓN

Los medicamentos constituyen una de las intervenciones más costo-efectivas en los servicios de salud, cuando su uso es racional y apropiado. Por otro lado, la lista de medicamentos esenciales de un país, se convierte en una herramienta indispensable para mejorar el acceso y uso de medicamentos en los sistemas de salud. Así, la selección y uso de medicamentos se debe realizar en concordancia a la mejor evidencia científica disponible para una buena farmacoterapia. Sin embargo, conseguir información imparcial, confiable y razonablemente actualizada sobre su eficacia y seguridad es muy difícil, por lo que el Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales se convierte en un documento técnico que busca informar apropiadamente a los profesionales de la salud, tanto como a los usuarios sobre estos medicamentos.

La Ley N°29459- Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, en su artículo 34° hace referencia a la elaboración del Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales y al Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud aprobado por DS N° 023-2005-SA que establece que es de responsabilidad de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas el de coordinar su elaboración.

El Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales, es un documento técnico elaborado por una Comisión de expertos, tomando como base al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, aprobado con RM N° 062-2010/MINSA que incluye 428 principios activos en 662 presentaciones farmacéuticas que satisfacen las necesidades asistenciales prioritarias de la población, prestando especial atención a su importancia en la salud pública, a la evidencia sobre seguridad y eficacia, a los estudios de costo-efectividad o a estudios comparativos de costos.

En el Presente Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales se precisan la forma farmacéutica, dosis, indicaciones, farmacocinética, contraindicaciones, precauciones, reacciones adversas, interacciones, tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves, almacenamiento y estabilidad, información básica para el paciente y otras especificaciones que garanticen la eficacia y seguridad para el uso de los medicamentos.

Este documento está sustentado en información científica, independiente, objetiva y actualizada sobre los medicamentos, busca informar a los profesionales de la salud a nivel Nacional con el fin de que se utilicen los medicamentos en forma racional y apropiada, mejorando la calidad de atención a los pacientes y la vigilancia del uso de los medicamentos en el sistema de salud. El objetivo es que este documento se constituya en una guía rápida sobre los medicamentos con facilidad para su consulta, facilitando a los profesionales de salud el uso adecuado, así como las condiciones para la conservación de su calidad.

FORMULARIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

1. FINALIDAD

Contribuir en forma eficaz a mejorar el nivel de salud de la población a través del uso del Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales para los profesionales de la salud. El uso de este documento técnico conducirá a una disminución del empleo de medicamentos de escaso valor terapéutico, priorizando los medicamentos realmente necesarios de acuerdo a las características propias del país.

2. OBJETIVOS

- 2.1 Brindar información a los profesionales de la salud mediante el Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales sustentado en información científica, independiente, objetiva y actualizada de los medicamentos.
- 2.2 Contar con una publicación oficial, fácilmente accesible, concisa y actualizada dirigida a los profesionales de la salud involucrados en el manejo de medicamentos que contribuya al uso racional de los mismos.
- 2.3 Lograr que la prescripción, dispensación y uso de los medicamentos se haga bajo criterios de eficacia, seguridad y racionalidad.
- 2.4 Contar con un documento de consulta sobre medicamentos donde se encuentren sus indicaciones, dosis, farmacocinética, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas, tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves, interacciones, almacenamiento, estabilidad e información básica para el paciente.

3. BASE LEGAL

1. Ley N° 26842. Ley General de Salud.
2. Ley N° 27657. Ley del Ministerio de Salud.
3. Decreto Supremo 010-97-SA y sus modificatorias. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines.

4. Resolución Ministerial N° 186-1998-SA/DM y Resolución Ministerial N° 285-2001 SA/DM Designan miembros de la Comisión de Formulario Nacional de Medicamentos.
5. Resolución Ministerial N° 123-2000-SA/DM. Aprueba Reglamento de la Comisión del Formulario Nacional de Medicamentos del Ministerio de Salud.
6. Decreto Supremo N° 023-2005-SA. Aprueba Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud.
7. Resolución Suprema N° 014-2002-SA. Lineamientos de Política Sectorial para el período 2002 -2012.
8. Resolución Ministerial N° 1240-2004/MINSA. Aprueba “La Política Nacional de Medicamentos”.
9. Resolución Ministerial N° 826-2005/MINSA “Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud”.
10. Resolución Ministerial N° 414-2005-MINSA. Aprueba el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

5. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales, será de uso de todos los profesionales del sector salud a nivel nacional (MINSA, EsSalud, sanidad de las fuerzas armadas y policiales, clínicas y otros del sub Sector privado).

Así mismo, se recomienda su uso en la formación académica de estudiantes de las profesiones de la salud en las universidades públicas y privadas.

CONTENIDO

1.	ANESTÉSICOS	19
1.1.	Anestésicos generales y oxígeno	19
1.2.	Anestésicos locales	33
1.3.	Medicación preoperatoria y sedación para procedimientos breves	45
2.	ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE), ANTIGOTOSOS Y ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD	58
2.1.	Analgésicos no opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	58
2.2.	Analgésicos opiáceos	68
2.3.	Antigotosos	77
2.4.	Antirreumáticos modificadores de la enfermedad	80
3.	ANTIALÉRGICOS Y MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN ANAFILAXIA	85
4.	ANTÍDOTOS Y OTRAS SUSTANCIAS UTILIZADAS EN INTOXICACIONES	99
4.1.	Inespecíficos	99
4.2.	Específicos	101
5.	ANTICONSULSIVANTES/ANTIÉPILEPTICOS	119
6.	ANTIINFECCIOSOS	136
6.1.	Antihelmínticos	136
6.1.1.	Antihelmínticos Intestinales	136
6.1.2.	Medicamentos contra los trematodos	139
6.2.	Antibacterianos	140
6.2.1.	Betalactámicos	140
6.2.1.1.	Penicilinas	140
6.2.1.2.	Cefalosporinas	160
6.2.1.3.	Carbapenems	174
6.2.2.	Otros antibacterianos	177
6.2.2.1.	Macrólidos y lincosamidas	177
6.2.2.2.	Aminoglucósidos	187
6.2.2.3.	Sulfonamidas con diaminopirimidinas	192
6.2.2.4.	Quinolonas	195
6.2.2.5.	Tetraciclinas	197

	6.2.2.6. Anfenícoles	201
	6.2.2.7. Miscelánea	203
	6.2.3. Antileprosos	211
	6.2.4. Antituberculosos	216
6.3.	Antifúngicos	234
6.4.	Antivirales	242
	6.4.1. Antiherpéticos	242
	6.4.2. Antirretrovirales	245
	6.4.2.1. Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa	245
	6.4.2.2. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa	253
	6.4.2.3. Inhibidores de la proteasa	256
	6.4.3. Otros antivirales	269
6.5.	Antiprotozoarios	273
	6.5.1. Amebicidas, giardicidas y tricomonicidas	273
	6.5.2. Antileishmaniásicos	274
	6.5.3. Antimaláricos	278
	6.5.4. Antineumocistósicos y antitoxoplasmósicos	287
	6.5.5. Antitripanosomíasicos	291
	6.5.5.1. Tripanosomiasis americana	291
7.	ANTIMIGRAÑOSOS	294
	7.1. Para el tratamiento del ataque agudo	294
	7.2. Para profilaxis	294
8.	ANTINEOPLÁSICOS, INMUNOSUPRESORES E INMUNOMODULADORES	297
	8.1. Inmunosupresores	297
	8.2. Citotóxicos	305
	8.3. Hormonas y antihormonas	386
	8.4. Inmunomoduladores	399
9.	ANTIPARKINSONIANOS	401
10.	MEDICAMENTOS QUE AFECTAN LA SANGRE	405
	10.1. Antianémicos	405
	10.2. Medicamentos que afectan a la coagulación	409
11.	PRODUCTOS SANGUÍNEOS Y SUCEDÁNEOS DEL PLASMA	422
	11.1. Sucedáneos de plasma	422
	11.2. Fracciones plasmáticas para usos específicos	423
12.	MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES	426
	12.1. Antianginosos	426
	12.2. Antiarrítmicos	435
	12.3. Antihipertensivos	449
	12.4. Medicamentos utilizados en insuficiencia cardíaca	466
	12.5. Antitrombóticos	482
	12.6. Hipolipidmiantes	489
	12.7. Otros medicamentos cardiovasculares	494

13.	MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS (TÓPICOS)	498
13.1.	Antifúngicos	498
13.2.	Antiinfecciosos	499
13.3.	Antiinflamatorios y antipruriginosos	502
13.4.	Medicamentos que afectan a la diferenciación y proliferación de la piel	507
13.5.	Escabicidas y pediculicidas	508
13.6.	Otros medicamentos dermatológicos	510
14.	AGENTES DE DIAGNÓSTICO	517
14.1.	Medicamentos oftálmicos	517
14.2.	Medios de contraste radiológico	521
15.	ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES	536
15.1.	Antisépticos	536
15.2.	Desinfectantes	540
16.	DIURÉTICOS	542
17.	MEDICAMENTOS GASTROINTESTINALES	547
17.1.	Antiácidos y otros antiulcerosos	547
17.1.1.	Antiácidos	549
17.1.2.	Antiulcerosos	552
17.2.	Antieméticos	555
17.3.	Antiinflamatorios	564
17.4.	Antiespasmódicos	565
17.5.	Laxantes	570
17.6.	Medicamentos utilizados en la diarrea	573
17.6.1.	Rehidratación oral	573
17.6.2.	Medicamentos para la diarrea en niños	574
17.7.	Otros medicamentos gastrointestinales	575
18.	HORMONAS, OTROS MEDICAMENTOS ENDOCRINOS Y ANTICONCEPTIVOS	578
18.1.	Hormonas suprarrenales y sucedáneos sintéticos	578
18.2.	Andrógenos	587
18.3.	Anticonceptivos	590
18.3.1.	Anticonceptivos hormonales orales	590
18.3.2.	Anticonceptivos hormonales inyectables	593
18.4.	Estrógenos	593
18.5.	Insulina y otros antidiabéticos	605
18.6.	Inductores de la ovulación	610
18.7.	Progestágenos	611
18.8.	Hormonas tiroideas y antitiroideas	615
18.9.	Inhibidores de la prolactina	618
18.10.	Hormonas gonadotrópicas e inhibidores gonadotrópicos	622
18.11.	Modificadores del metabolismo del calcio	632
19.	INMUNOLÓGICOS	638
19.1.	Agentes de diagnóstico	638
19.2.	Sueros e inmunoglobulinas	640
19.3.	Vacunas	652

20.	INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA Y RELAJANTES MUSCULARES	693
20.1.	Inhibidores de la colinesterasa y relajantes musculares de acción periférica	693
20.2.	Relajantes musculares de acción central	703
21.	OFTALMOLÓGICOS	706
21.1.	Antiinfecciosos	706
21.2.	Antiinflamatorios	709
21.3.	Anestésicos locales	711
21.4.	Mióticos y antiglaucomatosos	712
21.5.	Midriáticos	717
21.6.	Descongestionantes y antialérgicos	719
21.7.	Sustitutos lacrimales y otros oftalmológicos	721
22.	OXITÓCICOS Y ANTIOXITÓCICOS	723
22.1.	Oxitócicos	723
22.2.	Antioxitócicos	729
23.	SOLUCIONES PARA DIÁLISIS	732
24.	MEDICAMENTOS PSICOTERAPÉUTICOS	736
24.1.	Medicamentos utilizados en los trastornos psicóticos	736
24.2.	Medicamentos utilizados en trastornos afectivos	760
24.2.1.	Medicamentos utilizados en trastornos depresivos	760
24.2.2.	Medicamentos utilizados en trastornos bipolares	766
24.3.	Medicamentos utilizados en la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño	768
24.4.	Medicamentos utilizados en desórdenes obsesivo-compulsivos y ataques de pánico	773
24.5.	Medicamentos utilizados en programas de dependencia	775
24.6.	Medicamentos utilizados en trastornos de hiperactividad	777
25.	MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS	780
25.1.	Antiasmáticos y medicamentos utilizados en la neumopatía obstructiva crónica	780
25.2.	Otros medicamentos que actúan en las vías respiratorias	793
26.	MEDICAMENTOS ÓTICOS	798
27.	SOLUCIONES CORRECTORAS DE TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO BÁSICO	799
27.1.	Orales	799
27.2.	Parenterales	800
27.3.	Diversos	810
28.	VITAMINAS Y MINERALES	812
29.	MEDICAMENTOS ANTIVERTIGINOSOS	835
30.	UROLÓGICOS	838
30.1.	Urológicos	838
30.2.	Medicamentos utilizados en hipertrofia benigna de próstata	839
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	843

ABREVIATURAS

%	Por ciento
°C	Grado centígrado
μg	Microgramo (μg)
μg/mL	Microgramo por mililitro
¹²³I, ¹³¹I	Radio isótopo de yodo 123 y 131
5HT	5 hidroxí triptamina
AAS	Ácido acetilsalicílico
Ac	Ácido
α	Alfa
ACV	Accidente cerebro vascular
ACTH	Hormona adrenocorticotropina
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ALT	Alanina aminotransferasa
Aprox.	Aproximadamente
AST	Aspartato aminotransferasa
AV	Arteriovenosa
AV	Aurícula ventricular (capítulo de fármacos en SCV)
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BHE	Barrera Hematoencefálica
BUN	Balance úrico nitrogenado (Nitrógeno ureico en sangre)
β	Beta
c/	Cada (Ej. c/6 h = cada 6 horas)
CLcr	Depuración de creatinina
cm²	Centímetros cuadrados
CMA	Concentración máxima alveolar
Cmáx	Concentración máxima en la curva de concentraciones plasmáticas vs. tiempo
CPK	Creatina fosfoquinasa
d	Día(s)

DNA	Ácido desoxirribonucleico
DIU	Dispositivo intra uterino
DPT	Difteria, pertusis, tétanos
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECG	Electrocardiograma
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EV	Vía intravenosa
FA	Fosfatasa alcalina
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramo(s)
g/d	Gramo por día
G6PDH	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
GABA	Ácido gamma aminobutírico
GI	Gastrointestinal
Gram(-)	Bacterias gram negativas
Gram(+)	Bacterias gram positivas
h	Hora(s)
HDL	Lipoproteína de alta densidad
Hma	Hepatograma
HMG CoA	3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HTA	Hipertensión arterial
IA	Vía intra articular
IC	Insuficiencia cardíaca
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA	Inhibidor(es) de la enzima convertidora de angiotensina
IgA	Inmunoglobulina A
IH	Insuficiencia hepática
IM	Vía intramuscular
IMA	Infarto agudo de miocardio
IMAO	Inhibidores de la enzima monoamina oxidasa
Inf	Infecciones
inh	Inhalador
INR	Cociente normalizado internacional
IR	Insuficiencia respiratoria
ITU	Infección del tracto urinario
IV	Vía intravenosa
Kg	Kilogramo(s)
L	Litro

L/d	Litro por día
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LH	Hormona luteinizante
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
m²	Metros cuadrados
m²sc	Metros cuadrados de superficie corporal
MAO	Monoamina oxidasa
Máx	Máximo
MEq	Mili equivalente
MEq/L	Miliequivalente por litro
mg	Miligramo(s)
mg/d	Miligramo por día
mg/h	Miligramo por hora
mg/Kg	Miligramo por kilogramo de peso
mg/Kg/d	Miligramo por kilogramo de peso al día
mg/min	Miligramo por minuto
mg/mL	Miligramo por mililitro
min	Minuto(s)
mL	Mililitro
mm³	Milímetro cúbico
mmol	Milimol
μmol/L	Micromol por litro
mmol/L	Milimol por litro
NaCl	Cloruro de sodio
ng	Nanogramo(s)
NTG	Nitroglicerina
NPT	Nutrición parenteral total
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAP	Papanicolao
pc	Peso corporal
PG	Prostaglandina
PSA	Antígeno prostático sanguíneo
pH	Potencial de hidrógeno
pp	Proteínas plasmáticas
PPD	Derivado proteico purificado
R	Riesgo en el embarazo equivalente a la categoría Food & Drug Administration.

RDA	Recomendación diaria alimenticia
RN	Recién nacido
SC	Vía subcutánea
sc	Superficie corporal
seg	Segundo(s)
sem	Semana(s)
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SF	Suero fisiológico
SIHAD	Síndrome inhibitorio de la hormona antidiurética
SNC	Sistema Nervioso Central
Sp	Especies
SSRI	Inhibidor Selectivo de Receptación de la Serotonina
Staph	Estafilococos
Strep	Estreptococos
t^{1/2}	Tiempo de vida media
TEC	Traumatismo encéfalo craneano
TBC	Tuberculosis
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
TGI	Tracto gastrointestinal
TGO	Transaminasa glutámico-oxalacética
TGP	Transaminasa glutámico-pirúvica
TGU	Tracto genitourinario
Tmax	Tiempo al que se alcanza la concentración plasmática máxima.
TP	Tiempo de protrombina
TPT	Tiempo parcial de tromboplastina
T°	Temperatura
T₄	Tiroxina 4
T₃	Tiroxina 3
UI	Unidades internacionales
UPP	Unión a proteínas plasmáticas
UV	Ultravioleta
v/d	Veces por día (Ej. 3 v/d = 3 veces por día)
Vd	Volumen de distribución
VIG	Velocidad de infusión de glucosa
VN	Valores normales
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana.
VO	Vía oral

1.1 Anestésicos generales y oxígeno

Nota - Los fármacos de la sección anestesia general deberían ser usados solo por profesionales con experiencia y donde esté disponible un adecuado equipo de reanimación.

Actualmente no existe un anestésico ideal, es decir, un anestésico que conduzca a un estado de hipnosis, buena analgesia, relajación, amnesia, que no produzca polución ambiental, que tenga antagonista y no produzca depresión respiratoria, depresión o estimulación cardiovascular, emesis, altere la presión intracraneana; que pueda ser usado en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal y se pueda titular fácilmente y con seguridad el plano anestésico.

Es en este sentido, actualmente es práctica común para los anestesiólogos, utilizar varios tipos de fármacos para producir el estado de anestesia quirúrgica, para lograr esto se recurre a diferentes fármacos de uso anestésico, conocidos por sus efectos y repercusiones en los diferentes órganos y sistemas buscando el mejor efecto de estos con el mínimo riesgo para el paciente.

Cirugía y medicación crónica: en la visita preanestésica, es necesario calificar y cuantificar los riesgos que implica suspender la medicación de uso crónico por el paciente antes de la cirugía, generalmente el riesgo

de suspender la medicación crónica es mayor que cuando la continúa, hasta horas antes de la anestesia. Es vital que el anestesiólogo conozca todos los medicamentos que el paciente está o estuvo tomando.

Los pacientes con atrofia renal debido al uso de corticoides por tiempo prolongado (sección terapia glucocorticoides), pueden experimentar una caída de la presión sanguínea, a menos que se provea una terapia con corticosteroides durante la anestesia y en el post-operatorio inmediato.

Otros fármacos que debieran ser suspendidos son los analgésicos, antiepilépticos, broncodilatadores, fármacos cardiovasculares, medicamentos para el glaucoma y fármacos tiroideos y antitiroideos.

Pacientes con terapia anticoagulante cuyo INR es alrededor de 2,0 muchos cirujanos y anestesiólogos prefieren suspender los anticoagulantes orales. Circunstancias individuales determinarán si es apropiado continuar la profilaxis en el período pre-operatorio con cualquiera de las heparinas de bajo peso molecular hasta que los anticoagulantes orales puedan ser restablecidos. Se debería consultar al hematólogo para advertencias adicionales.

Hormonas sexuales y anticonceptivos: estas drogas deberían ser suspendidas antes de la intervención quirúrgica (por lo menos 4 sem) incluyendo combinaciones de anticonceptivos orales.

Cirugía y antidepresivos: los antidepresivos en general deberían suspenderse. En vista de las interacciones peligrosas de los IMAO, se deben suspender 2 sem antes de la cirugía. Los antidepresivos tricíclicos no suelen suspenderse pero puede haber un riesgo incrementado de arritmias e hipotensión (e interacciones peligrosas con drogas vasopresoras) por lo tanto los anestesiistas deberían estar informados si estos fármacos no fueron suspendidos. El litio debería ser retirado 2 días antes de una cirugía mayor pero la dosis normal puede continuar para una cirugía menor (con monitorización minuciosa de fluidos y electrolitos).

Anestesia y conducción de vehículos: a los pacientes que se les está dando sedantes y analgésicos durante los procedimientos extrahospitalarios ambulatorios, se les debe advertir del riesgo al conducir automóvil luego de consumir estos medicamentos. Para las benzodiazepinas IV y un anestésico general de vida corta, el riesgo se prolonga más de 24 h después de la administración. Las personas encargadas deben de llevar al paciente a casa. También se debe recomendar no tomar bebidas alcohólicas.

Profilaxis de aspiración ácida: la regurgitación y la aspiración del contenido gástrico (síndrome de Mendelson) es una complicación importante de la anestesia general, particularmente en obstetricia y cirugía de emergencia. El daño del pulmón es influenciado tanto por el pH, el volumen del contenido gástrico aspirado, como la presencia de restos alimenticios. Los antagonistas del receptor H_2 (sección antagonista del receptor H_2) u omeprazol (sección inhibidores de la bomba de protones) pueden ser usados antes de la cirugía para incrementar el pH y reducir el volumen del fluido gástrico. Estos no afectan el pH del fluido que está al momento de administrar el medicamento en el estómago, lo que limita su valor en procedimientos de emergencia. Los antagonistas orales del receptor H_2 pueden darse 1-2 h antes del procedimiento, pero el omeprazol debe darse mínimo 12 h antes. Los antiácidos

son frecuentemente usados para neutralizar la acidez del fluido en el estómago; son preferidos los antiácidos "limpios" (sin partículas) tal como el citrato de sodio.

HALOTANO

R: C

Liq. inh. 99,9% / 250 mL

Indicaciones

Inducción y mantenimiento de anestesia general.

Dosis

Adultos: Inducción anestésica: la dosis debe ser individualizada, la concentración usual es de 0,5 a 3% en oxígeno u óxido nitroso; para mantenimiento se emplean concentraciones de 0,5 a 1,5%.

Niños: Inducción anestésica: la concentración varía entre 0,5 al 2,5% en oxígeno u óxido nitroso; para mantenimiento se emplean concentraciones entre 0,8 a 2,5%.

Farmacocinética

Se absorbe vía el sistema capilar pulmonar teniendo una CMA de 0,75% cuando se combina con oxígeno y de 0,29% cuando se combina con óxido nitroso al 70%. El coeficiente de partición sangre - gas es 2,5, y el coeficiente gas - aceite es 224. La anestesia se alcanza a los 3 min. Se distribuye a varios compartimentos como sangre, órganos altamente irrigados, músculo esquelético y tejido adiposo. El Vd es de 1 L/kg. El 50 - 85% del halotano es excretado por los pulmones en la respiración en forma inalterada dentro de las 24 horas, pudiendo eliminarse pequeñas cantidades por la misma vía en días a semanas. Entre el 15 - 50% es metabolizado en el hígado a derivados fluorados, principalmente ácido trifluoroacético, el cual se excreta por la orina. Se han determinado hasta 3 t $\frac{1}{2}$: 2,5, 16,3 y 134 minutos.

Precauciones

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria, es un potente relajante uterino. Se ha obser-

vado incremento de la incidencia de aborto espontáneo, parto prematuro, infertilidad, e irregularidades en los períodos menstruales en personal de quirófano femenino y en esposas de los anestesiólogos varones. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna; no se han documentado problemas. (3) **Pediatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. Se puede usar en neonatos con precaución. (4) **Geriatría:** la concentración alveolar mínima disminuye, los gerontes son más susceptibles a hipotensión y depresión circulatoria. (5) **Insuficiencia hepática, ictericia:** mayor riesgo de hepatotoxicidad. (6) **Insuficiencia renal:** mayor riesgo de nefrotoxicidad. (7) **Anestesia obstétrica:** incremento de pérdidas sanguíneas, concentraciones menores del 0,5% con óxido nítrico y oxígeno se han empleado para cesáreas. (8) **Enfermedad coronaria o arritmias:** sensibiliza al miocardio a las catecolaminas, disminución de la función cardíaca. (9) **Procedimientos neuroquirúrgicos:** por producir hipotensión endocraneana. (10) **Miastenia grave, feocromocitoma:** susceptibilidad a hipertermia maligna.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al halotano y a otros anestésicos halogenados volátiles, historia de hipertermia maligna después de exposición previa. Ictericia u otros signos de daño hepático agudo tras la exposición previa al halotano. No se recomienda para el parto vaginal, a menos que se requiera relajación uterina.

Reacciones adversas

Frecuentes: delirio y temblores - escalofríos post - anestesia.

Poco frecuentes: la irritación por halotano es mínima al tracto respiratorio; sin embargo puede ocurrir salivación, tos, laringoespasmos y reacciones a intubación.

Raras: hepatotoxicidad (puede presentarse desde hepatitis moderada hasta necrosis fatal hepática, el riesgo se incrementa con la exposición repetida en breve período de tiempo e hipoxemia intra o postoperatoria), depresión

cardiovascular y respiratoria, hipotensión, arritmias, náusea y vómito, nefrotoxicidad, hipertermia maligna.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para bradicardia administrar atropina (0,5 a 1mg); en arritmias, depresión respiratoria o hipotensión severa, ajustar el nivel de la anestesia; y en casos de hipertermia maligna, interrumpir la dosificación del anestésico, administrar oxígeno, corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido - base, enfriar al paciente y, si es necesario, administrar dantroleno.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglucósidos, lincomicina, transfusiones masivas (citrato), bloqueantes neuromusculares no despolarizantes: efectos bloqueantes neuromusculares aditivos.

Simpaticomiméticos, epinefrina, efedrina, teofilina: riesgo de arritmias; toxicidad ventricular, paro cardíaco, halotano sensibiliza al miocardio.

Levodopa: incrementa la dopamina endógena, suspender 8 horas antes de la anestesia.

Depresores del SNC: aumento de los efectos depresores sobre SNC, respiratorio y cardiovascular; mayor riesgo de hipotensión severa.

Antihipertensivos: incrementan riesgo de severa hipotensión.

Antiarrítmicos de Clase I-propafenona- III -amiodarona-; amisulprida, antidepresivos tricíclicos, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, haloperidol trióxido de arsénico, astemizol, octreotida, ondansetrón, pimozida, quetiapina, risperidona, espiramicina, sulfametoxazol, terfenadina y todos los que tiene efecto en el segmento QT: no se recomiendan, por efecto aditivo sobre prolongación del intervalo QT.

Ketamina: puede prolongarse el efecto de este anestésico intravenoso.

Hierba San Juan: aumento del riesgo de colapso cardiovascular y/o retraso en aparición de la anestesia, interrumpir el uso de la hierba

al menos 5 días antes de la utilización de la anestesia.

Oxido nitroso: disminuye el requerimiento del óxido nitroso.

Oxitocina: disminución del efecto oxitócico.

Fenitoína: incremento del riesgo de hepatotoxicidad.

Succinilcolina: puede aumentar el riesgo de hipertermia maligna. Bloqueo neuromuscular y arritmias cardíacas.

Anticoagulantes: mayor riesgo para incrementarse el efecto anticoagulante.

Midazolam: reduce la concentración mínima de halotano requerida, potencia efecto anestésico.

Propofol: incremento en la concentración sérica de propofol, riesgo de depresión respiratoria.

Rapacuronium: aumento del riesgo de prolongación excesiva de bloqueo neuromuscular.

Warfarina: aumento de la fracción libre de warfarina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Medición de presiones parciales de oxígeno y nitrógeno por métodos polarográficos y espectrometría de masas.

Almacenamiento y estabilidad

Tiene como conservantes timol al 0,01% y amonio al 0,00025%. El timol no se volatiliza con el halotano, y se acumula en el vaporizador, pudiendo colorear de amarillo el líquido remanente. Cualquier alteración del líquido indicaría descartar el producto. Debe mantenerse en botellas bien cerradas, a 25°C y protegidas de la luz. En presencia de humedad, el vapor de halotano reacciona con el aluminio, el latón, y el plomo, con el cobre no. No se descompone en contacto con la cal sodada caliente, el caucho y algunos plásticos son solubles en halotano. La presión de vapor de halotano es 243 mL de mercurio (20°C), no es inflamable, vapores mezclados con el oxígeno en proporciones de 0,5% a un 50% no son explosivos.

Información básica para el paciente

No debe conducir vehículos o realizar otras labores que requieran atención y coordinación,

hasta por lo menos 24 horas, después de la anestesia.

ISOFLURANO

R: C

Liq. inh. 99,9 - 100% / 100 mL

Indicaciones

(1) Inducción y mantenimiento de anestesia general. (2) Hay algunas referencias sobre el uso para analgesia en obstetricia a dosis subanestésicas, para controlar el estado convulsivo refractario epiléptico. (3) Para estado asmático resistente a terapia convencional, así como para la depresión, su uso no está aprobado por FDA ni para adultos ni para niños.

Dosis

Adultos: Inducción anestésica: la dosis debe ser individualizada, la concentración usual es de 1,5 a 3% en oxígeno u óxido nitroso; para mantenimiento se emplean concentraciones de 1 a 3,5%. De 1 a 2,5% con óxido nitroso, adicionalmente 0,5 a 1% con oxígeno solo.

Concentraciones del 0,5 al 1% v / v, para controlar el estado convulsivo refractario epiléptico que puede estar limitado por la necesidad de equipos de anestesia y vigilancia continua EEG.

Niños: La seguridad en niños menores de 2 años de edad no se ha establecido. Inducción anestésica: debe ser individualizada.

Farmacocinética

Se absorbe vía el sistema capilar pulmonar teniendo una CMA de 0,75% cuando se combina con oxígeno y de 0,29% cuando se combina con óxido nitroso al 70%. El coeficiente de partición gas - sangre es 2,3, y el coeficiente gas - aceite es 224. La anestesia se alcanza a los 3 minutos. Se distribuye a varios compartimentos como sangre, órganos altamente irrigados, músculo esquelético y tejido adiposo. El Vd es de 1 L/kg. El 50 - 85% del Isoflurano es excretado por los pulmones en la respiración en forma inalterada dentro de las 24 h, pudiendo eliminarse pequeñas

cantidades por la misma vía en días a semanas. Entre el 15 - 50% es metabolizado en el hígado a derivados fluorados, principalmente ácido trifluoroacético, el cual se excreta por la orina. Se han determinado hasta 3 t $\frac{1}{2}$: 2,5; 16,3 y 134 minutos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria, puede ser teratogénico en animales, es un potente relajante uterino. (2) **Lactancia:** se desconoce su distribución en leche materna; no se han documentado problemas. (3) **Pediatría:** hiperkalemia potencialmente fatal, el riesgo aumenta con la administración concomitante de succinilcolina y en pacientes con latente o manifiesta enfermedad neuromuscular en los estudios realizados no han documentado problemas. Se puede usar en neonatos con precaución. (4) **Geriatría:** la concentración alveolar mínima disminuye, los gerontes son más susceptibles a hipotensión y depresión circulatoria. (5) **Insuficiencia Hepática:** se desconoce. (6) **Insuficiencia renal:** no hay información suficiente. (7) **Anestesia obstétrica:** incremento de pérdidas sanguíneas concentraciones menores del 0,5% con óxido nítrico y oxígeno se han empleado para cesáreas. (8) **Enfermedad coronaria o arritmias:** sensibiliza al miocardio a las catecolaminas. (9) **Procedimientos Neuroquirúrgicos:** por producir hipertensión endocraneana. (10) **Miastenia grave, feocromocitoma, susceptibilidad a hipertermia maligna.** (11) **Aumento de la concentración de isoflurano durante la anestesia,** dosis relacionadas produce hipotensión, depresión respiratoria y aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al isoflurano y a otros anestésicos halogenados volátiles o hepatitis previa, historia de hipertermia maligna después de exposición previa. No se recomienda para el parto vaginal, a menos que se requiera relajación uterina, en pacientes con porfiria administrar con absorbentes de CO₂ desecado,

puede formar CO, con posible aumento de los niveles carboxihemoglobina.

Reacciones adversas

Frecuentes: delirio y temblores post-anestesia.

Poco frecuentes: la irritación del isoflurano es mínima al tracto respiratorio; sin embargo puede ocurrir salivación, tos, laringoespasmos y reacciones a intubación, la humidificación de las mezclas que contengan isoflurano podría reducir estas complicaciones respiratorias, o ser evitadas con un barbitúrico de acción ultra corta antes del isoflurano.

Raras: depresión circulatoria y respiratoria, hipotensión, arritmias, isquemia e infarto cardiaco, dolor de cabeza, náusea y vómito, íleo postoperatorio, hepatotoxicidad, necrosis hepática, hepatitis aguda, hipotermia e hipertermia maligna. La dermatitis de contacto, hipotasemia, ligera disminución en la función intelectual de 2 o 3 días después de la anestesia, depresor neuromuscular (pérdida sensorial y motora), fluorosis sin efectos adversos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para bradicardia administrar atropina (0,5 a 1mg); en arritmias, depresión respiratoria o hipotensión severa, ajustar el nivel de la anestesia; y en casos de hipertermia maligna, interrumpir la dosificación del anestésico, administrar oxígeno, corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido-base, enfriar al paciente y, si es necesario, administrar dantroleno.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglucósidos, lincomicinas, transfusiones masivas (citrate), bloqueantes neuromusculares no despolarizantes: efectos bloqueantes neuromusculares aditivos.

Antihipertensivos, amiodarona: incrementan riesgo de severa hipotensión.

Anticoagulantes: mayor riesgo para incrementar el efecto anticoagulante.

Atracurio: depresión respiratoria.

Amisulprida, astemizol, claritromicina, fluconazol, fluoxetina, quetiapina, sulfametoxazol, trimetoprim, vasopresina y otros medicamentos que prolongan el QT: aumento del riesgo de cardiotoxicidad.

Depresores del SNC: aumento de los efectos depresores sobre SNC, respiratorio y cardiovascular; mayor riesgo de hipotensión severa. Hierba San Juan: aumento del riesgo de colapso cardiovascular y / o retraso en aparición de la anestesia, interrumpir el uso de la hierba al menos 5 d antes de la utilización de la anestesia

Ketamina: puede prolongarse el efecto de este anestésico intravenoso.

Levodopa: incrementa la dopamina endógena, suspender 8h antes de la anestesia.

Midazolam: reduce la concentración mínima de isoflurano requerida, potencia efecto anestésico.

Óxido nitroso: disminuye el requerimiento del óxido nitroso.

Oxitocina: disminución del efecto oxitócico.

Propofol: incremento en la concentración sérica de propofol, riesgo de depresión respiratoria.

Succinilcolina: puede aumentar el riesgo de hipertermia maligna.

Simpaticomiméticos, teofilina: riesgo de arritmias; isoflurano sensibiliza al miocardio.

Vecuronio: depresión respiratoria, apnea.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Medición de presiones parciales de oxígeno y nitrógeno por métodos polarográficos y espectrometría de masas, alteración de los valores de transaminasas y/o lactato deshidrogenasa. Elevaciones transitorias de glóbulos blancos, aumento transitorio de la retención de brom-sulfotaleina (BSP) y una disminución en los niveles de fosfatasa alcalina.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 y 30°C. Mantener en botellas bien cerradas. Proteger de la luz. Tiene como conservantes timol al 0,01% y amonio al 0,00025%. El timol no se

volatiliza con el isoflurano, y se acumula en el vaporizador, pudiendo colorear de amarillo el líquido remanente. Cualquier alteración del líquido indicaría descartar el producto.

Información básica para el paciente

No debe conducir vehículos o realizar otras labores que requieran atención y coordinación, hasta por lo menos 24 horas, después de la anestesia.

KETAMINA (COMO R: D CLORHIDRATO)

Inyectable 50 mg/mL / 10 mL

Indicaciones

(1) Anestesia general (para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos cortos, que no requieren relajación muscular); usar a dosis repetidas en intervenciones más largas. (2) Inducción de anestesia general y suplemento anestésico (junto con óxido nitroso). (3) La ketamina es un potente broncodilatador siendo un buen agente de inducción para pacientes asmáticos, ketamina es el agente mas "completo", ya que induce la anestesia, analgesia, amnesia y pérdida de conocimiento.

Dosis

En general premedicar con atropina (disminuye salivación y secreciones tráqueo - bronquiales) y diazepam (disminuye las manifestaciones psicológicas).

Adultos: Anestesia general: de 1 a 4,5 mg/kg IV (2 mg/kg provee 5 a 10 min de anestesia) ó 6,5 a 13 mg/kg IM (10 mg/kg provee 12 a 25 min de anestesia); maniobras y procedimientos que no presentan dolor intenso: 4 mg/kg IM.

Mantenimiento de la anestesia: 0,1 a 0,5 mg/kg IV, a una velocidad de 1 a 2 mg/min. Ajustar la dosis, de acuerdo a la respuesta del paciente.

Sedación y analgesia: de 0,2 a 0,75 mg/kg. IV (administrados en 2 o más min) ó 2 a 4 mg/kg IM; seguidos de infusión IV continua a razón

de 0,005 a 0,02 mg/kg/min. Sedación: 1 a 2 mg/kg IV en 1 - 2 min, pueden ser seguidos de 0,25 a 0,5 mg/kg IV cada 5 - 10 min si es necesario.

Niños: Igual a adultos. La seguridad y eficacia no está establecida en menores de 16 años.

Inducción: 1 a 2 mg/kg IV; rango, 0,5 - 4,5 mg/kg; 5 a 10 mg (base)/kg IM; rango, 4 a 13 mg/kg.

Mantenimiento: 0,01 a 0,03 mg/kg/Min IV infusión continua.

Farmacocinética

La absorción es rápida luego de la administración IM. Se alcanza la anestesia a los 30 segundos de la administración IV y a los 4 min vía IM. Es rápidamente distribuido a tejidos altamente perfundidos (cerebro, corazón y pulmones), para luego ser redistribuido a músculos, tejidos periféricos y adiposos. Se metaboliza en el hígado, a metabolitos activos como norketamina. La inducción de enzimas hepáticas parcialmente puede explicar el desarrollo de tolerancia en los pacientes que reciben múltiples dosis. La mayoría de metabolitos inactivos (hidroxilados o conjugados) son eliminados por la orina. Menos 4% del fármaco o de su metabolito activo son eliminados por la orina. Se excreta también por la leche. El 1/2 de la ketamina es de 2 a 3 horas.

Precauciones

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria; con altas dosis (más de 2 mg/kg), depresión neonatal y bajo peso al nacer. **(2) Lactancia, pediatría y geriatría:** los estudios realizados no han demostrado problemas. Los estudios disponibles son inadecuados para determinar el riesgo infantil cuando es usado durante la lactancia **(3) Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios que demuestren la seguridad de su uso. **(4) Insuficiencia renal:** no se han realizado estudios que demuestren la seguridad de su uso. **(5) Hipertensión endocraneana:** puede elevar la presión del LCR, lesiones de cabeza, de masa intracraneal, hidrocefalia. **(6) Hipertensión leve a moderada, taquiarritmias, insuficiencia**

cardíaca, Enfermedad de las coronarias, aneurismas arteriales hipertiroidismo o pacientes que reciben hormonas tiroideas: riesgo de hipertensión y taquicardia.

(7) Intoxicación alcohólica o alcoholismo crónico. (8) Enfermedad psiquiátrica. (9) En procedimientos quirúrgicos de faringe, laringe y tráquea: incrementa secreción salival y tráqueo-bronquial, y no asegura la supresión de los reflejos faríngeo y laríngeo **(10) Depresión respiratoria y apnea:** por administración rápida (<60 seg). **(11) Aspiración del contenido gástrico.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ketamina, hipertensión arterial no controlada, aneurisma intracraneal, torácico o abdominal; angina inestable o infarto reciente, insuficiencia cardíaca descompensada. TEC, masa intracerebral o hemorragia. Injurias del globo ocular o incremento de presión intraocular, tirotoxicosis.

Reacciones adversas

Frecuentes: hipertensión, taquicardia (la premedicación con benzodiazepinas disminuye los efectos estimulantes cardiovasculares); hiperactividad muscular, mioclonía, fasciculaciones; sueños vívidos, disociación, experiencias extracorporales, alucinaciones, delirio, confusión.

Poco frecuentes: bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, vómito.

Raras: laringoespasma, nistagmus y diplopía, lacrimación, arritmia cardíaca.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales; para reacciones disociativas y alucinatorias es útil el empleo de un barbitúrico de acción ultra corta.

Interacciones

Medicamentos

Atracurio: incrementa el bloqueo neuromuscular.

Anestésicos halogenados: pueden prolongar el efecto anestésico de la ketamina.

Antihipertensivos y depresores del SNC: pueden aumentar el riesgo de hipotensión y depresión respiratoria, especialmente con dosis altas del anestésico.

Litio: prolonga el efecto de la ketamina.

Teofilina: puede producir convulsiones.

Tramadol: aumenta el riesgo de depresión respiratoria y del SNC.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Hormonas tiroideas: se incrementa la hipertensión y taquicardia.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a T° ambiente por debajo de 30°C. Proteger de la luz y el calor. No congelar. Es compatible con suero fisiológico o dextrosa 5%. Para infusión la concentración deber ser de 1 mg/mL. Una vez diluidas las soluciones para infusión deben utilizarse dentro de las 24 h a T° ambiente. Son incompatibles con barbitúricos y diazepam, pueden dar lugar a precipitación.

Información básica para el paciente

No conducir vehículos o realizar otras labores que requieran atención y coordinación, ni consumir bebidas alcohólicas hasta por lo menos 24 h después de la anestesia

ÓXIDO NITROSO R: C

Gas 99 - 100% GAS para inhalación

Indicaciones

(1) Inducción y mantenimiento de anestesia general, habitualmente administrado junto con otros anestésicos. (2) Analgesia y sedación durante procedimientos quirúrgicos, obstétricos y dentales.

Dosis

Debe ser administrado con al menos 30% de oxígeno.

Adultos: Inducción anestésica: a una concentración de 70%; para mantenimiento concentraciones entre 30 y 70%. Sedación y analgesia: concentraciones entre 25 y 50% con oxígeno.

Niños: Igual a adultos; individualizar dosis.

Farmacocinética

Absorción rápida. El coeficiente sangre/gas es 0,5. La mayor parte es eliminada en forma inalterada por los pulmones y una pequeña proporción a través de la piel.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria utilizar con precaución, sobre todo cuando la exposición es mayor de 3 h/sem. (2) **Lactancia y pediatría:** los estudios realizados no han demostrado problemas. (3) **Geriatría:** la concentración alveolar mínima disminuye; los adultos mayores son más susceptibles a hipotensión y depresión circulatoria. (4) **Insuficiencia hepática y renal:** no se han realizado estudios que demuestren la necesidad de ajuste de dosis. (5) **Hipovolemia, shock o enfermedad cardíaca:** puede producir hipotensión. (6) **Hipertensión endocraneana:** por vasodilatación cerebral se puede agravar. (7) **Embolismo gaseoso, neumotórax, quistes pulmonares aéreos u obstrucción intestinal aguda:** (debido a su mayor solubilidad en sangre el nitrógeno difunde a los espacios aéreos cerrados más rápido; si la cavidad es rígida incrementa su presión, si es de paredes elásticas aumenta su volumen); debe ser usado con cautela en cirugías intestinales mayores y evitar su empleo en pacientes con íleo y cirugía del oído medio.

Contraindicaciones

No debe ser administrado sin oxígeno, ni por más de 24 horas continuas.

Reacciones adversas

Su uso crónico puede producir supresión de la médula ósea por inactivación irreversible de la vitamina B₁₂ y su coenzima metionina sintetasa, esenciales para la síntesis de DNA; mielopatía en casos de deficiencia de vitamina B₁₂.

Frecuentes: náusea, vómito.

Poco frecuentes: delirio y temblores post-operatorios.

Raras: depresión circulatoria, arritmias, hipoxia y depresión respiratoria; distensión gaseosa intestinal con incremento de la presión intraluminal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. En bradicardia administrar atropina, 0,5 a 1 mg; para arritmias, depresión respiratoria o hipotensión, disminuir la dosis de óxido nítrico, establecer una vía aérea permeable, brindar respiración asistida, corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido - base y si es necesario administrar vasopresores.

Interacciones

Medicamentos

Depresores del SNC: se incrementan los efectos depresores sobre el SNC, respiratorio y cardiovascular; la hipotensión puede ser severa.

Opioides: bradicardia sobretodo en pacientes con disfunción ventricular izquierda.

Antihipertensivos, amiodarona: incrementan riesgo de hipotensión severa.

Alcohol: el consumo crónico incrementa los requerimientos.

Teofilina: puede aumentar el riesgo de arritmias.

Anticoagulantes: incrementan el riesgo de hemorragias.

Bloqueantes neuromusculares: incrementan el riesgo de depresión respiratoria.

Anestésicos generales por vía inhalatoria: incrementan el riesgo de depresión cardiorespiratoria.

Almacenamiento y estabilidad

Cilindros que contienen 50% de óxido nítrico y 50% de oxígeno deben protegerse del frío para prevenir la separación de los gases. Los cilindros expuestos a temperaturas menores a 7°C deberían almacenarse en ambientes cuya T° asegure la mezcla adecuada de los gases o almacenarse en forma horizontal a una T° no menor de 10°C.

Información básica para el paciente

No conducir vehículos o realizar otras labores que requieran atención y coordinación; ni consumir bebidas alcohólicas hasta por lo menos 24 h. después de la anestesia.

**OXÍGENO
MEDICINAL**

**R: NO SE
REPORTA**

Gas 99 - 100 GAS para inhalación

Indicaciones

(1) Situaciones clínicas (enfermedades pulmonares, cardíacas, enfermedad por altura y otras) que cursen con hipoxia. (2) Diluyente de anestésicos inhalados. (3) Vehículo para medicación en nebulizaciones. (4) Intoxicaciones por monóxido de carbono, cianuro, diclorometano (usualmente hasta disponer de oxígeno hiperbárico), entre otras. (5) Tratamiento del síndrome de apnea - sueño. (6) Dolor de cabeza en racimo.

Dosis

La concentración y duración de la terapia depende de la condición a tratar.

Debe ser administrado con catéter nasal, máscara facial, tubo endotraqueal o tienda. El uso de gasometría arterial u oximetría de pulso son los parámetros para regular la dosis.

Hipoxemia más retención de dióxido de carbono: bajas concentraciones de oxígeno (24 - 35%). En los demás casos de hipoxemia se utilizan concentraciones de oxígeno entre 50 - 70%.

Farmacocinética

En personas sanas la transferencia a través de la membrana alveolar es eficiente y la saturación en la sangre capilar pulmonar es cercana al 100%, tanto durante el descanso como en el ejercicio. La transferencia del oxígeno a los tejidos depende de la oxigenación arterial, del gasto cardíaco, la perfusión regional y la utilización de oxígeno. El oxígeno es metabolizado en todos los tejidos a dióxido de carbono y excretado como tal por los pulmones.

Precauciones

Debe humidificarse el oxígeno para evitar irritación de membranas mucosas e interferencia en función ciliar por el gas seco. (1)

Embarazo, lactancia, pediatría, geriatría: no se han documentado problemas. **(2) Insuficiencia hepática, insuficiencia renal:** no se han documentado problemas. **(3) En pacientes con retención de CO₂ como EPOC:** evitar inhalación de altas concentraciones de oxígeno, pues puede agravar la ventilación por pérdida del estímulo ventilatorio.

Se reportan algunas pruebas que establecen una relación entre la terapia de oxígeno neonatal y el cáncer de niñez, aunque esto debe ser confirmado.

Contraindicaciones

Retención aguda de dióxido de carbono. Fumar mientras se recibe oxigenoterapia. Patologías inducidas por daño pulmonar por radicales libres de oxígeno.

Reacciones adversas

Depende de presión inspirada y duración de exposición. Los neonatos pueden desarrollar: fibroplasia retrolental, displasia broncopulmonar y ruptura alveolar.

La inspiración de altas concentraciones de oxígeno (80 - 100%) a presión atmosférica por más de 12 horas puede provocar daño progresivo pulmonar que puede llegar a la fibrosis y muerte.

Raras: náusea, mareo, tos, disnea, edema agudo de pulmón, atelectasias, disminución de capacidad vital, agitación, convulsiones.

Membrana hialina en los pulmones, puede ocurrir cuando una alta concentración de oxígeno (mayor que el 50%) es administrada durante más de 48 h. Los síntomas son la agitación, disnea, parestesia, la fatiga, el malestar y la angustia progresiva respiratoria y pueden culminar en la enfermedad pulmonar.

Barotrauma (trauma en oído o seno, ruptura de la membrana del tímpano, neumotórax o embolia de aire);

Los síntomas de toxicidad pulmonar incluyen una disminución en la capacidad vital, la tos, y distress subesternal. Los síntomas de toxicidad SNC incluyen la náusea, cambios de humor, vértigo, tembladera, convulsiones y la pérdida de conocimiento.

En un estudio retrospectivo sobre exposición de recién nacidos prematuros al oxígeno dado como suplemento se encontró que la retinopatía precoz era más común en aquellos mantenidos en saturaciones de oxígeno altas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Puede ocurrir toxicidad cerebral con oxígeno hiperbárico, causando náusea, mareos y convulsiones. Mejora con la suspensión del oxígeno.

Interacciones**Medicamentos**

Bleomicina: puede empeorar el daño pulmonar inducido por bleomicina.

Alcohol: puede empeorar la depresión ventilatoria causada por el oxígeno.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar como gas comprimido en cilindros apropiados a T° ambiente.

Información básica para el paciente

En presencia de altas concentraciones de oxígeno, cualquier chispa o fuego es peligroso; todo material combustible humedecido en oxígeno líquido es potencialmente explosivo, por lo que se debe evitar fumar durante la oxigenoterapia.

PROPOFOL**R: B****Inyectable 1% / 20 mL****Indicaciones**

Inducción de la anestesia.

Dosis

Adultos: Anestesia general, inducción, por inyección o infusión IV, de 1,5 - 2,5 mg/kg

(1 - 1,5 mg en los mayores de 55 años) a una velocidad de 20 - 40 mg c/10 seg hasta la respuesta, mantenimiento, por infusión IV, 4 - 12 mg/kg/h o por inyección IV, 25 - 50 mg repetidos según la respuesta, sedación de pacientes ventilados en UCI, por infusión IV, de adultos y niños mayores de 17 años, 0,3 - 4 mg/kg/h.

Niños: Anestesia general, niños de más de 1 mes, administrar lentamente hasta que haya respuesta, dosis habitual en niños mayores de 8 años de 2,5 mg/kg, puede necesitar más en el niño más pequeño por ejemplo, 2,5 - 4 mg/kg. Mantenimiento, niño de más de 1 mes, por infusión IV, 9 - 15 mg/kg/h.

Adultos y niños mayores de 17 años (sedación) Sedación para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, inicialmente por inyección IV durante 1 - 5 min, 0,5 - 1 mg/kg, el mantenimiento, por infusión IV, 1,5 - 4,5 mg/kg/h (además, si es necesario un rápido aumento de la sedación aplicar por inyección IV, 10 - 20 mg), los pacientes mayores de 55 años pueden requerir dosis más bajas.

Farmacocinética

Se distribuye rápida y ampliamente por todo el cuerpo; su corta duración de acción se debe a la rápida redistribución del SNC a otros tejidos. Su Vd inicial aparente es 13 - 76 L y su Vd de eliminación 209 - 1008 L. La UPP es muy alta (95 a 99%). Presenta biotransformación hepática; sufre rápidamente glucuronconjugación a metabolitos inactivos. La administración prolongada de propofol puede tener mayor duración, inicio de acción: la pérdida de la conciencia se produce rápidamente y sin problemas, por lo general dentro de 40 seg, desde el inicio de la inyección IV de propofol, depende de la dosis administrada, la velocidad de administración, y de la premedicación, concentraciones plasmáticas 1,5 - 6 µg/mL mantendrá la hipnosis, aunque las necesidades varían con el tipo de cirugía y el uso de otros agentes anestésicos, duración de la acción: después de una dosis en bolo única de 2 - 2,5 mg/kg de peso corporal 3 - 5 min, tiempo de recuperación: rápida, con deterioro

psicomotor mínimo, inducción de emergencia siguiente (2 a 2,5 mg de propofol por kg/min), mantenimiento (0,1 a 0,2 mg de propofol por kg/min) hasta 2 h, se produce en la mayoría de los pacientes dentro de 8 min. Si se ha utilizado un opioide la recuperación puede tardar hasta 19 min, eliminación: renal, 70% de la dosis se excreta en la orina en 24 h después de la administración y 90% se excreta dentro de 5 d. A medida de la edad de los pacientes, el aclaramiento corporal total de propofol puede disminuir.

Precauciones

(1) **Embarazo:** depresión de la respiración neonatal; para el mantenimiento de la anestesia, las dosis de propofol no debe exceder de 6 mg/kg/h; dosis de tiopental no debe exceder de 250 mg. (2) **Lactancia:** presente en la leche, pero cantidad probablemente demasiado pequeña para ser perjudicial. (3) **Pediatría.** (4) **Geriatría:** la dosis y velocidad de administración debe ser menor en particular en aquellos con hipovolemia o enfermedad cardiovascular. (5) **Insuficiencia hepática.** (6) **Insuficiencia renal.** (7) Cuidado extremo en cirugía de boca, faringe o laringe. (9) Pacientes con insuficiencia circulatoria aguda (choque). (10) **Pacientes premedicados:** pueden ser necesarias dosis más bajas.

Contraindicaciones

Contraindicados si el anestésico no está seguro de ser capaz de mantener la vía aérea (ejemplo, en presencia de un tumor en la faringe o laringe), asimismo, no se recomienda en recién nacidos, niños menores de 17 años que reciben cuidados intensivos, debido al riesgo de efectos potencialmente mortales como acidosis metabólica, insuficiencia cardíaca, rabiomolisis, hiperlipidemia y hepatomegalia.

Reacciones adversas

Hipotensión, disponer de instalaciones de resucitación, taquicardia, rubor, apnea transitoria, hiperventilación, tos e hipo, dolor de cabeza, trombosis, flebitis, arritmia, vértigo, temblor, euforia, pancreatitis, edema pulmo-

nar, decoloración de la orina; bradicardia, en ocasiones profunda, la administración IV de una droga antimuscarínica puede prevenirla, con la infusión prolongada en dosis superiores a 5 mg/kg/h: acidosis metabólica, rhabdomiolisis, hiperpotasemia, insuficiencia cardíaca, distonía y disquinesia. El dolor que causa la inyección IV puede reducirse con lidocaína IV. Convulsiones, anafilaxia, pueden ocurrir retraso en la recuperación de la anestesia después de la administración de propofol.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento específico interrupción de propofol, para la depresión respiratoria: ventilación artificial con oxígeno, para la depresión cardiovascular: elevación de las piernas, aumentando el caudal de líquidos por vía IV y administración de agentes presores y/o agentes anticolinérgicos, controlar continuamente para detectar signos de hipotensión significativa y/o bradicardia.

Interacciones

Medicamentos

Suxametonio: mayor riesgo de depresión miocárdica y bradicardia cuando se administra con el propofol.

Bloqueantes adrenérgicos neuronales: mayor efecto hipotensor de los anestésicos generales.

Alfa bloqueantes: efecto hipotensor aumenta cuando se administra con anestésicos generales.

Antipsicóticos: mayor efecto hipotensor de los anestésicos generales cuando se administra con antipsicóticos.

IMAO: debido a las interacciones peligrosas entre los anestésicos generales y los IMAO, los IMAO normalmente se debe suspender 2 semanas antes de la cirugía.

Verapamilo: se potencia el efecto hipotensor de verapamilo.

Información básica para el paciente

Después de recibir este medicamento posibilidad de deterioro psicomotor tras el uso

de anestésicos, alrededor de 24 h después de la anestesia, precaución en la conducción o realizar tareas que requieran alerta y coordinación, evitar el uso de alcohol u otros depresores del SNC dentro de 24 h posteriores a la anestesia.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 4 y 22°C. La refrigeración no es recomendable. Proteger de la luz.

Advertencia complementaria

No se recomienda en el parto porque no hay suficientes datos para apoyar su uso en obstetricia. Para facilitar la intubación traqueal, la inducción es generalmente seguida por un fármaco bloqueante neuromuscular (u opiáceos de acción corta). La dosis de todos los fármacos anestésicos por vía IV se debe ajustar de acuerdo al efecto (excepto cuando se utilice inducción de secuencia rápida). Se asocia con una recuperación rápida y un menor efecto resaca que otros anestésicos intravenosos. Cuando se utiliza para el mantenimiento de la anestesia en niños, la duración máxima de la administración no debe exceder de 60 min, salvo en circunstancias excepcionales (por ejemplo, la hipertermia maligna donde los agentes volátiles deben ser evitados).

SEVOFLURANO

R: B

Liq. inh. 99,97 - 100% / 250 mL

Indicaciones

Inducción de la anestesia.

Dosis

Inducción de la anestesia, usando un vaporizador específicamente calibrado, con oxígeno u óxido nitroso y oxígeno, ajustada según la respuesta. Adultos y niños mayores de 1 mes, inicialmente, 0,5 - 1%, que se incrementará gradualmente hasta el 8%.

Mantenimiento de la anestesia, ajustado según la respuesta, adultos y niños mayores de 1 mes 0,5 - 3%.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente en la circulación a través de los pulmones. Su solubilidad en la sangre es baja, por una determinada concentración de sevoflurano en la fase de gas, sólo una pequeña cantidad se disuelve en la sangre necesaria para alcanzar el equilibrio entre la presión parcial alveolar y la presión arterial parcial. El 5% de la dosis es metabolizada, principalmente por el citocromo P4502E1, con liberación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono. La concentración plasmática de fluoruro inorgánico se aumenta a $> 95 \mu\text{g}/\text{dL}$ después de la cirugía de larga duración, inicio de la anestesia, la inducción se realiza en 2 min, este tiempo puede reducirse mediante la adición de óxido nítrico o el uso de una técnica que mejore la capacidad de respirar. Con el uso de una técnica que mejore la capacidad de respiración, la inducción se puede realizar en aproximadamente 1 min. La recuperación después de la interrupción es rápida, el tiempo de recuperación se ve afectado por la concentración administrada y otros depresores del SNC que se utilizan conjuntamente. Se elimina rápidamente a través de la exhalación, el metabolito se conjuga con el ácido glucurónico y se elimina por la orina, hasta el 3,5% de la dosis de sevoflurano, aparece en la orina en forma de fluoruro inorgánico, hasta el 50% de fluoruro se recoge en el hueso. En comparación con la vida media en individuos sanos, la mitad de iones fluoruro prolonga la vida media en pacientes con insuficiencia renal (33 h frente a 21 h) y algo más prolongada en pacientes con insuficiencia hepática.

Precauciones

(1) **Embarazo:** tercer trimestre: depresión respiratoria neonatal. (2) **Lactancia:** se aconseja precaución. (3) **Pediatría.** (4) **Geriatría.** (5) **Insuficiencia hepática:** está prolongado su vida media. (6) **Insuficiencia renal:** está prolongado su vida media. (7) **Sevoflurano:** puede interactuar con los absorbentes de dióxido de carbono para formar un compuesto, un éter potencialmente nefrotóxico. (8) Su

uso obstétrico presenta riesgo de hemorragia uterina.

Contraindicaciones

Lactancia, embarazo (tercer trimestre).

Reacciones adversas

Leucopenia, distonía, erupción cutánea y convulsiones, agitación en los niños.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Suspensión de sevoflurano, mantenimiento de una vía aérea permeable, iniciar ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantenimiento de función cardiovascular adecuada con medidas generales de soporte circulatorio. Para la crisis de hipertermia maligna de los anestésicos inhalatorios, supresión de posibles agentes desencadenantes, administración de mayores requerimientos de oxígeno, tratar el enfriamiento del paciente y corregir los desequilibrios de líquidos, electrolitos y acidosis metabólica, puede ser administrado dantroleno por inyección IV rápida.

Interacciones

Medicamentos

Adrenalina (epinefrina), Levodopa: aumento del riesgo de arritmias cuando se administran con los anestésicos volátiles líquidos en general.

Metilfenidato: mayor riesgo de hipertensión cuando los anestésicos volátiles líquidos general son dados con metilfenidato.

Bloqueantes adrenérgicos neuronales, Antipsicóticos: mayor efecto hipotensor de los anestésicos generales cuando se administran conjuntamente.

Alfa bloqueantes, verapamilo: su efecto hipotensor aumenta cuando se administran con anestésicos generales.

IMAO: debido a las interacciones peligrosas entre los anestésicos generales y los IMAO, los IMAO normalmente se deben suspender 2 semanas antes de la cirugía.

Información básica para el paciente

Posibilidad de deterioro psicomotor posterior a anestesia, dura 24 h después de la anes-

tesia, evitar conducir o realizar otras tareas que requieran alerta y coordinación, evitar uso de alcohol u otros depresores del SNC dentro de 24 h después de la anestesia, notificar al médico si presenta tos, mareos, somnolencia, náuseas, aumento de salivación, temblores, vómitos o dolor de cabeza o persiste después de la anestesia.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C.

Advertencia complementaria

Monitorar en el paciente presión arterial, T° corporal, pulso cardíaco, ritmo cardíaco, oximetría, estado respiratorio y ventilación.

TIOPENTAL SÓDICO R: C

Inyectable 1 g

Indicaciones

(1) Inducción de anestesia general. (2) Crisis convulsivas durante o después de la anestesia inhalatoria, local y otras causas. (3) Hipertensión endocraneana durante el uso de anestésicos volátiles o asociados a síndrome de Reye, edema cerebral o traumatismo agudo de cabeza.

Dosis

En general premedicar con atropina (para disminuir secreciones mucosas), bloqueantes neuromusculares. Para determinar la tolerancia y sensibilidad, administrar una dosis de prueba de 25 a 75 mg IV, observar la reacción durante 1 min. Soluciones con concentraciones entre 2 y 2,5% se usan para administración IV intermitente.

Adultos: Anestesia general: inducción, 50 a 100 mg IV ó 3 a 5 mg/kg IV. Mantenimiento con 50 a 100 mg IV o infusión continua IV de soluciones entre 0,2 y 0,4%, según necesidad. Crisis convulsivas: 50 a 125 mg IV.

Hipertensión endocraneana: 1,5 a 3,5 mg/kg IV (intermitente), puede repetirse según necesidad.

Niños: Anestesia general: inducción, 3 a 5 mg/kg IV. Mantenimiento 1 mg/kg IV, según necesidad.

Farmacocinética

Se distribuye rápidamente al SNC y a los órganos altamente perfundidos (hígado, riñones y corazón) y posteriormente al tejido adiposo. Cuando se administra en infusión se acumula en el tejido adiposo. Tiene un Vd de 1,7 - 2,5 L/kg que puede incrementarse a 4,1 L/kg en obesos. Tiene una UPP alta (72 - 86%). La biotransformación es principalmente hepática en pequeñas cantidades en otros tejidos (riñones y cerebro). Se biotransforma a metabolitos activos, pero el 3 - 5% a pentobarbital. Su metabolismo hepático es saturable. Tiene un t½ de distribución de 4,6 - 8,5 min y un t½ de eliminación de 10 - 12 h (adultos) que se incrementa con la edad. En gestantes puede llegar a 26,1 h y en obesos hasta 27,8 h. En niños es de 6,1 h. Cuando se administran dosis altas (300 - 600 mg/kg) hay un aumento del t½ de eliminación. El tiempo de inicio de acción es de 30 - 60 seg para anestesia y 10 - 40 seg para hipnosis, teniendo un tiempo de duración de la acción de 10 - 30 min. La eliminación es renal, siendo el clearance 1,6 - 4,3 mL/kg/min que puede incrementarse durante la gestación. El despertar luego de una dosis moderada de tiopental es rápido debido a la redistribución de la droga en el tejido corporal total, sin embargo, algunos efectos sedantes pueden persistir por 24 h. Las dosis repetidas tienen un efecto acumulativo. La absorción es impredecible cuando se administra por vía rectal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; su depuración es mayor en gestantes por incremento de la actividad del sistema enzimático hepático inducido por la gestación, puede causar depresión sobre SNC del feto a dosis repetidas. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna; no se han descrito problemas. (3) **Pediatría:** no se han demostrado problemas. (4) **Geriatría:** efectos más prolongados, se puede requerir una disminución

de dosis de hasta 50%. (5) **Insuficiencia hepática:** los efectos pueden prolongarse, se puede requerir disminución de dosis. (6) **Insuficiencia renal:** disminuir dosis hasta en 75% de dosis usual en insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 10 mL/min.). Depuraciones mayores no requieren ajuste. (7) **Insuficiencia cardíaca severa, hipotensión o shock:** puede producirse depresión cardiovascular severa. (8) **Insuficiencia respiratoria y asma severa:** puede producir depresión respiratoria prolongada. (9) **Enfermedad de Addison, anemia severa, mixedema:** los efectos se potencian y prolongan. (10) **Desórdenes neuromusculares, miastenia grave:** existe mayor riesgo para producir depresión respiratoria. *Los reflejos laríngeos se deprimen con estados profundos de anestesia.*

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al tiopental. Porfiria intermitente aguda o antecedentes de ésta. Enfermedad cardiovascular severa. Status asmático.

Reacciones adversas

Frecuentes: temblores y escalofríos post-anestesia.

Poco frecuentes: somnolencia prolongada, cefalea, náusea y vómito.

Raras: depresión respiratoria, laringoespasmó; arritmias cardíacas, hipotensión; anafilaxia, reacciones alérgicas, anemia hemolítica, parálisis del nervio radial; tromboflebitis o dolor en el sitio de inyección, la extravasación puede producir dolor, úlcera y necrosis de piel; inyección intraarterial puede producir arteritis, trombosis y gangrena de la extremidad.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales en depresión respiratoria o depresión cardíaca, interrumpir la administración del tiopental, instaurar y mantener una vía aérea y, si es necesario, administrar oxígeno al 100% con ventilación asistida; en laringoespasmó, primero se administra oxígeno y luego un miorelajante.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: pueden aumentar efectos depresores sobre SNC, respiración e hipotensión; se puede requerir ajuste de dosis.

Metabolizados por citocromos: disminuye los efectos de warfarina, fenitoína, antidepressivos tricíclicos y corticoides.

Antihipertensivos: incrementan el riesgo de severa hipotensión.

Sulfato de magnesio: aumenta los efectos depresores sobre el SNC.

Clorpromazina: prolonga el efecto.

Fenotiazinas: puede incrementar el efecto excitatorio.

Aspirina, meprobamato, probenecid, sulfisoxazol: pueden desplazarlo de su UPP.

Alteraciones en pruebas de laboratorio
Puede disminuir captación tiroidea de yodo radioactivo.

Almacenamiento y estabilidad

El tiopental sódico es estable a T° ambiente indefinidamente. Una vez reconstituido es estable por varios días en refrigeración y debería usarse dentro de las 24 h de su reconstitución. Las soluciones son más estables a pH alcalino, siendo incompatibles con succinilcolina, tubocurarina, soluciones ácidas, agentes oxidantes y algunos antibióticos y analgésicos. En dextrosa al 5%, SF y agua es estable por 48 h. Almacenar protegido de la luz. En presencia de precipitados o cristales descartar. No mezclar con medicamentos de pH ácido porque precipita (antibióticos, tranquilizantes, analgésicos y relajantes musculares, entre otros).

Información básica para el paciente

No conducir vehículos o realizar otras labores que requieran atención y coordinación; ni consumir bebidas alcohólicas hasta por lo menos 24 h después de la anestesia.

1.2 Anestésicos locales

Los anestésicos locales producen bloqueo reversible de la conducción de las fibras nervio-

sas, actúan disminuyendo la permeabilidad al sodio, de la membrana celular nerviosa.

Pueden ser utilizados por varias rutas como anestesia de superficie (tópica), infiltración de piel y tejidos blandos: bloqueo de nervio periférico, plexos nerviosos, bloqueo epidural (extradural o peridural) o bloqueo espinal (subaracnoideo o intratecal).

La **lidocaína** tiene un rápido inicio de acción y una duración de efecto intermedio, mientras que la **bupivacaína** tiene un inicio de acción más lento y un efecto mucho más prolongado. Los anestésicos locales pueden producir vasodilatación; la adición de **epinefrina** (simpático mimético) al anestésico se utiliza para prolongar la duración de su efecto disminuyendo su absorción sistémica; adicionalmente aumenta la intensidad del bloqueo y reduce el sangrado quirúrgico. Está contraindicado el uso de un vasoconstrictor donde exista circulación terminal como en los dedos y apéndices.

**BUPIVACAÍNA
CLORHIDRATO +
PRESERVANTE**

R: C

Inyectable 0,5% / 20 mL

Indicaciones

Anestesia local: (1) Regional central por bloqueo epidural, lumbar o caudal; subaracnoideo (con dextrosa para obtener una solución hipertónica). (2) Bloqueo de nervio periférico. (3) Bloqueo retrobulbar. (4) Bloqueo simpático. (5) Infiltración local.

Dosis

Adultos: Anestesia regional central: a) epidural: bloqueo motor parcial a moderado, 25 a 50 mg; bloqueo motor moderado a completo, 50 a 100 mg; bloqueo motor completo, 75 a 150 mg. b) caudal: bloqueo motor moderado, 37,5 a 75 mg; bloqueo motor completo, 75 a 150 mg. Bloqueo nervioso periférico: 25 a 175 mg. Bloqueo retrobulbar: 15 a 30 mg. Bloqueo simpático: 50 a 125 mg. Infiltración: hasta 175 mg.

Las dosificaciones pueden repetirse c/3 h, según necesidad. La mayor experiencia es con dosis solas hasta 175 mg sin la epinefrina y la dosificación no debería exceder 400 mg/d, ya que se carece de experiencia clínica con la dosis más alta.

Niños: Dosis no establecida para menores de 12 años. La anestesia espinal no debe ser usada en menores de 18 años.

Farmacocinética

Luego de la inyección para bloqueo de nervios caudales, epidurales o periféricos, los niveles sanguíneos pico son alcanzados en 30 - 45 min. El inicio de acción es rápido (1 - 10 min), y es más prolongada que la mayoría de anestésicos locales (3 - 9 h). Se distribuye en todos los tejidos con gran concentración sobretodo en órganos altamente perfundidos (hígado, pulmón, corazón y cerebro). El 95% del fármaco se encuentra unido a pp, principalmente la α 1-glicoproteína ácida. Tiene un Vd aparente pequeño (73 L). Se metaboliza principalmente en el hígado por conjugación. La excreción es por vía renal, siendo el 5% como droga inalterada. Casi no se excreta a través de la leche. Su $t_{1/2}$ es de 1,5 - 5,5 h en adultos, 8,1 h en neonatos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria. (2) **Labor de parto:** su administración epidural, subaracnoidea o pudenda puede producir cambios en la contractibilidad uterina e hipotensión materna. (3) **Lactancia:** no se ha demostrado problema. (4) **Pediatría:** mayor riesgo de toxicidad, (5) **Geriatría:** mayor riesgo de toxicidad. (6) **Insuficiencia hepática:** incrementa la toxicidad, puede requerir ajuste de dosificación. (7) **Insuficiencia renal:** no requiere ajuste de dosificación. (8) **Para bloqueo epidural o raquídeo o caudal (no emplear preparaciones con preservantes):** bloqueo cardíaco, hemorragia severa, hipotensión, shock (riesgo de depresión cardíaca); sepsis, historia de hipertermia maligna, inflamación o infección en el sitio de punción (puede extenderse la infección al espacio subaracnoideo); deformaciones espi-

nales (dificulta la técnica de administración); trastornos de coagulación, cefalea o historia de migraña, hipertiroidismo. **(9) Dosis alta** o administración intravascular inadvertida pueden producir paro cardíaco con resucitación difícil o la muerte. **(10) Formulaciones con meta bisulfito de sodio causan reacción de tipo alérgico** (anafilaxia, severos cuadros asmáticos) tal sensibilidad es más frecuente en pacientes asmáticos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a bupivacaína u otros anestésicos tipo amidas. Anestesia paracervical en trabajo de parto (puede producir bradicardia y muerte fetal); anestesia regional IV (altas concentraciones en plasma pueden ocurrir después de la liberación de torniquete, habiendo reportes de paro cardíaco y muerte).

Reacciones adversas

Generalmente relacionadas a dosis excesiva o administración intravascular inadvertida (impregnación al tejido cardíaco).

Poco frecuentes: depresión cardiovascular (puede ser prolongada), arritmias, vasodilatación periférica; estimulación del SNC, convulsiones, luego depresión neurológica; reacciones alérgicas y anafilaxia. Con anestesia epidural: parálisis de piernas, bradicardia, retención o incontinencia urinaria y fecal; dolor lumbar; parálisis de nervios craneales, pérdida de conciencia, cefalea; disfunción sexual, anestesia persistente, meningitis séptica. zumbido de oídos y paro respiratorio.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Depresores del SNC: pueden presentar efectos aditivos.

Antimiasténicos: pueden disminuir los efectos antimiasténicos; ajustar la dosis de este grupo de fármacos.

Opiáceos: pueden aumentar efectos depresores respiratorios en anestesia espinal alta.

Vasoconstrictores, incluida epinefrina: puede producirse isquemia al utilizarse junto al anestésico local en zonas dístales (dedos de pies, manos o pene).

Agentes bloqueantes neuromusculares: pueden prolongar el efecto bloqueante neuromuscular.

IMAO, furazolidona, procarbazona, selegilina: se incrementa el riesgo de hipotensión.

Soluciones desinfectantes: pueden causar liberación de metales pesados de estas soluciones y producir irritación cutánea.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Disminuye la actividad de la enzima colinesterasa.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. En combinación con SF es estable por 32 días entre 3 - 23°C. Las soluciones parcialmente usadas que no contienen preservantes deben ser desechadas.

BUPIVACAÍNA CLORHIDRATO

R: C

Bupivacaína clorhidrato sin preservante 0,5%, Inyectable 0,5% / 20 mL

Bupivacaína clorhidrato + glucosa 0,5% + 7,5%, Inyectable 0,5% + 7,5% / 4 mL

Indicaciones

Bupivacaína clorhidrato sin preservante 0,5% Infiltración local, bloqueo del nervio periférico, cirugía lumbar, cirugía, caudal, trabajo lumbar, bloqueo simpático, anestesia dental.

Bupivacaína clorhidrato + glucosa 0,5% + 7,5%

Anestesia espinal hiperbárica uso obstétrico parto vaginal normal o cesárea, anestesia quirúrgica, de las extremidades inferiores y procedimiento perineal, procedimientos de abdomen bajo, cirugía abdominal superior.

Dosis

Bupivacaína clorhidrato sin preservante 0,5%
Las dosis deben ajustarse de acuerdo con el estado físico del paciente y la naturaleza del procedimiento.

Adultos: Infiltración local, máximo 60 mL, con solución 0,25%. Bloqueo del nervio periférico, máximo 30 mL, con solución 0,5%. Cirugía lumbar, máximo 20 mL, con solución 0,5%. Cirugía caudal máximo 30 mL, con solución 0,5%. Trabajo lumbar, máximo 12 mL con solución 0,5%; caudal (rara vez se usa) máximo 20 mL con solución 0,5%. Bloqueo simpático, máximo 50 mL, con solución 0,25%.

Dosis máxima: 175 mg en dosis única o 400 mg/d.

Niños: niños que pesen más de 10 kg : analgesia caudal, dosis única 1 - 2,5 mg/kg peso corporal, solución 0,125 - 0,25%. Analgesia caudal, la infusión continua, 0,2 - 0,4 mg/kg peso corporal/h solución 0,1, 0,125, o 0,25%, que no exceda de 0,4 mg/kg peso corporal/h. Anestesia epidural o caudal, dosis única, 1 - 2,5 mg/kg peso corporal, solución 0,125 - 0,25%. Anestesia epidural o caudal, infusión continua, 0,2 - 0,4 mg/kg peso corporal/h solución 0,1, 0,125, o 0,25%, que no exceda de 0,4 mg/kg peso corporal/h. Infiltración local, 0,5 - 2,5 mg/kg peso corporal solución 0,25 - 0,5%. Bloqueo del nervio periférico, 0,3 - 2,5 mg/kg peso corporal solución 0,25 - 0,5%.

Bebés y niños que pesen hasta 10 kg: analgesia caudal, dosis única, 1 - 1,25 mg/kg peso corporal solución 0,125 - 0,25%. Analgesia caudal, infusión continua, 0,1 - 0,2 mg/kg peso corporal/h solución 0,1, 0,125, 0,25%, que no exceda de 0,2 mg/kg peso corporal/h. Caudal o anestesia epidural, dosis única, 1 - 1,25 mg/kg peso corporal solución 0,125 - 0,25%.

Anestesia epidural o caudal, infusión continua, 0,1 - 0,2 mg/kg peso corporal/h solución 0,1, 0,125 o 0,25%, que no exceda de 0,2 mg/kg peso corporal/h. Infiltración local, 0,5 - 2,5 mg/kg peso corporal solución 0,25 - 0,5%. Bloqueo del nervio periférico, 0,3 - 2,5 mg/kg

peso corporal solución 0,25 o 0,5%.

Dosis máxima: infiltración local o bloqueo del nervio periférico, bupivacaína 0,5%, 0,5 mL/kg de peso corporal.

Bupivacaína clorhidrato + glucosa 0,5% + 7,5%

Adultos: Anestesia espinal hiperbárica, anestesia obstétrica, parto vaginal normal, 6 mg (0,8 mL) de clorhidrato de bupivacaína solución 0,75%, cesárea 7,5 - 10,5 mg (1 - 1,4 mL) de clorhidrato de bupivacaína solución al 0,75%. Anestesia quirúrgica, de las extremidades inferiores y procedimiento perineal 7,5 mg (1 mL) de clorhidrato de bupivacaína solución 0,75%. Procedimientos de abdomen bajo 12 mg (1,6 mL) de clorhidrato de bupivacaína solución 0,75% Cirugía abdominal superior 15 mg (2 mL) en posición horizontal. Dosis usual pediátrica anestesia espinal hiperbárica, 0,3 - 0,6 mg/kg de peso corporal solución 0,75%.

Farmacocinética

Absorción sistémica completa, la velocidad se ve influida por el sitio y vía de administración (especialmente de la vascularización o la velocidad del flujo sanguíneo en el sitio de inyección), dosis total (en volumen y concentración) administrada, características físicas (tales como el grado de UPP y solubilidad en lípidos) del agente individual, y si se utiliza al mismo tiempo o no un vasoconstrictor. UPP muy alta. Levobupivacaína es metabolizada por el citocromo P450 CYP3A4 e isoformas CYP1A2 a levobupivacaína desbutil y 3 - levobupivacaína hidroxilo, respectivamente, tiempo de concentración máxima: 10 - 30 min, puede ocurrir 1 - 3 min después de la inyección intravascular o transtraqueal. Su $t_{1/2}$ es de 3,5 h en adultos y 8,1 a 14,9 h en recién nacidos. Eliminación renal, principalmente como metabolitos, cantidad de dosis en forma inalterada 5%. Comienzo de acción: intermedio. Duración de la acción: larga (3 - 10 h)

Precauciones

(1) Embarazo: tercer trimestre: con grandes dosis, depresión respiratoria neonatal, hipotonía y bradicardia después de bloqueo

paracervical o epidural; bajas dosis de bupivacaína para uso intratecal al final del embarazo. **(2) Lactancia:** se encuentra en la leche materna, cantidad demasiado pequeña para ser perjudicial. **(3) Pediatría:** los bebés de hasta 9 meses de edad pueden tener bajas concentraciones plasmáticas de alfa 1-glicoproteína ácida (GAA), resulta en aumento de fracción libre de bupivacaína, puede conducir a toxicidad sistémica, la disminución en el aclaramiento de bupivacaína en pacientes pediátricos puede ser más importante que las concentraciones de AAG en la causa de la toxicidad. Los recién nacidos pueden tener aclaramiento total de bupivacaína sólo un tercio a la mitad de los adultos. **(4) Geriátría:** reducir la dosis. **(5) Insuficiencia hepática severa.** **(6) Insuficiencia renal grave.** **(7) Efectos inotrópicos negativos** de medicamentos anti-arrítmicos (lidocaína) tienden a ser aditivos, tener especial cuidado si se utilizan dos o más dosis, sobre todo si se altera la función miocárdica. **(8) La mayoría o todos los medicamentos eficaces contra las arritmias también pueden provocar hipopotasemia,** aumento arritmogénico (pro-arrítmico). **(9) Epilepsia.** **(10) Insuficiencia respiratoria.** **(11) Alteraciones de la conducción cardíaca.** **(12) Bradicardia.** **(13) Choque grave.** **(14) Porfiria aguda.** **(15) Miastenia gravis.** **(16) Reducir la dosis en personas debilitadas, disponer de equipo de reanimación.**

Contraindicaciones

Administración paracervical en obstetricia, hipovolemia, bloqueo cardíaco completo, no utilice soluciones que contengan epinefrina para anestesia de apéndices, anestesia regional IV (bloqueo de Bier).

Reacciones adversas

Los efectos tóxicos asociados a los anestésicos locales por lo general están asociados a concentraciones plasmáticas excesivamente altas; los efectos inicialmente incluyen una sensación de embriaguez y mareo seguido por sedación, parestesia peribucal y contraccio-

nes, también pueden ocurrir convulsiones en las reacciones graves. En inyección IV, pueden ocurrir muy rápidamente, convulsiones y colapso cardiovascular reacciones de hipersensibilidad, reacciones cruzadas de sensibilidad se pueden evitar usando productos alternativos. Cuando es necesaria analgesia prolongada, es preferible actuar para reducir al mínimo la probabilidad de toxicidad sistémica acumulada. Las inyecciones de anestesia local se deben administrar lentamente, a fin de detectar la administración intravascular inadvertida. Los anestésicos locales no deben ser inyectadas en los tejidos inflamados o infectados ni deben ser aplicados a la uretra traumatizada, en tales casos, la absorción en la sangre puede aumentar la posibilidad de efectos adversos sistémicos. El efecto anestésico local puede ser reducido por el pH local alterado. Los anestésicos locales pueden ser ototóxicos y no deben aplicarse en el oído medio.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para depresión circulatoria: administrar vasopresor y líquidos por vía IV, para hipotensión materna durante la anestesia obstétrica se recomienda colocar al paciente en su lado izquierdo, si es posible, para corregir la compresión aorto-cava por el útero grávido. La salida del feto puede mejorar la respuesta de la paciente obstétrica con la reanimación cardiopulmonar; para convulsiones: proteger al paciente y administrar oxígeno inmediatamente, si la crisis no responde a la asistencia respiratoria, administrar benzodiazepina: diazepam o barbitúrico de acción ultracorta: tiopental o tiamilal IV, los barbitúricos, pueden causar depresión circulatoria cuando se administran IV, tener en cuenta, para disminuir las manifestaciones musculares de las convulsiones persistentes administrar agente bloqueante neuromuscular, hipoxia, hipercapnea y acidosis puede desarrollarse rápidamente después de las convulsiones, para metahemoglobinemia: si no responde a la administración de oxígeno, administrar azul de metileno; mo-

nitorear presión arterial, frecuencia cardiaca, estado neurológico y estado respiratorio. Atención de apoyo asegurar y mantener una vía aérea permeable, administrar oxígeno e instituir respiración asistida o controlada según sea necesario. En algunos pacientes, la intubación endotraqueal puede ser requerida.

Para el tratamiento de los efectos adversos: para convulsiones si no responden a la asistencia respiratoria, administrar benzodiazepina: diazepam (en incrementos de 2,5 mg) o un barbitúrico de acción ultracorta: tiopental o tiamilal (en incrementos de 50 - 100 mg) IV cada 2 - 3 min, estos agentes, especialmente los barbitúricos, pueden causar depresión circulatoria cuando se administra IV, tener en cuenta. Administrar agentes de bloqueo neuromuscular para disminuir las manifestaciones musculares de las crisis persistentes, respiración artificial es obligatoria. Para meta-hemoglobinemia si no responde a administración de oxígeno, la administración de azul de metileno (IV, 1 7 - 2 mg/kg peso corporal) en solución al 1%, durante un período de 5 min.

Interacciones

Medicamentos

Propranolol: mayor riesgo de toxicidad por bupivacaína cuando se administra con propranolol.

Cimetidina: puede inhibir el metabolismo hepático de bupivacaína incrementando riesgo de toxicidad.

Halotano: su uso concurrente puede causar cardiotoxicidad.

Información básica para el paciente

Condiciones que afectan el uso: alergias a los anestésicos que se prevé utilizar, anestésicos relacionados, otros compuestos relacionados y aditivos (metilparabeno, sulfitos), el uso en niños y ancianos aumenta el riesgo de toxicidad sistémica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Proteger de la congelación.

Advertencia complementaria

Monitorear en el paciente estado cardiovascular, estado respiratorio, estado de conciencia y frecuencia cardiaca fetal. No se recomienda para la anestesia regional endovenosa (bloqueo de Bier).

LIDOCAÍNA CLORHIDRATO

R: B

Lidocaína clorhidrato Gel/jalea 2 - 4% / 10 g

Lidocaína Aer Top/Spr 10%

Indicaciones

Lidocaína clorhidrato Gel/jalea 2 - 4% / 10 g
(1) Anestesia local tópica (Anestesia local para membranas mucosas como esófago, laringe, boca, cavidad nasal, faringe, recto, tráquea, tracto urinario y vagina). (2) Neuralgia postherpética.

Lidocaína Aer Top/Spr 10%

(1) Membranas mucosas gingival y oral.

Dosis:

Lidocaína clorhidrato Gel/jalea 2 - 4% / 10 g

Adultos: Anestesia local tópica: (4%) la aplicación tópica única no debe ser superior a 5 g (que contiene 250 mg de lidocaína base), más o menos equivalente a una longitud de 6 pulgadas de gel del tubo; dosis máxima 17 a 20 g (850 a 1 000 mg de lidocaína base)/d.

Neuralgia postherpética: aplicar hasta 3 parches por vía tópica una sola vez, c/12 h en un período de 24 h.

Niños: Anestesia local tópica: dosis máxima de 4,5 mg/kg por vía tópica.

Lidocaína Aer Top/Spr 10%

Adultos: Membranas mucosas gingival y oral, tópica, 20 mg (2 atomizaciones) por cuadrante de mucosa gingival y oral, dosis máxima: no sobrepasar de 30 mg (3 atomizaciones) por cuadrante de mucosa gingival y oral, durante un período de 30 min.

Niños: Membranas mucosas gingival y oral, tópica, hasta un máximo de 3 mg/kg de peso corporal.

Farmacocinética

La lidocaína puede ser absorbida posteriormente a su aplicación tópica en membranas mucosas y la cantidad absorbida depende del sitio de aplicación, tiempo de exposición, concentración y dosis total. La absorción de los anestésicos tópicos, es rápida cuando son administrados de forma intratraqueal. La lidocaína se absorbe bien en el TGI, sin embargo, es poca la cantidad de lidocaína detectada en el torrente circulatorio, debido a la biotransformación de la misma en el hígado. La lidocaína es metabolizada rápidamente en el hígado y los metabolitos así como la molécula sin cambios son excretados por los riñones.

Lidocaína Aer Top/Spr 10%: se absorbe rápidamente a través de las membranas mucosas, inicio de acción 1 min, duración de la acción 10 - 15 min.

Precauciones

(1) Embarazo: no se cuenta con estudios bien controlados en mujeres embarazadas, el uso de lidocaína durante el embarazo debe ser realizado bajo vigilancia médica. La lidocaína no se encuentra contraindicada durante las labores de parto, sin embargo, se debe vigilar el uso concomitante de este medicamento con otros productos conteniendo lidocaína, ya que la dosis total debe ser considerada. **(2)**

Lactancia: la lidocaína es excretada en la leche materna, por lo que se deben observar precauciones cuando se suministra a mujeres lactando ya que la proporción de lidocaína, leche, plasma es de 0,4. **(3) Pediatría:** estudios controlados de lidocaína tópica en niños menores de 7 años han mostrado menores beneficios generales que niños mayores o adultos. Estos estudios demuestran la importancia del apoyo y soporte psicológico y emocional a los niños pequeños bajo tratamiento médico o quirúrgico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los anestésicos locales de tipo amida o a cualquier otro componente del producto.

Reacciones adversas

Frecuentes: hipotensión (3%), náuseas (menos del 1%).

Raras: paro cardíaco, arritmia cardíaca; metahemoglobinemia; anafilaxia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los niveles máximos en sangre de lidocaína seguidos a una aplicación de 60 g en 400 cm² de piel intacta durante 3 h son 0,05 a 0,16 µg/mL. Los niveles tóxicos de lidocaína en sangre (5 µg/mL) causan disminución de la respuesta cardíaca, de la respuesta periférica total y de la presión arterial media. Estos cambios son atribuidos al efecto depresivo de este agente anestésico al sistema cardiovascular. Atención de apoyo asegurar y mantener una vía aérea permeable, administrar oxígeno e instituir respiración asistida o controlada según sea necesario. En algunos pacientes, la intubación endotraqueal puede ser requerida.

Interacciones

Medicamentos

Depresores del SNC: pueden presentar efectos aditivos.

Antimiasténicos: pueden disminuir los efectos antimiasténicos; ajustar la dosis de este grupo de fármacos.

Vasoconstrictores, incluida epinefrina: puede producirse isquemia al utilizarse junto al anestésico local en zonas distales (dedos de pies, manos o pene).

Agentes bloqueantes neuromusculares: pueden prolongar el efecto bloqueante neuromuscular.

Beta bloqueador y cimetidina: disminuyen el metabolismo de lidocaína, riesgo de toxicidad.

Soluciones desinfectantes: pueden causar liberación de metales pesados de estas soluciones y producir irritación cutánea. Para las formulaciones que contienen epinefrina.

Información básica para el paciente

Instruya al paciente para tener un cuidado especial para evitar lesiones de las zonas del cuerpo que están adormecidos por lidocaína.

El paciente debe evitar el rascado, frotamiento, o la aplicación de temperaturas extremas hasta que vuelva el cuerpo sensación de espacio. Grandes cantidades de preparados tópicos pueden aumentar el riesgo de toxicidad por lidocaína. Este medicamento puede causar irritación de la piel. Indique a los pacientes informar sobre signos y síntomas de toxicidad por lidocaína, convulsiones, dificultad para respirar, coma o trastornos del ritmo cardíaco. No aplicar preparaciones tópicas en piel lesionada o irritada. Utilizar preparaciones tópicas con moderación. Advierta a los pacientes que la oclusión de la piel con cualquier tipo de material puede aumentar el riesgo de efectos secundarios graves, como la aplicación de calor. Lidocaína Aer Top/Spr 10%: alergias a los anestésicos que se prevé utilizar, anestésicos relacionados, otros compuestos relacionados y aditivos, evitar lesiones, incluida la de no comer ni masticar chicle después de la anestesia dental, puede producir entumecimiento u hormigueo prolongado en labios y boca, parálisis respiratoria

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 25°C. Proteger de la congelación.

Advertencia complementaria

No se deje al alcance de los niños. Este medicamento es de empleo delicado. Consérvese el tubo bien tapado y a T° ambiente a no más de 25°C.

Monitorizar en pacientes estado cardiovascular, estado respiratorio, estado de conciencia y frecuencia cardíaca fetal.

LIDOCAÍNA CLORHIDRATO

R:B

Lidocaína clorhidrato + epinefrina, Inyectable 2% + 1:80 000 / cápsula

Lidocaína clorhidrato sin epinefrina, Inyectable 2% / cápsula

Lidocaína clorhidrato + preservante + epinefrina, Inyectable 2% + 1:200 000 / 20 mL

Indicaciones

Lidocaína clorhidrato + epinefrina: **(1)** Infiltración dental o bloqueo del nervio.

Lidocaína clorhidrato sin epinefrina 2%: **(1)** Infiltración dental o bloqueo del nervio. **(2)** bloqueo caudal o lumbar epidural. **(3)** Infiltración local. **(4)** Bloqueo de los nervios periféricos. **(5)** Bloqueo simpático.

Lidocaína clorhidrato + preservante + epinefrina: **(1)** Infiltración dental o bloqueo del nervio. **(2)** Bloqueo caudal o lumbar epidural. **(3)** Infiltración local. **(4)** Bloqueo de los nervios periféricos. **(5)** Bloqueo simpático.

Dosis

Adultos: Formulación inyectable 2% con y sin epinefrina: Cápsula, anestesia dental, 20 a 100 mg hasta 300 mg. Bloqueo del nervio periférico: las dosis varían y deben ser individualizadas. Bloqueo retrobulbar: 120 a 200 mg. Bloqueo simpático: 50 a 100 mg.

Lidocaína clorhidrato sin epinefrina 2%
Anestesia caudal, analgesia obstétrica: 100 - 300 mg de solución 0,5 - 1%. Analgesia quirúrgica: 225 - 300 mg (15 - 20 mL), de solución 1,5%. Nota: Para catéter permanente (administración intermitente), la dosis máxima no debe administrarse a intervalos de menos de 90 min.

Anestesia epidural analgesia 250 - 300 mg (25 - 30 mL), solución 1%. Anestesia 225 - 300 mg (15 - 20 mL) solución 1,5% ó 200 - 300 mg (10 - 15 mL) solución 2%, Torácica: 200 - 300 mg (20 - 30 mL), solución 1%. Para catéter permanente (administración intermitente), la dosis máxima no debe administrarse a intervalos de menos de 90 min.

Infiltración: Regional IV: 50 - 300 mg (10 - 60 mL), solución 0,5%. Percutánea: 5 - 300 mg (hasta 60 mL de solución 0,5%, hasta 30 mL de solución 1%).

Bloqueo del nervio periférico. Braquial: 225 - 300 mg (15 - 20 mL), solución 1,5%. Dental: 20 - 100 mg (1 - 5 mL) solución 2%. Intercostal: 30 mg (3 mL) solución 1%. Paracervical: 100 mg (10 mL) por lado, solución 1%, se puede repetir si es necesario, a intervalos de

no menos de 90 Min. Paravertebral: 30 - 50 mg (3 - 5 mL) solución 1%. Pudendo: 100 mg (10 mL) por lado, solución 1%. Bloqueo del nervio simpático cervical (ganglio estrellado): 50 mg (5 mL) solución 1%. Lumbar: 50 - 100 mg (5 - 10 mL), solución 1%. Dosis límites: que no exceda de 4,5 mg/kg de peso corporal o 300 mg por dosis, excepto: Anestesia regional IV: no exceder de 4 mg/kg de peso corporal.

Niños: Infiltración local o bloqueo nervioso: hasta 5 mg/kg de peso corporal solución 0,25 - 1%. Anestesia regional IV hasta 3 mg/kg de peso corporal solución 0,25 - 0,5%. Dosis límites 5 mg/kg de peso corporal.

Lidocaína clorhidrato + preservante + epinefrina.

Adultos y adolescentes: Anestesia dental (por infiltración o bloqueo del nervio), 20 - 100 mg (1 - 5 mL) de clorhidrato de lidocaína como una solución al 2% con epinefrina 1:100.000 y 1:50.000.

Dosis límite anestesia dental 7mg/kg de peso corporal o 500 mg de clorhidrato de lidocaína. La utilidad de los medicamentos complementarios para proteger al paciente de los efectos secundarios varía dependiendo de la droga y los efectos secundarios el uso de benzodiazepinas pueden ayudar a prevenir las convulsiones durante el período de máxima absorción de la anestesia, pero no protege al paciente de su toxicidad cardiovascular. Otras indicaciones 7 mg de clorhidrato de lidocaína/kg de peso corporal, pero no superior a 500 mg en dosis única.

Niños: Formulación inyectable 2% con y sin epinefrina: infiltración y bloqueo de nervio periférico: hasta 4,5mg/kg. Lidocaína clorhidrato + preservante + epinefrina.

Anestesia dental 20 - 30 mg (1 - 1,5 mL) de clorhidrato de lidocaína solución al 2% con epinefrina 1:100 000. Infiltración local o Bloqueo nervioso hasta 7 mg/kg de peso corporal, solución 0,25 - 1%. Anestesia caudal epidural hasta 7 mg/kg de peso corporal, solución 0,5 - 1%. Dosis máxima anestesia dental 4 - 5 mg de clorhidrato de lidocaína/kg de peso corporal o 100 - 150 mg en dosis única. Infiltración local o bloqueo nervioso 7 mg de clorhidrato de

lidocaína/kg de peso corporal solución 0,25 - 1% con epinefrina 1:200 000.

Farmacocinética

Lidocaína clorhidrato + epinefrina

La absorción sistemática es completa. La velocidad de absorción depende del lugar y la vía de administración (sobre todo de la vascularización o velocidad del flujo sanguíneo en el lugar de la inyección), de la dosis total administrada (volumen y concentración), de las características físicas (como grado de UPP y solubilidad en lípidos), de cada fármaco en particular y de que se utilizan o no de manera simultánea vasoconstrictores, cruza la barrera placentaria. Metabolismo hepático rápido, N-alquilación rendimientos monoetilglicinexilidide oxidativo y glicinexilidida (metabolitos). Eliminación renal (90% metabolitos), (< 10% sin cambios). Su $t_{1/2}$ es de 1,5 hasta 2 h.

Lidocaína clorhidrato sin epinefrina 2%

Absorción sistémica completa, velocidad se ve influida por el sitio y vía de administración (especialmente de la vascularización o la velocidad del flujo sanguíneo en el sitio de inyección), dosis total (en volumen y concentración), administrado, características físicas (tales como el grado de UPP y solubilidad en lípidos) del agente individual y si o no se utiliza un vasoconstrictor al mismo tiempo. Biotransformación: lidocaína; metabolitos son activos y tóxicos, pero menos que el compuesto original, tiempo de máxima concentración: 10 - 30 min, puede ocurrir en 1 - 3 min después de la inyección intravascular o transtraqueal, $t_{1/2}$ 1,5 - 2 h (adultos), 3,2 h (recién nacidos), comienzo de acción: rápida, duración de la acción: 1 - 3 h. Eliminación renal, principalmente como metabolitos, la excreción renal puede seguir en la excreción biliar y su reabsorción en el TGI, cantidad de dosis en forma inalterada 10%. UPP, moderada a alta 60 - 90%, principalmente a alfa 1-ácido glicoproteína.

Precauciones

Lidocaína con epinefrina, contienen metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de tipo alérgico en personas susceptibles.

Utilizar la menor dosis efectiva. Extrema precaución al utilizar en la región lumbar y anestesia epidural en personas con enfermedades neurológicas, deformidades de la columna, septicemia e HTA severa.

Precaución en las inyecciones de anestésicos locales que contienen un vasoconstrictor cuando se utilizan en las zonas de arterias terminales, o zonas con mucha irrigación, que pudieran estar afectadas, con isquemia o necrosis, pueden dar lugar a enfermedad vascular periférica o la hipertensión debido a la respuesta vasoconstrictora exagerada.

(1) Embarazo: riesgo de embarazo según FDA categoría B. **(2) Lactancia:** está distribuido en la leche materna. **(3) Pediatría:** estudios adecuados llevados a cabo hasta la fecha no han demostrado problemas específicos que limitan la utilidad de lidocaína en los niños. **(4) Geriatría:** puede haber toxicidad sistémica, reducir la dosis, utilizarse con precaución en la instilación intrauretral. **(5) Insuficiencia hepática:** reducción de la dosis o aumento en el intervalo entre dosis puede ser necesaria. **(6) Insuficiencia renal.** **(7) Sensibilidad cruzada** y/o problemas relacionados. **(8) Síndrome de Adams-Stokes.** **(9) Insuficiencia cardíaca avanzada.** **(10) Vigilancia del ECG** para la administración IV. **(11) Anestesia epidural:** se recomienda una dosis de prueba. **(12) Enfermedad neurológica.** **(13) Deformidades de la columna.** **(14) Septicemia.** **(15) Hipertensión severa.** **(16) Síndrome de cola de caballo.** **(17) Preparados** que contengan sustancias conservantes no deben ser utilizados para la anestesia espinal o epidural. **(18) Grados graves de bloqueo sinoauricular,** auriculoventricular. **(19) Choque intraventricular.** **(20) Bloqueo cardíaco,** **(21) Bradicardia sinusal.** **(22) Hemorragia severa.** **(23) Infección local** en el lugar de la inyección. **(24) Síndrome de Wolff-Parkinson-White.**

Contraindicaciones

Las presentaciones con epinefrina no deben usarse en áreas que posean circulación arterial

terminal (dedos, pene) o con compromiso del riego arterial. Las presentaciones sin epinefrina no debe usarse en los pacientes con: Trastornos sino auricular, todos los grados de bloqueo aurículo - ventricular, depresión miocárdica severa, porfiria aguda, hipovolemia, bloqueo cardíaco completo, no utilizar soluciones que contengan adrenalina para anestesia en los apéndices.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: reacciones alérgicas con dificultad respiratoria, prurito, erupción cutánea; en elevadas dosis o por administración IV: depresión cardiovascular, arritmias, convulsiones, visión borrosa, diplopía, náuseas, vómitos, zumbido en los oídos, temblores, ansiedad, nerviosismo, mareos, vértigo, sensación de frialdad, entumecimiento de las extremidades, escozor, picazón, sensibilidad anormal al dolor no existente con anterioridad al tratamiento, enrojecimiento, hinchazón de la piel, boca o garganta.

Raras: hematuria, aumento de la sudación, hipotensión arterial. Con anestesia epidural o subaracnoidea: parálisis de las piernas, pérdida de la conciencia, parálisis de nervios craneales, cefalea; bradicardia, retención o incontinencia urinaria o fecal, dolor lumbar, pérdida de la función sexual, anestesia persistente, meningitis aséptica. La administración subaracnoidea inadvertida durante la anestesia caudal o epidural puede producir bloqueo espinal alto o total, con parálisis respiratoria y a veces paro cardíaco.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para depresión circulatoria: administrar vasopresor y líquidos por vía IV, para hipotensión materna durante la anestesia obstétrica se recomienda colocar al paciente en su lado izquierdo, si es posible, para corregir la compresión aorto-cava por el útero grávido. La salida del feto puede mejorar la respuesta de la paciente obstétrica con la reanimación cardiopulmonar; para convulsiones: proteger a la paciente y administrar oxígeno inmediatamente, si las crisis no responden a la asisten-

cia respiratoria, administrar benzodiazepina: diazepam o barbitúrico de acción ultracorta: tiopental o tiamilal IV, los barbitúricos, pueden causar depresión circulatoria cuando se administran IV, tener en cuenta, para disminuir las manifestaciones musculares de las convulsiones persistentes administrar agente bloqueante neuromuscular, hipoxia, hipercapnea y acidosis puede desarrollarse rápidamente después de las convulsiones, para metahemoglobinemia: si no responde a la administración de oxígeno, administrar azul de metileno; monitorear presión arterial, frecuencia cardíaca, estado neurológico y estado respiratorio. Atención de apoyo asegurar y mantener una vía aérea permeable, administrar oxígeno e instituir respiración asistida o controlada según sea necesario. En algunos pacientes, la intubación endotraqueal puede ser requerida.

Interacciones

Medicamentos

Antiartríticos: su empleo en conjunto con la lidocaína puede producir efectos cardíacos aditivos. Anticonvulsivos tipo hidantoína: reducen su concentración plasmática.

β bloqueadores y cimetidina: aumento de las concentraciones séricas.

Depresores del SNC: pueden presentar efectos aditivos.

Opiáceos: pueden aumentar efectos depresores respiratorios en anestesia espinal alta.

Bloqueadores neuromusculares: suelen prolongar su efecto bloqueador.

IMAO, furazolidona, procarbazona, selegilina: se incrementa el riesgo de toxicidad.

Soluciones desinfectantes: pueden causar liberación de metales pesados de estas soluciones y producir irritación cutánea.

Acetazolamida: lidocaína antagoniza hipopotasemia causada por acetazolamida.

Atazanavir, cimetidina, fosamprenavir, propranolol: concentración plasmática de lidocaína posiblemente aumentada con riesgo toxicidad.

Diuréticos de asa, diuréticos tiazidas: acción de lidocaína antagonizada por hipo-

potasemia provocada por diuréticos de asa y diuréticos relacionados.

Dolasetrón, quinupristina con dalfoipristina: aumento del riesgo de arritmias ventriculares, evitar el uso concomitante.

Antipsicóticos: mayor riesgo de arritmias ventriculares cuando antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT son administrados con antipsicóticos que prolongan el intervalo QT.

Beta-bloqueantes: mayor depresión del miocardio, cuando antiarrítmicos son administrados con beta-bloqueantes.

Información básica para el paciente

Condiciones que afectan el uso: en alergias a los anestésicos y aditivos (metilparabeno, sulfitos); en niños y ancianos aumenta el riesgo de toxicidad sistémica; con otros medicamentos, especialmente bloqueantes beta-adrenérgicos no selectivos, depresores del SNC, cocaína, glucósidos digitálicos, droperidol, haloperidol, anestésicos por inhalación de hidrocarburos, maprotilina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, o vasoconstrictores; con enfermedades como arritmias, insuficiencia cardíaca, trastornos de la coagulación, hipertiroidismo, infección local en el lugar de la inyección o la punción lumbar propuesta, enfermedad vascular periférica.

Advertir que la lesión se puede producir sin ser detectada, mientras persiste el entumecimiento en la zona afectada, teniendo cuidado evitar lesiones, incluida la de no comer ni masticar chicle después de la anestesia dental (para evitar el trauma).

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 15 y 25°C. Proteger de la congelación.

Advertencia complementaria

No debe esterilizarse en autoclave. No use la solución si está decolorada o contiene un precipitado. Una reducción de la dosis de lidocaína, o un aumento en el intervalo entre dosis, puede ser necesaria en pacientes con disminución del flujo sanguíneo hepático o deterioro de la función hepática. Monitorear

en pacientes estado cardiovascular, estado respiratorio, estado de conciencia y frecuencia cardiaca fetal.

Las soluciones que contienen epinefrina deben utilizarse cuando se requieren grandes dosis. Una reducción de la dosis de lidocaína, o un aumento en el intervalo entre dosis, puede ser necesaria en pacientes con disminución del flujo sanguíneo hepático o deterioro de la función hepática. La lidocaína con epinefrina contiene metabisulfito de sodio que puede causar una reacción anafiláctica en algunas personas. No debe esterilizarse en autoclave. No use la solución si está coloreada o contiene precipitado. Monitorear en pacientes el estado cardiovascular, estado respiratorio, estado de conciencia y frecuencia cardiaca fetal.

LIDOCAÍNA CLORHIDRATO

R: B

Lidocaína clorhidrato sin preservante sin epinefrina, Inyectable 2% / 20 mL

Lidocaína clorhidrato + preservante sin epinefrina, Inyectable 2% / 20 mL

Lidocaína clorhidrato sin preservante + epinefrina, Inyectable 2% + 1:200 000 / 20 mL

Lidocaína clorhidrato sin preservante + glucosa, Inyectable 5% + 7,5% / 2 mL

Indicaciones

Lidocaína clorhidrato sin preservante sin epinefrina:

Anestesia regional IV (bloqueo de Bier); infiltración dental o bloqueo del nervio, bloqueo caudal o lumbar epidural, infiltración local, bloqueo de los nervios periféricos, bloqueo simpático.

Lidocaína clorhidrato + preservante sin epinefrina:

Destinado a la analgesia por infiltración o bloqueo nervioso se diseñó para ser administrada por inyección bajo la piel SC.

Lidocaína clorhidrato sin preservante + epinefrina:

Anestésico local por infiltración

Lidocaína clorhidrato sin preservante + glucosa:

Anestesia obstétrica espinal baja, parto vaginal normal, cesárea, anestesia quirúrgica abdominal, anestesia espinal.

Dosis

Adultos: Lidocaína clorhidrato sin preservante sin epinefrina.

Anestesia caudal: Analgesia obstétrica: 100 - 300 mg de solución 0,5 - 1%. Analgesia quirúrgica: 225 - 300 mg (15 - 20 mL), de solución 1,5%.

Anestesia epidural: Analgesia 250 - 300 mg (25 - 30 mL), solución 1%. Anestesia 225 - 300 mg (15 - 20 mL) solución 1,5% ó 200 - 300 mg (10 - 15 mL) solución 2%, torácica: 200 - 300 mg (20 - 30 mL), solución 1%. Para catéter permanente (administración intermitente), la dosis máxima no debe administrarse a intervalos de menos de 90 min.

Infiltración: Regional IV: 50 - 300 mg (10 - 60 mL), solución 0,5%. Percutánea: 5 - 300 mg (hasta 60 mL de solución 0,5%, hasta 30 mL de solución 1%).

Bloqueo del nervio periférico: Braquial: 225 - 300 mg (15 - 20 mL), solución 1,5%. Dental: 20 - 100 mg (1 - 5 mL) solución 2%. Intercostal: 30 mg (3 mL) solución 1%. Paracervical: 100 mg (10 mL) por lado, solución 1%, se puede repetir si es necesario, a intervalos de no menos de 90 min. Paravertebral: 30 - 50 mg (3 - 5 mL) solución 1%. Pudendo: 100 mg (10 mL) por lado, solución 1%.

Bloqueo del nervio simpático: Cervical (ganglio estrellado): 50 mg (5 mL) solución 1%. Lumbar: 50 - 100 mg (5 - 10 mL), solución 1%. Dosis límites que no exceda de 4,5 mg/kg de peso corporal o 300 mg por dosis, excepto: Anestesia regional IV: no exceder de 4 mg/kg de peso corporal.

Lidocaína clorhidrato + preservante sin epinefrina

La dosis máxima es de 4,5mg/kg/dosis, vía IM, no repetir hasta después de 2 h.

Lidocaína clorhidrato sin preservante + epinefrina

La dosis es variable y va a depender del área que va a ser anestesiada, de la vascularidad de los tejidos y del número de segmentos neuronales que van a ser bloqueados. Deberá utilizarse la mínima dosis necesaria que proporcione una anestesia efectiva. La dosis inicial en un adulto no deberá exceder de 6 mg por kg de peso corporal. Es recomendable el uso de concentraciones al 0,5% o al 1%.

Lidocaína clorhidrato sin preservante + glucosa

Anestesia obstétrica espinal baja (bloque de silla de montar), parto vaginal normal: 9 a 15 mg (0,6 a 1 mL) de clorhidrato de lidocaína como una solución al 1,5%, ó 50 mg (1 mL) de clorhidrato de lidocaína como una solución al 5% para proporcionar anestesia perineal durante unos 100 min y la analgesia durante 40 min. Cesárea y partos que requieren manipulación intrauterina: 75 mg (1,5 mL) de clorhidrato de lidocaína como una solución al 5%. Anestesia quirúrgica abdominal - 75 a 100 mg (1,5 a 2 mL) de clorhidrato de lidocaína como una solución al 5%.

Niños: lidocaína clorhidrato sin preservante sin epinefrina.

Infiltración local o bloqueo nervioso: hasta 5 mg/kg de peso corporal solución 0,25 - 1%. Anestesia regional IV hasta 3 mg/kg de peso corporal solución 0,25 - 0,5%. Dosis límites 5 mg/kg de peso corporal.

Lidocaína clorhidrato sin preservante + epinefrina.

La dosis total deberá ser reducida en proporción al peso corporal o al área que se va a anestésiar.

Lidocaína clorhidrato sin preservante + glucosa.

Anestesia espinal bebés y niños de hasta 5 kg: 2,5 mg/kg de peso corporal, bebés y niños de 5 a 15 kg: 2 mg/kg de peso corporal, niños que pesen más de 15 kg: 1,5 mg por kg de peso corporal.

Farmacocinética, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas. Trata-

miento de sobredosis y de efectos adversos graves, Interacciones

(Ver Lidocaína clorhidrato en monografía anterior).

Interacciones

Alteraciones en pruebas de laboratorio

La prueba con bentiromida se ve alterada al usar la lidocaína. Los valores de la creatininfosfoquinasa (CPK) pueden aumentar con la administración intramuscular de lidocaína. Información básica para el paciente, almacenamiento y estabilidad, advertencia complementaria.

Ver lidocaína clorhidrato monografía anterior.

1.3 Medicación preoperatoria y sedación para procedimientos breves

ETILEFRINA

R: C

Inyectable 10 mg/mL

Indicaciones

(1) Hipotensión. (2) Desórdenes circulatorios asociados a hipotensión ortostática. (3) Desórdenes genitourinarios.

Dosis

Adultos: Infusión IV: 0,2 - 0,6 mg/min. Bolo IV: 5 - 10 mg. IM o SC: 10 mg/1 - 3 h. VO: 25 mg/24 h de liberación prolongada ó 5 - 10 mg/8 h en tabletas o solución oral.

Niños: > 6 años: IV y VO igual que adultos. IM o SC: 7 - 10 mg/1 - 3 h. 2 - 6 años: VO: 2,5 - 5 mg/8 h. Infusión IV: 0,1 - 0,4 mg/min. IM o SC 4 - mg/1 - 3 h. < 2 años: VO: 1 - 2,5 mg/8 h. Infusión IV: 0,05 - 0,2 mg/min. IM o SC 2 - 4 mg/1 - 3 h.

Farmacocinética

La UPP es del 23%. El metabolismo principalmente es por conjugación en el hígado. Los metabolitos son excretados principalmente por la orina (80%). El tiempo de duración del efecto es de 30 - 60 min luego de la administración IV. Su $t_{1/2}$ es de 3 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** provoca teratogenicidad, sobre todo en el primer trimestre. (2) **Lactancia:** no hay información, sin embargo no se recomienda la administración durante este período. (3) **Pediatría:** puede utilizarse para las indicaciones mencionadas. (4) **Geriatría:** los gerontes son más sensibles a efectos adversos. (5) **Insuficiencia hepática:** no requiere ajuste. (6) **Insuficiencia renal:** prescribir con cautela. (7) **Diabetes mellitus.** (8) **Cor pulmonare.** (9) **Arritmia cardíaca.** (10) **Insuficiencia renal severa.**

Contraindicaciones

Tirotoxicosis. Feocromocitoma. Glaucoma de ángulo cerrado. Hipertrofia prostática. Lactancia. Hipertensión. Taquicardia. Hipertensión. Estenosis de las válvulas cardíacas. Primer trimestre de gestación.

Reacciones adversas

Frecuentes: palpitaciones, taquicardia, cefalea, insomnio, nerviosismo y piloerección.

Poco frecuentes: náusea.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas de la sobredosis incluyen cefalea, arritmias e hipertensión. Tratamiento sintomático y de soporte, reducir o suspender la infusión IV. Contrarrestar los efectos presores si es necesario, con vasodilatadores de acción rápida o bloqueadores alfa-adrenérgicos. Controlar las arritmias con bloqueadores beta-adrenérgicos; en caso de asmáticos, usar un beta bloqueador cardioselectivo. Es hemodializable.

Interacciones**Medicamentos**

Hipoglicemiantes: antagonista del efecto hipoglicémico.

Antidepresivos tricíclicos: se incrementa el riesgo de arritmias.

Adrenérgicos: los efectos se sinergizan pudiendo producir mayores efectos adversos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio
Puede incrementar tolerancia a glucosa y al-

terar test urinario de embarazo. Además puede elevar las concentraciones de bilirrubina y AST.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 25°C. Conservar en envase bien cerrado. Proteger de la luz.

ATROPINA SULFATO R: C

Inyectable 1 mg/mL**Indicaciones**

(1) Coadyuvante de la anestesia general: reduce la secreción gástrica, salival y tráqueo-bronquial; previene la bradicardia refleja, e hipotensión por reflejo vagal, o por el uso de anestésicos y manipulación quirúrgica. (2) Antiespasmódico. (3) Envenenamiento por inhibidores de la acetilcolinesterasa (órganos fosforados y carbamatos). (4) Coadyuvante de neostigmina o piridostigmina, para revertir bloqueo neuromuscular no despolarizante (previene efectos muscarínicos de estos fármacos, como bradicardia y aumento de secreciones). (5) Bradicardia: sinusal, bloqueo aurículo-ventricular y en asistolia.

Dosis

Adultos: Coadyuvante de la anestesia: 0,3 a 0,6 mg IM ó IV, entre 0,5 y 1 h antes de la cirugía. Antídoto de inhibidores de la acetilcolinesterasa: 0,6 a 1,2 IV inicialmente; luego, 2 mg repetidos c/ 5 a 10 min hasta completar atropinización. Antiespasmódico: 0,4 a 0,6 mg IM, IV ó SC c/4 a 6 h. Antiarrítmico: 0,4 a 1 mg IV c/1 a 2 h, según necesidad máximo hasta 2 mg.

Niños: La dosis en niños generalmente varía entre 0,01 y 0,03 mg/kg. Antídoto de inhibidores de la acetilcolinesterasa: 0,05 mg/kg/dosis IV; repetir c/ 5 min hasta completar atropinización y, para mantenimiento de este estado, repetir dosificación c/1 a 4 h. Dosis máxima 600 µg.

Farmacocinética

Es bien absorbido por vía IM. La inhibición de la salivación ocurre dentro de los 30 min

ó 1 h y de 1 ó 2 h luego de la adm IM ó VO respectivamente, persistiendo por 4h. Tiene buena distribución tisular; cruza la BHE y placentaria. Tiene una unión a pp del 50% y un Vd de 1 - 6 L/kg. Tiene un $t_{1/2}$ plasmático de 2 - 3 h y un $t_{1/2}$ de eliminación de 12,5 h o más. Es biotransformada en el hígado a metabolitos y excretada principalmente por la orina. Aproximadamente el 77 - 94% de la dosis por vía IM es excretada por la orina dentro de las 24 h. Del 30 - 50% de la dosis es excretada en forma inalterada y cerca del 33% como metabolitos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria, puede producir taquicardia fetal. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna; evitar el uso crónico, puede inhibir secreción láctea. (3) **Pediatría:** mayor riesgo de toxicidad. (4) **Geriatría:** reducir dosis por mayor riesgo a efectos cardiovasculares, del SNC y anticolinérgicos (retención urinaria en hombres). (5) **Insuficiencia hepática:** disminuye su metabolismo y aumenta toxicidad. (6) **Insuficiencia renal:** disminuye su excreción y puede incrementar su toxicidad. (7) **Hipertiroidismo, enfermedad isquémica coronaria, taquicardias, HAT, ICC, IMA.** (8) **Hipertrofia prostática.** (9) **Colitis ulcerativa, estenosis pilórica, esofagitis de reflujo y hernia hiatal.** (10) **Fiebre especialmente en niños:** por supresión de la actividad de las glándulas sudoríparas. (11) **Glaucoma de ángulo agudo, miastenia grave.** (12) **Personas con síndrome de Down.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a atropina. Obstrucción intestinal, íleo paralítico o atonía intestinal, megacolon tóxico, dolor abdominal en niños.

Reacciones adversas

Frecuentes: estreñimiento, disminución de sudoración, sequedad de la boca.

Poco frecuentes: taquicardia, visión borrosa, midriasis, fotosensibilidad, sequedad de la piel.

Raras: reacciones alérgicas, aumento de presión intraocular, hipotensión ortostática; dificultad para orinar, somnolencia, cefalea, pérdida de la memoria, confusión, náusea, vómito, debilidad y fiebre.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para revertir síntomas anticolinérgicos se puede administrar neostigmina 0,5 a 1 mg IM ó 0,5 a 2 mg IV, según necesidad e intensidad de los síntomas.

Interacciones

Medicamentos

Anticolinérgicos, fenotiazinas, antisicóticos, antidepressivos tricíclicos: efectos aditivos.

Ciclopropano: pueden producirse arritmias ventriculares.

Cisaprida, domperidona y metoclopramida: los efectos de éstos son antagonizadas por la atropina.

Halotano: disminuye la bradicardia inducida por este anestésico.

Opiáceos: incrementan sus efectos gastrointestinales como estreñimiento.

Alcalinizadores de la orina: disminuye su excreción urinaria.

La reducción de la motilidad gástrica causada por antimuscarínicos puede afectar la absorción de otros fármacos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede alterar la dosis de barbitúricos en sangre. Puede interferir con la prueba de secreción gástrica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a T° ambiente.

Información básica para el paciente

Puede producir visión borrosa, fotofobia, somnolencia y mareo, sequedad de la boca.

DIAZEPAM

R: D

Tableta Ranurada 10 mg
Inyectable 5 mg/mL / 2mL

Indicaciones

(1) Ansiedad, insomnio (alivio de síntomas por corto tiempo). (2) Medicación pre-anestésica (sedación), procedimientos endoscopios y cardioversión (sedación y amnesia anterógrada). (3) Crisis convulsivas (tratamiento y coadyuvante) y estado epiléptico. (4) Espasmos musculares, tétanos. (5) Abstinencia alcohólica (alivio de síntomas agudos).

Dosis

Adultos: Ansiedad: VO 2 a 10 mg c/6 a 12 h. Alternativamente en casos moderados 2 a 5 mg IM/IV y en severos 5 a 10 mg IM/IV de acuerdo a la gravedad de los síntomas, se puede repetir en 3 a 4 h. Medicación pre-anestésica, procedimientos endoscópicos: IM/IV lenta 5 a 10 mg, según necesidad. Coadyuvante para los estados convulsivos: VO 2 a 10 mg c/ 6 a 12 h. Estado epiléptico. Crisis convulsivas severas y recurrentes: IV 5 a 10 mg repetidos c/10 a 15 min hasta alcanzar una dosis máxima de 30 mg. Puede administrarse con extrema cautela otro ciclo en 2 a 4 h. Coadyuvante para el alivio del espasmo músculo esquelético, tétanos: VO 2 a 10 mg c/ 6 a 8 h, alternativamente 5 a 10 mg IM/IV iniciales, seguidos de 5 a 10 mg IM/IV en 3 a 4 h. En caso de tétanos puede requerirse dosis mayores. Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica agudo: VO 10 mg c/ 6 a 8 h el 1er d, después reducir a 5 mg VO c/ 6 a 8 h según sea necesario. Si se presenta agitación aguda, temblores o para prevenir el delirium tremens y las alucinaciones, 10 mg IM/IV inicialmente, seguidos de 5 a 10 mg en 3 a 4 h.

Niños: Ansiedad: > 6 meses: VO 0,04 a 0,2 mg/kg c/6 a 8 h. Crisis convulsivas severas y recurrentes: < 30 d a 4 años: IV lenta 0,2 a 0,5 mg c/2 a 5 min hasta un máximo de 5 mg. 5 años a más años: IV lenta 1 mg c/ 2 a 5 min hasta un máximo de 10 mg. Se puede repetir el ciclo en 2 a 4 h de ser necesario. Para el tratamiento de tétanos en niños de 30 d a 4 años, administrar lentamente 1 a 2 mg IM/IV c/ 3 a 4 h según sea necesario. En niños de 5 años o más, administrar 5 a 10 mg c/ 3 a 4 h.

Farmacocinética

Absorción completa en el TGI, el diazepam se encuentra entre las benzodiazepinas que se absorben más rápidamente. Su absorción es lenta y errática después de la administración IM. Se distribuye ampliamente en el organismo. Su UPP es 98,5 a 98,9%. Al administrar dosis repetidas de benzodiazepinas de t_{1/2} larga se produce acumulación del compuesto inalterado o de metabolitos activos. El estado de equilibrio se alcanza en 5 a 14 d. La eliminación del fármaco es lenta pudiendo durar por sem. Su t_{1/2} es de 30 a 56 h. Metabolismo hepático a metabolitos activos. Excreción renal sólo una pequeña parte en las heces.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, evitar su uso en el primer trimestre (riesgo de teratogenicidad); el uso crónico puede producir síndrome de abstinencia y, cerca del parto, flacidez y depresión del neonato. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna, su uso en madres que dan de lactar puede producir somnolencia, dificultades en la alimentación y pérdida de peso en el niño. (3) **Pediatría y geriatría:** son más sensibles a sus efectos, especialmente los neonatos (metabolismo lento y riesgo de acumulación); reducir la dosis. (5) **Insuficiencia renal:** no se necesita ajustar dosificación. (6) **Insuficiencia hepática:** se prolongan los efectos depresores (aumenta su vida media). (7) **Glaucoma de ángulo cerrado:** puede tener efecto colinérgico (8) **Pacientes debilitados, hipoalbuminemia:** reducir las dosis. (9) **Insuficiencia respiratoria y EPOC:** puede agravarse la hipoventilación. (10) **Intoxicación alcohólica aguda, dependencia de drogas, psicosis:** por predisposición a la dependencia. (11) **Historia de epilepsia o crisis convulsivas:** la iniciación o supresión brusca puede aumentar la frecuencia y severidad de las crisis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al Diazepam; administración intra-arterial.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, fatiga, ataxia (al inicio del tratamiento), enrojecimiento, hinchazón o dolor en el lugar de la inyección.

Poco frecuentes: depresión neurológica, cefalea, confusión, mareo, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, visión borrosa, cambios en la libido, retención urinaria, sequedad de la boca, aumento de secreciones bronquiales, depresión respiratoria, bradicardia, alucinaciones, nerviosismo, insomnio, rash, disfunción hepática.

Por discontinuación abrupta: (dosis altas por periodos prolongados), irritabilidad, nerviosismo, hasta convulsiones, delirio y paranoia, sudoración, dolor abdominal, náusea y vómito, hipersensibilidad, dolor, fotofobia y taquicardia. Su administración IV puede producir dolor en el sitio de inyección y, en algunos casos tromboflebitis (debido a su solvente el propilenglicol).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Administración del antagonista específico: flumazenil; y continuar con el tratamiento de soporte y sintomático, si existe agitación, evitar barbitúricos, que pueden agravar la excitación y/o prolongar la depresión sobre el SNC.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: se incrementan los efectos depresores del SNC.

Fentanilo: aumento del riesgo de hipotensión y depresión respiratoria; reducir un tercio de la dosis del Fentanilo.

Carbamazepina: disminución de las concentraciones séricas de ambos fármacos.

Cimetidina, anticonceptivos, eritromicina, isoniazida, omeprazol: prolongan los efectos del diazepam.

Antihipertensivos: potencian los efectos hipotensores.

Levodopa: disminución del efecto del antiparkinsoniano.

Rifampicina: disminuye concentraciones plasmáticas del diazepam, ajustar la dosis.

Zidovudina: incremento de la toxicidad del antiviral.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede disminuir la respuesta a la prueba de captación tiroidea de Yodo (¹²³I y ¹³¹I).

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en ambiente seco, de preferencia entre 15 y 30°C. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Evitar bebidas alcohólicas y otros depresores del SNC. Puede administrarse con o sin alimentos. Administrar IV lento sin exceder los 5 mg/min en adultos ó 0,25 mg/kg durante 3 min en niños. No se recomienda la infusión IV continua. La vía IM debe aplicarse profundamente, aunque dicha vía es errática e impredecible en sus efectos. Verificar la presentación para que la vía de administración sea la correcta.

Advertencia complementaria

El diazepam interactúa con el plástico, no guardar en jeringas de plástico, ni mezclar con otro fármaco para su administración. Si se presenta somnolencia no se deberá conducir vehículos, ni operar maquinaria pesada. La administración intraarterial puede producir vasoespasmo y gangrena.

**FENTANILO (COMO R: C
CITRATO)**

Inyectable (50 µg/mL ó 0,05 mg/mL) / 10 mL

Indicaciones

(1) Inducción y mantenimiento (asociado a otros anestésicos) de anestesia general. (2) Analgésico en dolor post-operatorio (se prefieren otros analgésicos opiáceos de mayor duración). (3) Coadyuvante de anestesia local.

Dosis

Adultos: Inducción y mantenimiento de anestesia general (coadyuvante): en cirugía menor, 0,002 mg/kg IV; en cirugía mayor, dosis moderadas: 0,002 a 0,02 mg/kg IV, y dosis altas. Cuando se requiere anestesia prolongada, y disminución de respuesta al estrés: 0,02 a 0,05 mg/kg IV. La dosis total se puede administrar como dosis única o dividida. Inducción y mantenimiento de anestesia general (agente primario): 0,05 a 0,1 mg/kg IV, administrado con oxígeno al 100% u oxígeno + óxido nítrico y bloqueante neuromuscular (se pueden requerir hasta 0,15 mg/kg IV). Analgésico en dolor post-operatorio: 0,0007 a 0,0014 mg/kg IM, puede repetirse en 1 a 2 h, según necesidad.

Niños: De 2 a 12 años: 0,002 a 0,003 mg/kg IV.

Farmacocinética

Luego de la administración IV, se alcanza una analgesia máxima a los minutos, durando el efecto entre 30 - 60 min. Después de la administración IM la analgesia se alcanza entre los 7 - 15 min alcanzando una duración entre 1 - 2 h. En ambos casos la duración se relaciona directamente con la dosis administrada. Los efectos depresores sobre la respiración duran más que los analgésicos. Luego de la administración epidural, la analgesia se inicia dentro de los 10 - 15 min y dura aproximadamente entre 2 - 3 h. Su alta liposolubilidad explica la rápida depuración del LCR. Su UPP es de 80 - 85%. Se metaboliza en el hígado por oxidación a norfentanil, y por hidrólisis a 4-N-anilinoiperidina y ácido propiónico. Estos metabolitos y la droga inalterada se excretan por la orina, los cual puede durar varios días. El $t_{1/2}$ es de 2 - 7 h.

Precauciones

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria; no se han realizado estudios que demuestren teratogenicidad. **(2) Lactancia:** no se han demostrado problemas. **(3) Pediatría:** los neonatos son más sensibles a depresión respiratoria, se recomienda cuidado, si esta medica-

ción es utilizada en el pre o post-operatorio.

(4) Geriatría: los adultos mayores, son más sensibles a sus efectos, especialmente depresores respiratorios; se recomienda disminuir la dosis. **(5) Insuficiencia hepática:** puede incrementarse el $t_{1/2}$ y prolongar su efecto; estudiar la posibilidad de un ajuste de dosis. **(6) Insuficiencia renal:** se excreta más lentamente prolongando su efecto. **(7) Insuficiencia respiratoria:** puede incrementar la depresión respiratoria. **(8) Hipotiroidismo:** mayor riesgo de depresión respiratoria y prolonga los efectos depresores del SNC, puede requerirse reducción de dosis. **(9) Bradicardia, insuficiencia cardíaca, hipertensión endocraneana.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fentanilo.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, náusea y vómito.

Poco frecuentes: rigidez de músculos respiratorios, tórax, abdomen, mandíbula y faringe (puede dificultar intubación y ventilación), en algunas ocasiones puede producir rigidez en extremidades, depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, espasmo de la vía biliar y urinaria, estreñimiento, visión borrosa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para depresión respiratoria durante cirugía: intubación y respiración asistida o controlada, si es persistente ventilación mecánica. En bradicardia e hipotensión: atropina y fluidos IV y vasopresores de ser necesario.

Para rigidez muscular: bloqueante neuromuscular y respiración asistida. Para manifestaciones severas se debe usar naloxona.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: pueden incrementar efectos depresores sobre SNC, aparato respiratorio y cardiovascular.

Benzodiazepinas: disminuyen los requerimientos del fentanilo para inducción anestésica, aumenta riesgo de hipotensión y depresión respiratoria.

Anestésicos peridurales o espinales: altos grados de bloqueo peridural o espinal pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y bradicardia.

Antihipertensivos: puede potenciar efecto hipotensor.

Beta bloqueadores: pueden incrementar riesgo de bradicardia.

Naloxona: antagoniza efectos del fentanilo.

Bloqueantes neuromusculares: pueden prevenir o revertir la rigidez inducida por fentanilo.

Óxido nítrico: puede incrementar efectos depresores sobre SNC, aparato respiratorio y cardiovascular.

Inhibidores de las enzimas hepáticas: pueden prolongar los efectos del fentanilo.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden inducir contracción del esfínter de Oddi (incrementando la presión del árbol biliar), interfiriendo con la gammagrafía de vías biliares y los niveles séricos de amilasas y lipasas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 25°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

En las 24 h siguientes no se deben ingerir bebidas alcohólicas ni otros depresores del SNC. Precaución con actividades que requieran estar alerta como conducción de vehículos.

MIDAZOLAM (COMO R: D
CLORHIDRATO)

Inyectable 1 mg/mL / 5mL, 5 mg/mL / 10mL

Indicaciones

(1) Inducción de anestesia general. (2) Medicación preoperatoria. (3) Hipnótico y ansiolítico. (4) Sedante e hipnótico para procedimientos dentales, endoscopías, broncoscopías, intubaciones y cirugía con anestesia regional.

Dosis

Adultos: Inducción de anestesia general: < 55 años: Inicialmente 0,2 - 0,35 mg/kg IV en 20 - 30 seg. La anestesia debe inducirse en 2 min. Si fuese necesario pueden administrarse dosis adicionales de 20% de la dosis original para completar la inducción o mantener la anestesia. Para pacientes pre-medicados reducir la dosis inicial en 0,05 mg/kg. > 55 años: Inicialmente 0,15 - 0,3 mg/kg IV en 30 seg. Sedación en procedimientos: 0,05 - 0,1 mg/kg IV. Medicación preoperatoria: 0,07 - 0,08 mg/kg (aprox. 5 mg) IM, 30 min antes de la intervención.

Niños: Inducción de anestesia general: 0,05 - 0,2 mg/kg IV. Sedación en procedimientos: 0,1 - 0,25 mg/kg IV. Medicación preoperatoria: 0,4 mg/kg IV.

Farmacocinética

Luego de la administración IM, la absorción es rápida con una biodisponibilidad mayor al 90%. El inicio de acción luego de la administración IM o IV se produce entre los 5 - 156 min y 1,5 - 5 min, respectivamente. El efecto máximo se observa entre los 20 - 60 min con una recuperación a las 2 - 6 h. Se distribuye ampliamente en el organismo, cruza la BHE y atraviesa la placenta. Su Vd varía entre 1 - 2,5 L/kg. Si el paciente tiene ICC el Vd aumenta. En obesos hay un aumento significativo del Vd. Tiene una unión a pp del 94 - 97%. Se metaboliza en el hígado por hidroxilación. Los metabolitos son biológicamente activos, de los cuales el α -hidroximidazolam es equipotente a la droga madre. Los metabolitos se excretan por la orina y solo el 0,03% como droga inalterada. Tiene $t_{1/2}$ de distribución de 15 min y el $t_{1/2}$ de eliminación es de aproximadamente 2,5 h.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al midazolam u otras benzodiazepinas. Glaucoma de ángulo estrecho.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; no hay información suficiente para asociarla a teratogenicidad. Además su uso se asocia

a depresión respiratoria neonatal. (2) **Lactancia:** la cantidad que se encuentra en la leche es muy pequeña, pero no se conocen el efecto de esto en el lactante. Sin embargo se recomienda evitar la lactancia hasta 24 h después de la última dosis. (3) **Pediatría:** los neonatos, especialmente los prematuros, son más sensibles a la depresión respiratoria, sin embargo su uso está aprobado en niños. (4) **Geriatría:** los adultos mayores son más sensibles a sus efectos, por lo que se recomienda disminuir la dosis. (5) **Insuficiencia hepática:** puede incrementarse el $t\frac{1}{2}$ y prolongar su efecto; estudiar la posibilidad de un ajuste de dosis. (6) **Insuficiencia renal:** la IRC leve y moderada no requieren ajuste, pero cuando es severa (depuración de creatinina < 10 mL/min) se debe administrar el 50% de la dosis. (7) **Insuficiencia respiratoria:** puede incrementar la depresión respiratoria. (8) **Enfermedad cardíaca, shock o hipovolemia:** mayor riesgo de hipotensión. (9) **Suspensión brusca luego de uso prolongado:** puede causar convulsiones y síndrome de abstinencia.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, disminución de la frecuencia respiratoria y el volumen tidal, hipo.

Poco frecuentes: reacciones paradójicas (agitación, movimientos involuntarios, hiperactividad, sobretodo en niños); pesadillas, síndrome de abstinencia y tolerancia con tratamientos prolongados, hipotensión, dolor en el sitio de administración y tromboflebitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para depresión respiratoria durante cirugía: intubación y respiración asistida o controlada, si es persistente ventilación mecánica. En bradicardia e hipotensión: atropina y fluidos IV y vasopresores de ser necesario. Medidas específicas: Administrar flumazenil.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: pueden incrementar efectos depresores sobre SNC, aparato respiratorio y cardiovascular.

Anestésicos peridurales o espinales: altos grados de bloqueo peridural o espinal pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y bradicardia.

Antihipertensivos: puede potenciar efecto hipotensor.

Beta bloqueadores: pueden incrementar riesgo de bradicardia.

Flumazenil: antagoniza efectos del midazolam.

Etamina: el midazolam disminuye la taquicardia e incrementa la PA producida por ketamina.

Oxido nitroso: puede incrementar efectos depresores sobre SNC, aparato respiratorio y cardiovascular.

Inhibidores de las enzimas hepáticas 3A4 (ketoconazol, macrólidos, cimetidina, ranitidina, inhibidores de proteasa o fluoxetina) pueden prolongar sus efectos.

Alimentos

Zumo de toronja: puede incrementar los efectos de midazolam cuando se administra por VO. Los demás alimentos no parecen afectar su absorción, pero siempre se recomienda administrarlo antes de los alimentos. Además la melatonina, valeriana y kava kava pueden incrementar los efectos sedantes.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Es compatible con Dextrosa 5% y Suero Fisiológico. Las diluciones formadas son estables por 24 h a T° ambiente. No se adhiere a los materiales de polietileno.

Información básica para el paciente

En las 24 h siguientes no se deben ingerir bebidas alcohólicas ni otros depresores del SNC. Precaución con actividades que requieran estar alerta como conducción de vehículos.

**MORFINA
CLORHIDRATO**

R: C

Inyectable 10 mg/mL / 1mL**Indicaciones**

(1) Adyunto a la anestesia. (2) Premedicación para procedimientos anestésicos. (3) Dolor posoperatorio.

Dosis

Adultos: Adyunto a la anestesia a) 10 mg IV lento c/4 h con un rango de dosis usual de 5 mg a 15 mg (rango de dosis habitual diaria es de 12 a 120 mg/d) b) cirugía a corazón abierto, de 0,5 a 3 mg/kg IV.

Premedicación para procedimientos anestésicos 5 mg a 15 mg IV administrado muy lentamente, (rango de dosis habitual diaria es de 12 a 120 mg/d).

Dolor posoperatorio 5 a 20 mg IM / SC c/4 h según sea necesario, 10 mg IV lenta c/4 h con un rango de dosis usual de 5 mg a 15 mg (rango de dosis habitual diaria es de 12 a 120 mg/d). Inyección epidural (sin conservantes) 5 mg por vía epidural en la región lumbar, más dosis adicionales de 1 a 2 mg a intervalos apropiados según sean necesarias, máximo 10 mg c/24 h.

Niños: Dosis usual pediátrica preoperatoria IM, 50 - 100 µg (0,05 a 0,1 mg)/kg de peso corporal, dosis máxima 10 mg por dosis, post operatorio, neonatos IV dosis inicial 50 µg/kg de peso corporal, seguido de una infusión continua de 15 µg/kg de peso corporal, y ajustar la dosis de acuerdo al requerimiento y a la respuesta individual de cada paciente.

Dolor posoperatorio 0,1 a 0,2 mg/kg SC c/4 h según sea necesario, máximo 15 mg/dosis, 0,05 a 0,1 mg/kg IV lenta, máximo 15 mg/dosis.

Farmacocinética

Distribución amplia en riñones, hígado, pulmones y bazo, pobre en músculos y cerebro. La UPP es baja. Metabolismo hepático a morfina 6-glucurónido con efecto analgésico y morfina 3-glucurónido responsable del

dolor paradójico. El t_{1/2} es 2 a 3 h. Eliminación renal 85%, 9 - 12% sin cambio, biliar 7 - 10%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** riesgo-beneficio debe ser considerado debido a que los analgésicos opiáceos cruzan la placenta, el uso regular durante el embarazo puede causar dependencia física en el feto, dando lugar a síntomas de abstinencia (convulsiones, irritabilidad, llanto excesivo, temblores, hiperreflexia, fiebre, vómitos, diarrea, estornudos y bostezos) en el neonato. (2) **Lactancia:** problemas en los seres humanos con la mayoría de los analgésicos opiáceos no se han documentado, se distribuyen en la leche materna, las concentraciones de los medicamentos que son distribuidos en la leche materna son generalmente bajos. (3) **Pediatría:** niños de hasta 2 años de edad pueden ser más susceptibles a los efectos, especialmente los efectos depresores de la respiración, de estos medicamentos. Excitación paradójica es especialmente probable en pacientes pediátricos que reciben analgésicos opiáceos. (4) **Geriatría:** pacientes adultos mayores pueden ser más susceptibles a los efectos depresores de la respiración, son más propensos a tener hipertrofia prostática u obstrucción relacionada con la edad y el deterioro de la función renal por lo que pueden verse afectados con retención urinaria, además, al metabolizar o eliminar los medicamentos más lentamente que los adultos jóvenes, las dosis más bajas suelen ser terapéuticamente eficaces para estos pacientes. (5) **Insuficiencia hepática.** (6) **Insuficiencia renal.** (7) **Los analgésicos opiáceos pueden disminuir o inhibir** el flujo salival, contribuyendo así al desarrollo de caries, enfermedad periodontal, candidiasis oral.

Contraindicaciones

Depresión respiratoria aguda, asma o ataque agudo, asma bronquial, enfermedad respiratoria aguda o crónica, hipersensibilidad al medicamento.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, constipación, mareo, aumento de la sudoración y flushing facial (liberación de histamina), náusea, vómito, pupilas dilatadas.

Poco frecuentes: depresión respiratoria, nerviosismo, confusión, mareo, cefalea, pérdida del apetito, sequedad bucal, irritación gastrointestinal, disminución del volumen urinario, espasmo uretral, reacción alérgica, hipotensión, palpitaciones, diplopía o visión borrosa.

Raras: convulsiones, alucinaciones, depresión mental, estimulación paradójica del SNC (especialmente en niños), rigidez muscular, íleo paralítico o megacolon tóxico, espasmo biliar, pesadillas, zumbidos, hipertensión arterial, urticaria, prurito, rash cutáneo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento de la depresión respiratoria u otros efectos adversos potencialmente mortales deben tener prioridad. Tratamiento específico: administración de naloxona inyectable, antagonista opiáceo, se puede repetir en 2 o 3 veces con intervalos de 1 min, según sea necesario, para la recuperación de la depresión post-operatorio de opiáceos, la dosis de naloxona debe ajustarse con precisión para evitar interferencias con el control del dolor postoperatorio o causar otros efectos adversos, hipertensión y taquicardia, a veces resulta en insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar, se han producido tras la administración de naloxona en estas circunstancias (especialmente en pacientes cardíacos). Monitoreo continuo del paciente (debido a la duración de la acción de los analgésicos opioides puede ser superior a la del antagonista) y administración de naloxona adicional según sea necesario, el tratamiento inicial puede ser seguido por una infusión IV continua de naloxona, la velocidad de infusión se ajustará en función de la respuesta del paciente. Atención de apoyo, establecer intercambio respiratorio adecuado mediante la provisión de una vía aérea permeable y la de respiración asistida

o controlada. Administración de líquidos intravenosos y/o vasopresores y el uso de otras medidas de apoyo según sea necesario.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: pueden incrementar efectos depresores sobre SNC, aparato respiratorio y cardiovascular.

Anticolinérgicos: eleva el riesgo de estreñimiento intenso, íleo paralítico y retención urinaria.

Antihipertensivos: puede potenciar el efecto hipotensor.

Beta bloqueadores: pueden incrementar riesgo de bradicardia.

Naloxona: revierte los efectos analgésicos, depresores sobre el SNC y respiratorios.

Bloqueantes neuromusculares: mayor riesgo de depresión respiratoria central.

Oxido nitroso: puede incrementar efectos depresores sobre SNC, aparato respiratorio y cardiovascular.

Warfarina: posible riesgo de mayor efecto anticoagulante.

Rifampicina, fentitoína, digoxina: riesgo de acumulación de morfina.

Zidovudina: puede disminuir su aclaramiento y aumentar su toxicidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden inducir contracción del esfínter de Oddi (incrementando la presión del árbol biliar), interfiriendo con la gammagrafía de vías biliares y los niveles séricos de amilasas y lipasas.

Información básica para el paciente

Puede causar somnolencia. Evitar las bebidas alcohólicas. Condiciones que afectan el uso, especialmente: antecedentes de sensibilidad a opiáceos, cruzan la placenta, el uso regular de las mujeres embarazadas puede causar dependencia física en el feto y el síndrome de abstinencia en el recién nacido, lactancia es distribuido en la leche materna; niños menores de 2 años de edad son más susceptibles a los efectos de los opiáceos, en especial la

depresión respiratoria, también, los niños pueden ser más propensos a experimentar la excitación del SNC paradójicas durante el tratamiento, su uso en pacientes geriátricos son más susceptibles a los efectos de los opiáceos, especialmente la depresión respiratoria, puede causar sequedad de boca, que puede conducir a la caries, enfermedad periodontal, candidiasis oral y malestar, evitar el consumo de bebidas alcohólicas u otros depresores del SNC durante el tratamiento, a no ser prescrito o aprobado por el médico, precaución si se produce mareo, somnolencia, o falsa sensación de bienestar, atención al levantarse repentinamente de una posición acostada o sentada, acostarse en caso de náuseas o vómitos, mareos o aturdimiento, posible sequedad de la boca, usar goma de mascar sin azúcar o dulces, hielo, o sustituto de la saliva para el alivio; consultar con su dentista si la boca seca continúa por más de 2 semanas, control médico antes de interrumpir la medicación tras un uso prolongado de dosis altas, reducción gradual de la dosis para evitar síntomas de abstinencia.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. Proteger de la congelación. Sulfato de morfina inyectable USP, es incompatible con barbitúricos solubles.

Advertencia complementaria

Monitorear en el paciente la función respiratoria.

PROMETAZINA
CLORHIDRATO

R: C

Inyectable 25mg/mL / 2mL

Indicaciones

Sedación (uso a corto plazo).

Dosis

Adultos: Inyección IM profunda, 25 - 50 mg.

Niños: 5 - 10 años 6,25 - 12,5 mg.

Farmacocinética

Se absorbe bien luego de la administración oral. UPP alta 65 - 90%. Biotransformación hepática. t $\frac{1}{2}$ 7 - 14 h. Comienzo de acción IM en 20 min, IV 3 - 5 min. Duración de la acción de 4 - 6 h, puede persistir hasta por 12 h, Eliminación renal, la mayoría de los antihistamínicos se excretan en forma de metabolitos en 24 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. Sin embargo, prometazina administrada dentro de 2 sem antes del parto puede inhibir la agregación plaquetaria en el recién nacido, debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. (2) **Lactancia:** existe riesgo potencial para el lactante, debe inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas. (3) **Pediatría:** algunos estudios han indicado que su uso en niños de hasta 2 años de edad puede estar asociada con el síndrome de muerte infantil repentina (SIDS) y un aumento de apnea del sueño. En los adolescentes con signos y síntomas sugerentes de síndrome de Reye, antihistamínicos derivados de las fenotiazinas, no se utilizan por los síntomas extrapiramidales que pueden ocasionar, sobre todo después de la administración parenteral en dosis altas, pueden ser confundidos con síntomas del SNC de este síndrome, lo que hace difícil el diagnóstico. (4) **Geriatría:** los pacientes adultos mayores son especialmente susceptibles a efectos secundarios anticolinérgicos: sequedad de la boca y retención urinaria (especialmente en los varones), si estos efectos secundarios se producen y persisten o son severos, el medicamento debe ser interrumpido. (5) **Insuficiencia hepática.** (6) **Insuficiencia renal.**

Contraindicaciones

Estado de coma, hipersensibilidad a las fenotiazinas, compromiso de la función respiratoria, incluyendo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño, Obstrucción

del cuello de la vejiga, hipertrofia prostática sintomática, retención urinaria o predisposición, encefalopatía, síndrome de Reye, glaucoma de ángulo cerrado o su predisposición, ictericia.

Reacciones adversas

Discrasias sanguíneas, agranulocitosis, edema angioneurótico, apnea, bradicardia, estado catatónico, crisis convulsivas, desorientación, síntomas extrapiramidales, alucinaciones, histeria, la presión creciente de la sangre, ictericia, cansancio, leucopenia, síndrome neuroléptico maligno (SNM); depresión respiratoria, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, tinnitus, protrusión de la lengua, tortícolis, urticaria, síndrome neuroléptico maligno es un complejo de síntomas potencialmente fatales, somnolencia, espesamiento del moco, los efectos sedantes son más pronunciados con prometazina, visión borrosa o cualquier cambio en la visión, confusión; aumento de la sudoración, dificultades o dolor al orinar, mareo, sequedad de boca, la nariz o la garganta; hipotensión, pérdida de apetito, reacción paradójica, fotosensibilidad, sonido o zumbido en los oídos, erupción cutánea, taquicardia, asma, dermatitis, diplopía, euforia, sensación de desmayo, excitación debilidad, fatiga, falta de coordinación, insomnio, congestión nasal, náuseas nerviosismo, sedación, somnolencia, temblores, vómitos. Nota: confusión, mareos o dificultad al orinar, somnolencia y sequedad de boca, la nariz o la garganta tienen mayor probabilidad a ocurrir en los ancianos, pesadillas, irritación inusual, nerviosismo, inquietud o irritabilidad son más frecuentes en niños y pacientes de edad avanzada.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Dado que no existe un antídoto específico para la sobredosis con antihistamínicos, el tratamiento es sintomático y de apoyo. Para disminuir la absorción: inducción del vómito (jarabe de ipecacuana recomendado), sin embargo, la precaución contra la aspiración es necesario, especialmente en los lactantes y niños, lavado

gástrico (soluciones isotónicas o 0,45% de solución de cloruro de sodio), si el paciente es incapaz de vómito en las 3 h de la ingestión, Para mejorar la eliminación administrar catárticos salinos (leche de magnesia).

El tratamiento específico, vasopresores para tratar la hipotensión, sin embargo, la adrenalina no debe utilizarse, ya que la presión arterial puede bajar aún más, agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos, difenhidramina, o barbitúricos, para controlar las reacciones extrapiramidales. Medida de precaución contra el uso de estimulantes (agentes analépticos), porque pueden causar convulsiones, atención de apoyo con oxígeno y líquidos intravenosos.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol o depresor del SNC, depresores respiratorios: su uso simultáneo puede potenciar los efectos depresores del SNC de cualquiera de estos medicamentos o antihistamínicos el uso concomitante de otros depresores: prometazina se asocia con depresión respiratoria, y a veces la muerte, en pacientes pediátricos, los depresores del SNC se debe evitar o reducir la dosis administrada en los pacientes que recibieron prometazina.

Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica: los efectos anticolinérgicos pueden potenciarse cuando estos medicamentos se usan junto con los antihistamínicos, los pacientes deben ser advertidos de informar aparición de problemas gastrointestinales rápidamente, íleo paralítico puede ocurrir con el tratamiento simultáneo.

Adrenalina, alfa-adrenérgicos: los efectos de la epinefrina pueden ser bloqueados cuando se utiliza conjuntamente con derivados de la fenotiazina, posiblemente resultando en hipotensión severa y taquicardia.

Medicamentos que causan reacciones extrapiramidales: el uso concomitante con derivados de la fenotiazina pueden aumentar la gravedad y la frecuencia de efectos extrapiramidales.

Levodopa: los efectos antiparkinsonianos de la levodopa pueden ser inhibidos cuando se utilizan conjuntamente con derivados de la fenotiazina debido al bloqueo de los receptores de dopamina en el cerebro.

Metrizamida, intratecal: el uso concomitante con derivados de la fenotiazina puede disminuir el umbral convulsivo, derivados de la fenotiazina debe interrumpirse al menos 48 h antes y no se reanuda durante al menos 24 h siguientes, la mielografía.

IMAO, furazolidona, procarbazona y selgilina: el uso concomitante de los IMAO, en general, con antihistamínicos puede prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del SNC de los antihistamínicos, el uso concomitante de los IMAO con fenotiazina o antihistamínicos derivados puede aumentar el riesgo de hipotensión y reacciones extrapiramidales, no se recomienda el uso concomitante.

Información básica para el paciente

Signos extrapiramidales, especialmente parkinsonismo, acatisia, discinesia persistente, puede ser más probable que ocurra en pacientes geriátricos, especialmente en dosis más altas o con administración parenteral. El uso prolongado de antihistamínicos puede disminuir o inhibir el flujo salival, especialmente en pacientes de mediana edad o ancianos, contribuyendo así al desarrollo de caries, enfermedad periodontal, candidiasis oral y malestar consiguiente. El movimiento muscular involuntario orofacial puede ser consecuencia de efectos extrapiramidales. Estos movimientos involuntarios pueden dar lugar a ajustes oclusales, registro de mordida, y el tratamiento para el bruxismo es menos fiable.

Evitar el uso de alcohol u otros depresores del SNC, precaución si se produce somnolencia, notificar inmediatamente al médico si aparecen síntomas de depresión respiratoria: labios, uñas o piel pálidos o azules, dificultad o problemas de respiración, irregular, rápida o lenta, poco profunda, falta de aire, dejar la medicación y notificar inmediatamente al

médico si aparecen síntomas de SNM, especialmente rigidez muscular, fiebre, dificultad o respiración rápida, convulsiones, taquicardia, aumento de la sudoración, pérdida de control de la vejiga, piel inusualmente pálida, cansancio o debilidad inusual.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. Evitar la congelación.

Advertencia complementaria

La vía de administración preferida es IM profunda, aunque la administración IV es bien tolerada, no debe administrarse en concentraciones superiores a 25 mg/mL, a una tasa superior a 25 mg / min. La administración IV rápida puede producir caída transitoria de presión arterial, no se recomienda administración intraarterial debido a posibilidad de arteriospasmos graves y gangrena, la administración SC no es recomendable, se ha observado irritación química y ha dado lugar a lesiones necróticas en raras ocasiones. Mareo, sedación, confusión, hipotensión y reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad es más probable que ocurra en los pacientes geriátricos.

ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE), ANTIGOTOSOS Y ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Son grupos de fármacos utilizados en condiciones clínicas con presencia de dolor, inflamación y/o fiebre, entre las que se incluyen la artritis reumatoide y gota aguda o crónica.

2.1 Analgésicos no opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (*ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, metamizol, naproxeno*), son fármacos diversos que, en mayor o menor grado, presentan acciones analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas, antirreumáticas y antiplaquetarias, debido a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa.

En la artritis reumatoide los AINE son eminentemente sintomáticos, pero no influyen sobre la evolución de la enfermedad; si lo hacen las sales de oro (*aurotiomalato sódico*) mediante una acción que implica al sistema inmunitario y especialmente a los monocitos, donde la molécula de oro se fija a compuestos de la membrana monocítica ricos en radicales sulfhidrilo, penetrando a la célula donde inhibe su capacidad funcional, bloqueando, como consecuencia, diversos componentes de la respuesta inmunitaria, humoral y celular, inicial y diferida: reduce la producción de anticuerpos y el número de linfocitos circulantes e inhibe varias funciones de los monocitos, como su movilidad, la producción de comple-

mento, su actividad fagocitaria, entre otros; en la gota, los AINE también actúan como antiinflamatorios.

En la gota y estados hiperuricémicos el *alopurinol* interfiere en la inhibición de la síntesis y la *colchicina* incrementa la excreción de ácido úrico que es el causante de la reacción inflamatoria en los tejidos articulares.

El *paracetamol* es analgésico y antipirético sin actividad antiinflamatoria; es mucho menos irritante a la mucosa gástrica que los antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico, por lo que es preferible su uso en situaciones febriles y dolorosas donde no predominen fenómenos inflamatorios.

El metamizol sódico sólo es recomendable para el tratamiento de la fiebre resistente a paracetamol, debido a sus efectos adversos que pueden ser fatales.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

R: D

Tableta 500 mg

Indicaciones

(1) Dolor leve a moderado. (2) Profilaxis de infarto de miocardio y ataques isquémicos transitorios. (3) Procesos inflamatorios no reumáticos. (4) Artritis reumatoidea, artritis juvenil y osteoartritis. (5) Migraña u otras cefaleas de origen vascular. (6) Fiebre (incluyendo fiebre reumática).

Dosis

Adultos: Analgésico y antipirético: VO 325 a 1000 mg c/3 a 6 h según necesidad, no exceder dosis máxima de 4 g/d.

Antirreumático (anti-inflamatorio): VO 3,6 a 5,4 g/d dividido en 4 a 6 dosis.

Profilaxis de infarto de miocardio: VO 80 a 325 mg/d.

Ataques isquémicos transitorios: VO 1 g/d (la dosis puede ser disminuida a 325 mg/d si el paciente no tolera altas dosis).

Niños: Analgésico y antipirético: VO 65 a 80 mg/kg/d dividido en 4 a 6 dosis.

Antirreumático: 80 a 100 mg/kg/d en dosis divididas.

Farmacocinética

Absorción oral rápida a nivel del TGI. Los alimentos disminuyen la velocidad pero no el grado de absorción. Distribución rápida en la mayoría de fluidos y tejidos del organismo. Se une a proteínas plasmáticas en 80 a 90% (salicilato). Es metabolizado por esterasas a salicilato (activo) a nivel de mucosa GI (durante la absorción), hígado (microsomas), plasma, hematíes y líquido sinovial. Luego el salicilato es metabolizado principalmente en el hígado. Su $t_{1/2}$ es 15 a 20 min como AAS y como salicilato 2 a 3 h (dosis bajas), 5 a 6 h (dosis mayor a 1 g) ó 10 a 12 h (dosis mayores). Excreción renal como ácido salicílico y metabolitos conjugados.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la barrera placentaria. En el tercer trimestre, el uso crónico con altas dosis prolonga y complica el trabajo de parto e incrementa el riesgo de hemorragia fetal o neonatal. Durante la fase final del embarazo aumenta el riesgo de parto con producto muerto o muerte del neonato, posiblemente debido a hemorragia o cierre prematuro del ductus arterioso fetal, y a menor peso del recién nacido. **(2) Lactancia:** no se han descrito problemas a dosis analgésicas habituales. Sin embargo, se excreta en leche materna y con el uso crónico de dosis elevadas el lactante puede ingerir cantidades

suficientes para producir efectos adversos.

(3) Pediatría: el uso de ácido acetilsalicílico puede estar asociado al desarrollo del síndrome de Reye en niños y adolescentes con enfermedades que cursan con cuadros febriles agudos, especialmente influenza (gripe) y varicela. **(4) Geriatría:** son más susceptibles a los efectos tóxicos, debido posiblemente a una disminución de la función renal. Se recomienda una reducción de la dosificación inicial del paciente, especialmente en el tratamiento prolongado, si la dosis reducida no fuera eficaz, se puede aumentar gradualmente según lo tolere el paciente. **(5) Insuficiencia renal:** puede producir retención de sodio y agua, se incrementa el tiempo de vida media, puede ser necesario ajustar la dosificación. Evitar si es severa. **(6) Insuficiencia hepática:** aumenta el riesgo de hemorragia, evitar si es severa. **(7) Gastritis erosiva o úlcera péptica:** aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal. **(8) Asma:** mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad broncoespástica. Evitar su uso. **(9) Hipoprotrombinemia o deficiencia de vitamina K:** aumenta el riesgo de hemorragia. **(10) Anemia:** puede exacerbarse por la pérdida de sangre gastrointestinal durante el tratamiento con AAS. **(11) En cirugía:** se recomienda discontinuar el fármaco una semana antes. **(12) Deficiencia de G6PDH:** puede producir anemia hemolítica.

Contraindicaciones

Antecedentes de angioedema, anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad a salicilatos u otros AINE, pólipos nasales asociados con asma inducidos o exacerbados por AAS, úlceras sangrantes, estados hemorrágicos activos, hemofilia, trombocitopenia. Niños menores de 12 años (excepto artritis juvenil) y lactancia (asociación con síndrome de Reye). Asma. Varicela. Influenza.

Reacciones adversas

Frecuentes: irritación gastrointestinal, náusea, vómito, molestias digestivas, anorexia, dispepsia, pirosis, sangrado oculto.

Poco frecuentes: anemia, anemia hemolítica (deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), trombocitopenia, prolongación del tiempo de sangría; reacción alérgica broncoespástica; dermatitis alérgica; úlcera y/o hemorragia gastrointestinal; tinnitus, vértigo, disminución de la audición; hepatitis.

Raras: estomatitis, esofagitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Incrementar la eliminación urinaria del fármaco administrando bicarbonato de sodio. Mantener balance hidroelectrolítico y ácido - base. Si fuera necesario, administrar sangre o vitamina K para tratar la hemorragia. En sobredosis severa se puede realizar transfusión sanguínea, hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemoperfusión.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol u otros AINE: incremento del riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinal.

Alcalinizantes urinarios (inhibidores de anhidrasa carbónica, citratos, bicarbonato de sodio, uso crónico o altas dosis de antiácidos): disminuye la efectividad del AAS (se incrementa la excreción de salicilatos disminuyendo las concentraciones plasmáticas). La acidosis metabólica producida por los inhibidores de anhidrasa carbónica puede dar lugar a una mayor penetración del salicilato en el cerebro y aumentar el riesgo de toxicidad en pacientes que reciben altas dosis de salicilatos.

Anticoagulantes, antiplaquetarios y agentes trombolíticos: incremento del riesgo de hemorragia.

Corticosteroides: incremento del riesgo de sangrado y ulceración gastrointestinal.

Inhibidores ECA: disminuye la efectividad de los inhibidores ECA.

Insulina e hipoglicemiantes orales: incremento del efecto antidiabético (por desplazamiento de proteínas séricas), el ajuste de dosis puede ser necesario.

Cefamandol, cefoperazona, cefotetan o ácido valproico: incremento del riesgo de sangrado (causan hipoprotrombinemia).

Fenitoína: disminución de las concentraciones séricas de fenitoína.

Fluoxetina, paroxetina, venlafaxina: se incrementa el riesgo de hemorragia.

Metotrexato: incremento del riesgo de toxicidad del metotrexato (por disminución de su depuración renal).

Vancomicina: incremento del riesgo de ototoxicidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pruebas de glucosa en orina: con el uso crónico de 2,4 g/d o más de AAS, los salicilatos pueden producir un falso positivo con el método de Benedict (sulfato de cobre) o falso negativo con el método enzimático (tiras reactivas).

Prueba de Gerhardt para ácido acetilacético en orina: interferencia con el dopaje.

Determinación de ácido úrico en suero: resultados falsamente aumentados con los métodos colorimétricos.

Tiempo de protrombina: puede estar aumentado con grandes dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en ambiente seco. Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en envases herméticos (se produce hidrólisis en ambientes húmedos).

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con (o después de) los alimentos o con un vaso lleno de agua para disminuir la irritación gastrointestinal. Control médico en niños con enfermedad febril aguda, especialmente influenza o varicela (asociación con síndrome de Reye). En uso crónico o asociación con otras medicaciones es necesaria la monitorización periódica de sangrado gastrointestinal.

Advertencia complementaria

No usar en el tercer trimestre del embarazo. Suspender su uso 7 días antes de cualquier procedimiento quirúrgico.

**DICLOFENACO
SÓDICO**

R: C

Inyectable 25 mg/mL / 3 mL**Indicaciones**

(1) Exacerbación aguda de procesos reumáticos. (2) Dolor post-quirúrgico y en aquellos pacientes con administración oral limitada. (3) Cólico uretral y vesicular.

Dosis

Adultos: 75 mg ó 1 mg/kg IM, c/12 h. Dosis máxima 150 mg/d.

Niños: No establecida.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente por vía intramuscular. Distribución en líquido sinovial. Unión a proteínas en 99,7%. Metabolismo hepático de primer paso en casi 50%. Su $t_{1/2}$ es de 1 a 2 h. Excreción renal (50%) y biliar (30 - 35%)

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria; no se han realizado estudios adecuados en gestantes que garanticen su seguridad. En el tercer trimestre, puede prolongar el trabajo de parto y producir cierre prematuro del ductus arterioso fetal. Se debería evitar el uso de diclofenaco en gestantes a menos que el potencial beneficio riesgo justifique su uso en la gestación. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna. Los estudios no han demostrado problemas, sin embargo, se debería discontinuar el uso de diclofenaco durante la lactancia. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios que demuestren su seguridad y eficacia en esta población. (4) **Geriatría:** son más sensibles a los efectos adversos gastrointestinales, algunos autores recomiendan iniciar con la mitad de la dosis usual de los adultos. (5) **Insuficiencia renal severa:** puede incrementarse el riesgo de hipercalemia y nefrotoxicidad, debe ajustarse a la dosis de acuerdo a su depuración de creatinina para evitar su acumulación. (6) **Insuficiencia hepática:** incrementa y prolonga los niveles sé-

ricos causando mayor riesgo de insuficiencia renal; monitorización y ajuste de dosis puede ser necesario. (7) **Enfermedad ulcerativa o inflamatoria del TGI:** incluyendo enfermedad de Crohn, diverticulitis, úlcera péptica o colitis ulcerativa, uso de tabaco; es esencial dar simultáneamente un régimen antiulceroso. (8) **Hemofilia u otros desórdenes hemorrágicos.** (9) **Porfiria hepática:** se debería evitar el uso de diclofenaco en esta población. (10) **Estomatitis.** (11) **Hipertensión arterial e ICC:** puede incrementar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares, infarto de miocardio y ACV. Se recomienda tener precaución en estos pacientes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al diclofenaco, reacción alérgica severa como anafilaxia, angioedema o broncoespasmo inducido por aspirina u otro AINE, discrasias sanguíneas, depresión de médula ósea.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, constipación, diarrea, indigestión, náuseas; cefalea leve a moderada, edema.

Poco frecuentes: ulceración gastrointestinal, distensión abdominal, flatulencia, angina pectoris o exacerbación, arritmias cardíacas; rash cutáneo, zumbidos, vértigo.

Raras: colitis o exacerbación, sangrado o hemorragia gastrointestinal, cambios del sabor, disminución o pérdida del apetito, vómito, irritación o sequedad bucal, estomatitis, aftas, inflamación de labios y lengua; hepatitis o ictericia tóxica; pancreatitis; anafilaxia o reacciones anafilactoides, angioedema, reacciones alérgicas broncoespásticas, edema laríngeo, dermatitis de contacto, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson; agranulocitosis, anemia, anemia aplásica o hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, sangrado nasal inexplicable; ICC o exacerbación, hipertensión arterial; meningitis aséptica, depresión mental; cistitis, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, oliguria o anuria, insuficiencia renal; diplopía, visión borrosa,

escotoma, disminución auditiva, somnolencia, debilidad inusual, fotosensibilidad, malestar general.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Aspirina u otros AINE, anticoagulantes, antiplaquetarios, trombolíticos, hipoprotrombinémicos (cefamandol, cefoperazona, cefotetan, ácido valproico), alcohol, corticoides: incrementan el riesgo de sangrado o hemorragia en el TGI y otros lugares.

Antihipertensivos y diuréticos: se antagoniza el efecto hipotensor.

Ciclosporina, compuestos de oro y otras medicaciones nefrotóxicas (aminoglucósidos, amfotericina B, cisplatino y otros): incrementan el riesgo de nefrotoxicidad.

Litio: se incrementan los niveles séricos de este antimaniaco; se recomienda monitorizar sus concentraciones durante la terapia simultánea.

Metotrexato: se han reportado hechos fatales con el uso simultáneo, incluso con dosis bajas o moderadas en tratamiento de artritis reumatoide o psoriasis; se recomienda ajustar la dosis del metotrexato (disminuye su depuración renal).

Insulina y antidiabéticos orales: pueden incrementar su efecto hipoglicémico; ajustar las dosis de estos fármacos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Incremento del tiempo de sangrado y de los niveles sanguíneos de transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, potasio, urea, creatinina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Mantener en envases bien cerrados. Proteger de la humedad.

Información básica para el paciente

No ingerir alcohol durante el tratamiento, puede incrementar el riesgo de ulceración. Los

pacientes deberían informar a su dentista que ellos están tomando este medicamento antes de cualquier trabajo dental, debido al potencial riesgo de hemorragia.

Advertencia complementaria

La terapia con diclofenaco se debe interrumpir si se produce ulceración o hemorragia gastrointestinal.

IBUPROFENO

R: D

Liq. oral 100 mg/5 mL

Tableta 200 mg, 400 mg

Indicaciones

(1) Enfermedades inflamatorias no reumáticas. (2) Alivio del dolor leve a moderado. (3) Fiebre. (4) Dismenorrea. (5) Enfermedades reumáticas (incluyendo artritis reumatoide juvenil). (6) Artritis gotosa, gota aguda y depósito de cristales de pirofosfato de calcio (analgésico y antiinflamatorio). (7) Cefalea de origen vascular.

Dosis

Adultos: Enfermedades inflamatorias (no reumatoides), analgesia, antipirexia y dismenorrea: 200 a 400 mg VO c/4 a 6 h, según necesidad.

Enfermedades reumáticas 1 200 a 3 200 mg VO, divididos c/6 a 8 h, hasta respuesta satisfactoria, luego reducir hasta la dosis de mantenimiento que controle los síntomas.

Niños (de 6 meses a 12 años): Enfermedades inflamatorias (no reumatoides), analgesia y antipirexia: 5 mg/kg ó 10 mg/kg (en fiebres altas) VO, c/4 a 6 h, según necesidad.

Enfermedades reumáticas: inicialmente 30 a 40 mg/kg VO, c/6 a 8 h. Hasta respuesta satisfactoria, luego reducir hasta la dosis de mantenimiento que controle los síntomas.

Farmacocinética

Aproximadamente el 80% de una dosis oral es absorbido en el TGI. Concentraciones pico en plasma en 1 a 2 h. Unión a proteínas plasmáticas en 90 a 99%. Se distribuye en líquido

sinovial. Su $t_{1/2}$ aproximado es de 2 a 4 h. Se metaboliza en el tejido hepático vía oxidación a metabolitos inactivos. Se excreta rápidamente en orina como metabolitos inactivos; también ocurre excreción biliar.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la barrera placentaria. En el tercer trimestre, puede prolongar el trabajo de parto y producir el cierre prematuro del ductus arterioso fetal. No se recomienda usar durante el embarazo. **(2) Lactancia:** los estudios no han demostrado la eliminación de ibuprofeno en leche materna ni la presentación de problemas en el lactante. **(3) Pediatría:** los estudios no han demostrado problemas; su uso debe limitarse a niños mayores de 6 meses, debido a que la seguridad y eficacia no han sido establecidas en menores. **(4) Geriatría:** los gerontes son más sensibles a los efectos adversos gastrointestinales; algunos autores recomiendan iniciar con la mitad de la dosis usual de adultos. **(5) Insuficiencia renal severa:** puede incrementarse el riesgo de hipercalemia y nefrotoxicidad; debe ajustarse la dosis de acuerdo a su depuración de creatinina para evitar su acumulación. **(6) Insuficiencia hepática:** incrementa y prolonga los niveles séricos causando mayor riesgo de insuficiencia renal; la monitorización y el ajuste de dosis pueden ser necesarios. **(7) Enfermedad ulcerativa o inflamatoria del tracto gastrointestinal:** incluyendo enfermedad de Crohn, diverticulitis, úlcera péptica o colitis ulcerativa, uso de tabaco; es esencial instaurar simultáneamente un régimen antiulceroso. **(8) Hemofilia u otros desórdenes hemorrágicos.** **(9) Estomatitis.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ibuprofeno, reacción alérgica severa como anafilaxia o angioedema, o broncoespasmo inducido por aspirina u otros AINE. Trombocitopenia.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, dolor y sensación de quemazón epigástrica, náusea; rash cutáneo.

Poco frecuentes: vómito, diarrea, constipación, disminución o pérdida del apetito, indigestión; cefalea leve o moderada, vértigo, zumbidos, nerviosismo o irritabilidad, retención de líquidos.

Raras: estomatitis o ulceración gingival, sequedad de la boca; gastritis, sangrado o hemorragia, perforación o ulceración gastrointestinal, pancreatitis; confusión, depresión mental, meningitis aséptica; flushing, erupciones bulosas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, anafilaxia o reacciones anafilactoides, reacciones alérgicas broncoespásticas, rinitis alérgica; poliuria, hematuria, cistitis, insuficiencia renal; ICC, hipertensión arterial, agranulocitosis, trombocitopenia; disminución de la audición, ambliopía tóxica, diplopía o visión borrosa, sequedad o irritación de los ojos, cambios de la visión, ictericia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Aspirina u otros AINE, anticoagulantes, antiplaquetarios, trombolíticos, hipoprotrombinémicos, (cefamandol, cefoperazona, cefotetan, ácido valproico), alcohol, corticoides: incrementan el riesgo de sangrado o hemorragia en el TGI y otros lugares.

Antihipertensivos y diuréticos: se antagoniza el efecto hipotensor.

Ciclosporina, compuestos de oro y otras medicaciones nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina B, cisplatino y otros): incrementan el riesgo de nefrotoxicidad.

Litio: se incrementan los niveles séricos de este antimaniaco; se recomienda monitorizar sus concentraciones durante la terapia simultánea.

Metotrexato: se han reportado muchos hechos fatales con el uso simultáneo, incluso con dosis bajas o moderadas en tratamiento de artritis reumatoide o psoriasis; se reco-

mienda ajustar la dosis del metotrexato (disminuye su depuración renal).

Insulina y antidiabéticos orales: pueden incrementar su efecto hipoglucemiante; ajustar las dosis de estos fármacos.

Alimentos

Los alimentos disminuyen la velocidad de absorción pero no la extensión de la absorción.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Incremento del tiempo de sangrado y de los niveles sanguíneos de transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, potasio, urea, y creatinina; disminución de los niveles séricos de glucosa.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C, en envases fotoprotectores, a menos que el fabricante lo especifique de otra manera. Conservar en envases bien cerrados.

Información básica para el paciente

No ingerir alcohol durante el tratamiento, pues puede incrementar el riesgo de ulceración. Administrar la medicación con o inmediatamente después de los alimentos para disminuir la irritación gastrointestinal.

Advertencia complementaria

Si hay irritación gastrointestinal, el ibuprofeno debería administrarse con los alimentos, leche, un vaso lleno de agua o reducir la dosis.

METAMIZOL SÓDICO R: D

Inyectable 500 mg/mL / 2 mL

Indicaciones

Fiebre resistente a otros tratamientos.

Dosis

Adultos: 0,5 a 1 g IM.

Niños: 10 a 12 mg/kg IM.

Farmacocinética

Absorción rápida y completa. Se liga a proteínas plasmáticas en un 96%. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos y penetra

en los espacios sinoviales. Atraviesa barrera placentaria y se excreta en leche materna. Es metabolizado en el jugo gástrico a su metabolito activo 4- metilaminoantipirina (4-MAA), el cual luego es metabolizado en tejido hepático a 4-formilaminoantipirina y otros metabolitos. Su excreción renal.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la barrera placentaria; no se han realizado estudios adecuados, sin embargo, se reporta un incremento del tumor de Wilms en niños de madres que utilizaron esta medicación; en el tercer trimestre, puede prolongar el trabajo de parto y producir cierre prematuro del ductus arterioso fetal. No se recomienda su uso durante el embarazo. **(2) Lactancia:** se excreta por leche materna, pero no se han realizado estudios adecuados que garanticen su seguridad. Se recomienda evitar su uso durante la lactancia. **(3) Pediatría:** la eficacia y seguridad en niños no han sido establecidas. **(4) Geriatría:** son más sensibles a los efectos adversos, especialmente por acumulación del 4-metilaminoantipirina (4-MAA metabolito activo del metamizol). Se recomienda monitorizar la función renal en estos pacientes si se usa en forma crónica. **(5) Insuficiencia renal:** hay acumulación del 4-MAA, siendo necesario reducir la dosis para evitar el shock. **(6) Insuficiencia hepática:** incrementa y prolonga los niveles séricos de los metabolitos activos: la monitorización y el ajuste de dosis pueden ser necesarios. **(7) Antecedentes de úlcera, sangrado o perforación gastrointestinal.** **(8) Hipertensión arterial, ICC u otras condiciones agravadas por retención de líquidos o edemas.** **(9) Porfiria.** **(10) Pacientes con deficiencia de G6PDH que presentan cambios visuales.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al metamizol. Supresión de la médula ósea u otras discrasias sanguíneas. Antecedentes de reacciones alérgicas, rinitis, urticaria o asma inducidas por aspirina u otros AINE.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, vómitos, irritación gástrica.

Poco frecuentes: somnolencia, cefalea, broncoespasmo, rash cutáneo, urticaria, diaforesis.

Raras: anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis (la incidencia varía geográficamente); hipotensión (administración intravenosa); anafilaxia o reacciones anafilactoides.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Aspirina u otros AINE, anticoagulantes, antiplaquetarios, trombolíticos, hipoprotrombinémicos (cefamandol, cefoperazona, cefotetan, ácido valproico), alcohol, corticoides: incrementan el riesgo de sangrado o hemorragia en el TGI y otros lugares.

Antihipertensivos y diuréticos: antagoniza el efecto hipotensor.

Ciclosporina, compuestos de oro y otras medicaciones nefrotóxicas (aminoglucósidos, amfotericina B, cisplatino y otros): incrementan el riesgo de nefrotoxicidad.

Litio: se incrementan los niveles séricos y toxicidad de este antimaniaco; se recomienda monitorizar sus concentraciones durante la terapia simultánea.

Metotrexato: se han reportado hechos fatales con el uso simultáneo, incluso con dosis bajas o moderadas en tratamiento de artritis reumatoide o psoriasis; se recomienda ajustar la dosis del metotrexato (disminuye su depuración renal).

Insulina y antidiabéticos orales: pueden incrementar su efecto hipoglicémico; conviene ajustar la dosis de estos fármacos.

Información básica para el paciente

Restringir su uso a periodos muy cortos y cuando otros antipiréticos más seguros no responden. No dejar al alcance de los niños.

Advertencia complementaria

El metamizol a partir de los años 1970 ha sido retirado y/o restringido en muchos países a nivel mundial (Austria, Noruega, Estados Unidos, Australia, Japón, Suecia, Armenia, Yemen, Zimbawe y otros países) debido a la presencia de agranulocitosis con el uso de éste fármaco. La FDA y OMS refieren que el metamizol es un derivado de la pirazolona con actividad analgésica, antipirética y anti-inflamatoria, cuyo uso ha sido asociado con serias y algunas veces fatales reacciones adversas como discrasias sanguíneas, incluyendo agranulocitosis. Asimismo, indican que solo debe emplearse para cuadros de fiebre severa o que comprometa la vida del paciente y que no pueda ser controlada por otros medios.

NAPROXENO
(COMO SAL SÓDICA)

R: B, D

Tableta 250 mg, 500 mg

Indicaciones

(1) Enfermedades inflamatorias no reumáticas. (2) Alivio del dolor leve a moderado. (3) Fiebre. (4) Dismenorrea. (5) Enfermedades reumáticas (incluyendo artritis reumatoide juvenil). (6) Artritis gotosa, gota aguda y depósito de cristales de pirofosfato de calcio (analgésico y antiinflamatorio). (7) Cefalea de origen vascular.

Dosis

Adultos: Enfermedades inflamatorias (no reumatoides), analgesia, antipirexia y dismenorrea: inicialmente, 500 mg VO luego 250 mg c/6 a 8 h, según necesidad.

Enfermedades reumáticas: 250 a 500 mg VO c/12 h (terapia prolongada requiere ajustar la dosis de acuerdo a la respuesta satisfactoria; en exacerbaciones agudas, se puede incrementar hasta 1,5 g/d por periodos limitados). Gota aguda: inicialmente 750 mg VO, luego 250 mg c/8 h hasta la reversión del ataque.

Niños: Enfermedades reumáticas: VO 10 mg/kg/d dividido en 2 dosis, c/12 h.

Farmacocinética

Se absorbe en el TGI. Inicio de acción analgésica en 1 hora, tiempo de efecto pico en gota de 1 a 2 días, concentraciones pico en 2 a 4 semanas (anti-inflamatorio). Elevada afinidad a proteínas plasmáticas (> 90%). Se distribuye en líquido sinovial y atraviesa la barrera placentaria. Metabolismo hepático. Su $t_{1/2}$ es aproximadamente de 13 horas. El 95% del fármaco se excreta en orina en forma inalterada.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria; no se han realizado estudios que garanticen su seguridad. En el tercer trimestre, puede prolongar el trabajo de parto y producir un cierre prematuro del ductus arterioso fetal. *Categoría de riesgo para el embarazo: B/D*, (1er y 3er trimestre, respectivamente).

(2) **Lactancia:** se excreta en leche materna (1% de concentraciones maternas); estudios no han demostrado problemas en su uso. (3)

Pediatría: estudios en mayores de 2 años con artritis juvenil han mostrado alta incidencia de rash cutáneo e incremento del tiempo de sangría comparado con adultos; en menores de 2 años, no se han realizado estudios. (4)

Geriatría: son más sensibles a los efectos adversos gastrointestinales, la fracción libre en el plasma puede incrementarse significativamente; algunos autores recomiendan iniciar con la mitad de la dosis usual de adultos. (5)

Insuficiencia renal severa: puede incrementarse el riesgo de hipercalemia y nefrotoxicidad, debe ajustarse la dosis de acuerdo a su depuración de creatinina para evitar su acumulación. (6)

Insuficiencia hepática: incrementa y prolonga los niveles séricos, causando mayor riesgo de insuficiencia renal; monitorización y ajuste de dosis puede ser necesario. (7) **Enfermedad ulcerativa o inflamatoria del TGI:** incluyendo enfermedad de Crohn, diverticulitis, úlcera péptica o colitis ulcerativa, uso de tabaco; es esencial instaurar simultáneamente régimen antiulceroso. (8)

Hemofilia u otros desórdenes hemorrágicos. (9) **Estomatitis.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al naproxeno, reacción alérgica severa como anafilaxia o angioedema, o broncoespasmo inducido por aspirina u otros AINE.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, dolor y sensación de quemazón epigástrica, constipación, náusea; vértigo, zumbidos, somnolencia, cefalea leve a moderada; rash cutáneo; edema; dificultad respiratoria.

Poco frecuentes: indigestión, diarrea, estomatitis, aftas, sed continua; equimosis; diplopía; visión borrosa; disminución auditiva; incremento de sudoración.

Raras: vómito, colitis o exacerbación, hemorragia, perforación o ulceración gastrointestinal; confusión, depresión mental; dermatitis exfoliativa, anafilaxia o reacciones anafilactoides, fiebre con o sin escalofríos; hematuria, cistitis, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis tubular, insuficiencia renal; ICC o exacerbación, sangrado vaginal inexplicable; agranulocitosis, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia; hepatitis o ictericia tóxica, síndrome de Loeffler, calambres o dolores musculares, debilidad inusual, fotosensibilidad y malestar general.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Aspirina u otros AINE, anticoagulantes, antiplaquetarios, trombolíticos, hipoprotrombinémicos (cefamandol, cefoperazona, cefotetan, ácido valproico), alcohol, corticoides: incrementan el riesgo de sangrado o hemorragia en el TGI y otros lugares.

Antihipertensivos y diuréticos: antagoniza el efecto hipotensor.

Ciclosporina, compuestos de oro y otras medicaciones nefrotóxicas (aminoglucósidos, amfotericina B, cisplatino y otros): incrementan el riesgo de nefrotoxicidad.

Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, venlafaxina: se incrementa el riesgo de hemorragia.

Litio: se incrementan los niveles séricos de este antimaniaco; se recomienda monitorizar sus concentraciones durante la terapia simultánea.

Metotrexato: se han reportado hechos fatales con el uso simultáneo, incluso con dosis bajas o moderadas en el tratamiento de artritis reumatoide o psoriasis; se recomienda ajustar la dosis del metotrexato (disminuye su depuración renal)

Insulina y antidiabéticos orales: pueden incrementar su efecto hipoglicemiante; conviene ajustar las dosis de estos fármacos.

Alimentos

Disminuyen la velocidad pero no la extensión de la absorción del naproxeno.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Incremento del tiempo de sangrado y de los niveles sanguíneos de transaminasas, fosfatasas alcalina, LDH, potasio, urea, creatinina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 y 30°C. Conservar en envases bien cerrados.

Información básica para el paciente

No ingerir alcohol durante el tratamiento, pues puede incrementarse el riesgo de ulceración, administrar la medicación con o inmediatamente de los alimentos, o con un vaso lleno de agua para disminuir la irritación gastrointestinal.

Advertencia complementaria

Puede causar vértigo, visión borrosa y confusión. Usar con precaución cuando se ejecutan tareas que requieren del estado de alerta.

PARACETAMOL

R: D

Liq. oral 100 mg/mL (gotas)

Liq. oral 120 mg/5 mL

Supositorio 100 - 300 mg

Tableta 500 mg

Indicaciones

(1) Dolor leve a moderado. (2) Fiebre.

Dosis

Adultos: Analgesia y fiebre 0,5 a 1 g VO c/4 a 6 h; máximo 4 g/d.

Niños: 10 a 15 mg/kg VO c/4 a 6 h, según necesidad.

Farmacocinética

Absorción rápida y casi completa luego de la administración VO. Se distribuye rápida y uniformemente en la mayoría de tejidos del organismo. Unión a proteínas plasmáticas en 25%. Se excreta en leche materna y cruza la barrera placentaria. Metabolismo hepático. Su $t_{1/2}$ es de 1 a 4 h; tiempo hasta el efecto máximo de 1 a 3 h. Excreción urinaria, principalmente como glucurónido de acetaminofen.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; los estudios realizados no han demostrado problemas. El uso de paracetamol es seguro en el embarazo, no afecta el cierre del ductus arterioso. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, los estudios no han demostrado problemas en este grupo etario. (3) **Pediatría y geriatría:** los estudios realizados no demuestran problemas en estos grupos etareos. (4) **Insuficiencia renal:** puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad (5) **Insuficiencia hepática:** puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad y nefrotoxicidad (6) **Alcoholismo activo, hepatitis viral:** incrementan el riesgo de hepatotoxicidad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al paracetamol.

Reacciones adversas

Con sobredosis puede producirse daño hepático y renal.

Raras: náuseas, vómitos; hepatitis; cólico renal (con dosis altas o uso prolongado en pacientes con insuficiencia renal severa), insuficiencia renal (disminución súbita del volumen

urinario); agranulocitosis, trombocitopenia, anemia, dermatitis alérgica, piuria estéril.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Tratamiento específico: administrar el antídoto acetilcisteína en solución al 5% con jugo u otro líquido (efectivo de 8 a 16 h post-ingestión; a mayor tiempo transcurrido, la eficacia se reduce); dosis inicial, 140 mg/kg vo; dosis de mantenimiento, 70 mg/kg vo c/4 h, hasta dosis total de 1 330 mg/kg Se recomienda determinar niveles sanguíneos del paracetamol, transaminasas, bilirrubina, y tiempo de protrombina.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol (abuso crónico), inductores del metabolismo hepático (barbitúricos, carbamazepina, rifampicina, isoniazida, ritonavir y otros), fármacos hepatotóxicos (IECA, AINE, eritromicina, estrógenos y otros): incrementan el riesgo de hepatotoxicidad.

Anticoagulantes orales: el uso concomitante de paracetamol (4 g al día al menos durante 4 días) podría producir ligeras variaciones en los valores INR (International Normalized Ratio) con incremento del riesgo de hemorragia. Se sugiere incrementar los controles de estos valores INR durante y después del tratamiento combinado.

Metoclopramida y domperidona: pueden aumentar el efecto del paracetamol por incremento de su absorción.

Zidovudina: la administración conjunta con paracetamol podría resultar en neutropenia o hepatotoxicidad.

Alimentos

La velocidad de la absorción disminuye con la presencia de alimentos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Los niveles séricos de transaminasas, bilirrubina, deshidrogenasa láctica y tiempo de protrombina pueden incrementarse indicando hepatotoxicidad.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en envases bien cerrados.

Información básica para el paciente

No ingerir alcohol durante el tratamiento, pues puede incrementarse el riesgo de ulceración, administrar la medicación con o inmediatamente de los alimentos, o con un vaso lleno de agua para disminuir la irritación gastrointestinal.

Advertencia complementaria

El paracetamol puede dañar el hígado a dosis altas o en tratamientos prolongados. Los signos y síntomas de sobredosis puede incluir molestias gastrointestinales (diarrea, pérdida de apetito, náuseas o vómitos, cólico estomacal); aumento de la sudoración; hepatotoxicidad (dolor o hinchazón en el área abdominal superior). Los pacientes en tratamiento con barbitúricos o los alcohólicos crónicos, pueden ser más susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de paracetamol.

2.2 Analgésicos opiáceos

Constituyen un grupo que se caracteriza por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides (μ , κ , δ) y como consecuencia inducen analgesia de elevada intensidad, producida sobre el SNC, por ello es de gran utilidad para aliviar dolores moderados a severos particularmente de origen visceral (como en el cáncer); su administración repetida ocasiona dependencia y tolerancia. Durante su administración se debe evitar el consumo de alcohol u otros depresores del SNC, en especial en el tratamiento a pacientes con depresión respiratoria. Algunos de los problemas relacionados al medicamento pueden ser depresión, náuseas y vómitos, ansiedad, alucinaciones y pesadillas, miosis. El tratamiento recomendado para la sobredosis es administrar Naloxona (duración 1 - 2 horas) IV o Naltrexona (duración 24 - 48 horas) VO. Es

necesario conocer que durante el tratamiento se puede desarrollar tolerancia a los efectos de los opiodes, además puede existir tolerancia cruzada con diferentes agonistas opiodes. La dependencia física se aprecia en el retiro abrupto del fármaco como síndrome de abstinencia que comprende rinorrea, lagrimeo, escalofríos, dolores musculares, diarreas y ansiedad. La dependencia psicológica también se da por abuso de fármacos de este grupo. La Metadona es utilizada en el tratamiento severo del dolor especialmente en enfermedades terminales. Las soluciones orales de Metadona también se utilizan para el tratamiento de detoxificación por estupefacientes.

CODEINA FOSFATO R: C

Liq. oral 10 - 15 mg/5mL

Tableta 30 mg, 60 mg

Inyectable 30 mg/mL / 2 mL

Indicaciones

(1) Dolor moderado a severo. (2) Dolor de enfermedades terminales. (3) Tos peligrosa, (hemoptoica, convulsiva, posoperatoria).

Dosis

Adultos: Analgésico, dolor leve a moderado: VO 15 a 60 mg (usual 30 mg) c/4 h.

IM/ IV/ SC 15 a 60 mg c/4 a 6 h, ajustar según necesidad clínica.

Antitusivo: VO 10 a 20 mg c/4 a 6 h, según necesidad

Dosis máxima adultos: 240 mg/d.

Niños: Analgésico, dolor leve a moderado: IM/ SC 0,5 mg c/4 a 6 h, ajustar según necesidad clínica.

Antitusivo:

2 a 5 años: 1 mg/kg/d.

2 años ó 12 kg: 12 mg/d.

3 años ó 14 kg: 14 mg/d.

4 años ó 16 kg: 16 mg/d.

5 años: 18 mg/d.

6 a 12 años: 5 a 10 mg c/4 a 6 h. ó 20 a 60 mg/d.

Dosis máxima niños: 60 mg/d.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 43% a 57%. Buena absorción en el TGI. Distribución, cruza la placenta, se excreta en leche materna, unión a proteínas plasmáticas 7%. Su metabolismo es hepático derivándose a morfina, Norcodeína y otros metabolitos. Excreción renal, 10% como morfina inalterada o conjugada.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, el uso regular en la madre puede producir dependencia física en el feto; no se ha demostrado teratogenicidad. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, sin embargo no se han demostrado problemas. (3) **Pediatría:** los menores de dos años son más susceptibles a los efectos depresores respiratorios, puede producir excitación paradójica. (4) **Geriatría:** son más susceptibles a los efectos adversos, especialmente los depresores respiratorios y la retención urinaria; debido a la disminución de su depuración renal se recomienda ajustar la dosificación, se recomienda ajustar la dosificación. (5) **Insuficiencia renal:** incrementa el riesgo a los efectos depresores respiratorios y la retención urinaria. (6) **Insuficiencia hepática:** no hay estudios que demuestren necesidad de ajustar la dosificación. (7) **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo crisis asmática:** riesgo de exacerbaciones.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a codeína, insuficiencia respiratoria aguda y diarrea toxigénica, sea tipo colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos o intoxicación alimentaria (menor capacidad de eliminar toxinas)

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, constipación.

Poco frecuentes: depresión respiratoria, estimulación paradójica del SNC, nerviosismo confusión, mareo cefalea, pérdida del apetito, náusea, sequedad bucal, flushing (liberación de histamina), disminución del volumen urinario, espasmo uretral, reacción alérgica, hipotensión.

Raras: convulsiones, alucinaciones, depresión mental, rigidez muscular, íleo parálítico o megacolon tóxico, espasmo biliar, irritación gastrointestinal, pesadillas, zumbidos, palpitaciones, hipertensión arterial.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Tratamiento sintomático y de soporte, inducir la emesis o realizar lavado gástrico; no se recomienda inducir al vómito por riesgo de aspiración si se presenta depresión del SNC y convulsiones. Administra Naloxona, iniciar con 0,4 a 2 mg en dosis única IV, repetir o infundir según necesidad. Establecer fluidoterapia y monitorizar estrictamente al paciente.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: pueden producir hipotensión; efectos depresores aditivos sobre el SNC y respiratorio; es recomendable reducir la dosis de uno o ambos fármacos.

Anticolinérgico: incrementan el riesgo de severa constipación pudiendo ocasionar íleo parálítico y/o retención urinaria.

Antidiarreicos: aumentan el riesgo de severa constipación y depresión del SNC.

Metoclopramida: antagonizan los efectos sobre la motilidad gastrointestinal.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina: mayor riesgo de efectos severos.

Bloqueadores neuromusculares: pueden incrementar los efectos depresores respiratorios, pudiendo ocasionar parálisis o apnea.

Diuréticos y otros antihipertensivos: pueden potenciar el efecto hipotensor.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede alterar los resultados de amilasa, lipasa, AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina, bilirrubina, presión del líquido cefalorraquídeo, estudios de vacío gástrico o visualización hepatobiliar.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 y 30°C.

Mantener en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Conservar el envase bien cerrado.

Información básica para el paciente

Administrar IM profundo y EV con cautela. Verificar la presentación para que la vía de administración sea la correcta. Después de su uso prolongado, se debe discontinuar la medicación gradualmente para evitar el síndrome de abstinencia. Esta medicación puede producir somnolencia y dificultar la percepción, por lo que se debe tener prudencia cuando realice actividades que requieran de buenos reflejos o lucidez, como por ejemplo conducir automóviles.

Advertencia complementaria

En enfermedades como el asma, bronquitis crónica, bronquiectasias o fibrosis quística, no debiera suprimirse la tos a nivel central, en esos casos se recomienda el uso de broncodilatadores y antiinflamatorios. La administración prolongada y continua puede crear hábito, evitar la ingesta de bebidas alcohólicas. Por el riesgo de severos efectos adversos en la interacción con IMAO, se debe realizar una prueba con 25% de la dosis usual de IMAO para detectar interacciones.

Información adicional para el paciente

Si el dolor no desaparece, si empeora o si experimenta un dolor nuevo o de tipo diferente, consulte a su médico o a su profesional de la salud. Usted puede desarrollar tolerancia al medicamento. La tolerancia significa que necesitará una dosis más alta para aliviar el dolor. La tolerancia es normal y esperada cuando esté tomando este medicamento por un largo período de tiempo. No suspenda el uso de su medicamento repentinamente debido a que puede desarrollar una reacción severa. Su cuerpo se acostumbra a este medicamento. Esto no significa que sea adicto. La adicción es un comportamiento que hace referencia a la obtención y utilización de un medicamento con fines que no son médicos. Si tiene dolor, existe una razón médica para que usted tome un analgésico. Su médico le indicará la cantidad

de medicamento que necesitará tomar. Si su médico desea que pare el tratamiento, la dosis será reducida gradualmente para evitar efectos secundarios. Puede experimentar somnolencia o mareos al comenzar con el medicamento o al cambiar de dosis. No conduzca ni utilice maquinaria ni haga nada que sea peligroso hasta que sepa cómo le afecta este medicamento. Siéntese y póngase de pie lentamente. El tomar aspirina en exceso puede ser muy peligroso. No tome aspirina u otros medicamentos que contienen aspirina con este medicamento. Muchos medicamentos de venta libre contienen aspirina. Lea siempre las etiquetas cuidadosamente. Este medicamento causará estreñimiento. Trate de evacuar los intestinos al menos cada 2 ó 3 días. Si no evacua los intestinos durante 3 días, comuníquese con su médico o con su profesional de la salud.

MORFINA

R: C

Inyectable 10 mg/mL / 1 mL, 20 mg/mL / 1 mL (MORFINA Clorhidrato)

Tableta 10 mg, 30 mg (MORFINA Sulfato)

Liq. oral 10 mg/5 mL (MORFINA Sulfato)

Indicaciones

(1) Dolor severo. (2) Infarto agudo de miocardio (fármaco de elección para el dolor por IMA). (3) Edema pulmonar agudo secundario e insuficiencia ventricular izquierda (coadyuvante del tratamiento).

Dosis

Adultos: Dolor por infarto agudo de miocardio: IV 4 a 10 mg, alternativamente 5 a 20 mg IM (paciente de 70 kg). Medicación preoperatorio: IM/IV 8 a 10 mg.

Analgésico: VO 10 a 30 mg c/4 h pudiendo incrementarse hasta 75 mg según necesidad y tolerancia. Alternativamente 4 a 15 mg IM/IV lento. Con la formulación de liberación prolongada iniciar con 30 mg VO c/12 h y ajustar según necesidad y tolerancia.

VO 10 a 30 mg ó 5 a 10 mg IM o SC de 4 a 10 mg diluido en 4 a 5 mL de agua estéril para inyec-

ción IV lenta; repetir c/4 h, según necesidad.

Niños: Analgésico: IM/SC 100 a 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ó IV 50 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en forma lenta; repetir c/4, según necesidad.

Farmacocinética

El sulfato de morfina se administra VO, parenteral, intratecal, epidural y rectal. Cuando se administra VO tiene entre el 16% y el 33% de la potencia que se observa cuando se administra por vía intravenosa. Esta pérdida de actividad se debe a que la morfina experimenta una metabolización hepática de primer paso significativa después de su administración oral. Se absorbe muy bien por el intestino y, por vía rectal, su absorción es incluso más rápida. Los alimentos aumentan la absorción de la morfina. Después de la administración oral, los efectos analgésicos máximos se alcanzan a los 60 minutos; después de la administración rectal a los 20 - 40 minutos; después de la administración subcutánea o intramuscular a los 50 - 90 minutos y después de su administración intravenosa a los 20 minutos. La morfina intraespinal produce un alto grado de analgesia en dosis mucho menores que las de otros analgésicos, siendo además su aclaramiento más lento. Así, una dosis intratecal de 0,2 a 1 mg ocasiona una analgesia sostenida de hasta 24 horas. La administración epidural de morfina proporciona una analgesia que comienza a los 15 - 30 minutos y dura entre 4 y 24 horas. Aunque la morfina epidural es rápidamente absorbida, pasando a la circulación sistémica, la analgesia se prolonga incluso cuando ya no existen niveles detectables del fármaco en el plasma. Cuando se utiliza la administración intratecal, las dosis deben ser mucho más bajas: son suficientes dosis equivalentes al 10% de las epidurales para conseguir los mismos efectos analgésicos. La morfina se metaboliza fundamentalmente en el hígado mediante las enzimas del citocromo P450 2D6, pero también se metaboliza parcialmente en el cerebro y los riñones. Los principales metabolitos son el 3-glucurónido, el 6-glucurónido y el 3,6-glucurónido. La

morfina se elimina en forma de los conjugados anteriores por vía urinaria y biliar. El 90% de la dosis administrada se elimina en la orina de 24 horas, mientras que el 7 - 10% se elimina en las heces. En los pacientes con disfunción renal, puede producirse una acumulación de los metabolitos con el correspondiente aumento de los efectos tóxicos

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, el uso regular materno puede producir dependencia física en el feto; estudios no han demostrado teratogenicidad. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, los estudios realizados no han demostrado problemas. (3) **Pediatría:** los menores de 2 años son más susceptibles a los efectos depresores respiratorios; puede producir excitación paradójica. (4) **Geriatría:** son más susceptibles a los efectos adversos, especialmente depresores respiratorios y retención urinaria; debido a la disminución de su depuración renal se recomienda ajustar la dosificación. (5) **Insuficiencia renal:** incrementa el riesgo a los efectos depresores respiratorios y retención urinaria, se recomienda ajustar la dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** se prolonga la acción de la morfina; algunos estudios recomiendan prolongar el intervalo de dosificación de 1,5 a 2 veces la normal. (7) **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo crisis asmática:** riesgo de exacerbaciones. (8) **Enfermedad inflamatoria severa:** puede incrementar el riesgo, especialmente con dosis múltiple; puede oscurecerse el diagnóstico en casos de abdomen agudo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la morfina, insuficiencia respiratoria aguda y diarrea aguda toxigénica, sea tipo colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos o intoxicación alimentaria (menor capacidad de eliminación de toxinas), estado epiléptico, hipertensión endocraneana, tratamiento simultáneo con IMAO o hasta 14 días después de su suspensión.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, constipación, mareo, aumento de la sudoración y flushing facial (liberación de histamina), náusea, vómito.

Poco frecuentes: depresión respiratoria, nerviosismo, confusión, mareo, cefalea, pérdida del apetito, sequedad bucal, irritación gastrointestinal, disminución del volumen urinario, espasmo uretral, reacción alérgica, hipotensión palpitations, diplopía o visión borrosa.

Raras: convulsiones, alucinaciones, depresión mental, estimulación paradójica del SNC (especialmente en niños), rigidez muscular, íleo paralítico o megacolon tóxico, espasmo biliar, pesadillas, zumbidos, hipertensión arterial, urticaria, prurito, rash cutáneo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Tratamiento sintomático y de soporte, inducir la emesis o realizar lavado gástrico. Mantener una vía aérea adecuada con respiración controlada o asistida; administrar Naloxona 0,4 a 2 mg en dosis única IV o seguir con infusión IV continua según sea el caso. En pacientes que hayan desarrollado dependencia físicas, la Naloxona deberá emplearse con cautela por el riesgo de precipitar un síndrome de abstinencia agudo. Administrar fluidoterapia, vasopresores y monitorizar en forma estricta al paciente.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: pueden producir hipotensión. Efectos depresores aditivos sobre el SNC y respiratorio; es recomendable reducir la dosis de uno o ambos fármacos.

Medicación con acción anticolinérgica: incrementa el riesgo de severa constipación, pudiendo ocasionar íleo paralítico y/o retención urinaria.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina, antidepresivos tricíclicos: contraindicado, puede producir efectos severos graves, excitación inmediata, diaforesis, rigidez, hipertensión, hipotensión,

hiperpirexia, colapso cardiovascular, depresión respiratoria grave, coma, convulsiones. Se recomienda reducir la dosis a $\frac{1}{4}$ de la usual.

Metoclopramida: se antagonizan los efectos sobre la motilidad gastrointestinal.

Bloqueadores neuromusculares: pueden incrementar los efectos depresores respiratorios, pudiendo ocasionar parálisis o apnea.

Zidovudina: disminuye el metabolismo de zidovudina.

Warfarina: posible riesgo de mayor efecto anticoagulante.

Rifampicina, fenitoína, digoxina: riesgo de acumulación de morfina.

Anfetaminas: pueden potenciar el efecto analgésico y tóxico de la morfina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede alterar los resultados de amilasa, lipasa, AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina, bilirrubina, presión del líquido cefalorraquídeo, estudios de vacío gástrico o visualización hepato-biliar con disofenina marcada con tecnecio.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en ambiente seco protegido de la luz solar.

Información básica para el paciente

Debe ser administrada sólo por personal capacitado. La inyección inadvertida muy cerca de un tronco nervioso puede provocar parálisis motora-sensorial. Verificar la presentación para que la vía de administración sea la correcta. La administración IV rápida aumenta el riesgo de depresión respiratoria.

Advertencia complementaria

Este fármaco solo debe emplearse como analgésico en dolor por IMA o crónico severo y el cual, además, no remita con otros fármacos menos tóxicos. Este fármaco deberá ser utilizado sólo por profesionales experimentados y en ambientes que posean equipos así como fármacos para procedimientos de reanimación. Evaluar la relación riesgo beneficio en las siguientes condiciones: crisis asmáticas o enfermedad respiratoria, arritmias cardíacas

o convulsiones, la inestabilidad emocional o ideas suicidas, colestiasis, cirugía gastrointestinal o sospecha de cuadros quirúrgicos abdominales, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, enfermedad intestinal inflamatoria severa, estenosis uretral, hipertrofia u obstrucción prostática, insuficiencia renal. Puede crear hábito, evitar la ingesta de bebidas alcohólicas. Puede producir dependencia física y síntomas de abstinencia. En pacientes que desarrollaron dependencia física, la suspensión de la dosis debe ser gradual. La suspensión brusca puede desencadenar síndrome de abstinencia agudo el cual se resuelve en 5 a 14 días. Puede presentarse síndrome de abstinencia crónico que dura de 2 a 6 meses. Si se presenta somnolencia no se deberá conducir vehículos ni operar maquinaria pesada.

OXICODONA CLORHIDRATO

R: B, D

Tableta 5mg

Indicaciones

Tratamiento del dolor moderado a severo cuando la administración continua de un analgésico es necesario por un extenso periodo de tiempo. Se deberá individualizar el tratamiento en cada paciente en el marco de un adecuado plan de manejo del dolor, iniciando la terapia con oxycodona después del uso de analgésicos no opioides, como antiinflamatorios no esteroideos y acetaminofen. Está indicado sólo para uso post operatorio en casos en que el paciente ha recibido la droga antes de la operación o si el dolor post operatorio se espera que sea moderado a severo y persista por un extenso período de tiempo. No debe ser utilizado como un analgésico condicional al dolor.

Dosis

Individualizada según severidad del dolor y características del paciente. Adulto menor a 20 años, inicial: forma retardada, 10 mg c/12 h; formas de liberación inmediata, 5 mg c/4 - 6 h; monitorear con incrementos del 25 - 50%.

En pacientes que tomaban previamente morfina oral: 10 mg de oxycodona equivalen a 20 mg de morfina oral.

Farmacocinética

Oxycodona posee una elevada biodisponibilidad de hasta el 87% tras administración oral. Semivida de eliminación de aproximadamente 3 horas. Se metaboliza principalmente a noroxycodona y oximorfona. La oximorfona posee cierta actividad analgésica pero está presente en el plasma a bajas concentraciones y no se considera que contribuya al efecto farmacológico de la oxycodona. La ingestión de un alimento de alto contenido graso no altera la concentración pico de oxycodona o el grado de absorción de oxycodona.

Precauciones

(1) Embarazo: oxycodona tiene asignada la categoría B de la FDA, excepto si se utiliza en períodos prolongados o a altas dosis en embarazo a término, en cuyo caso tiene asignada la categoría D. Debe considerarse la evaluación riesgo/beneficio dado que los opioides cruzan la placenta. Su uso regular durante la gestación puede producir dependencia física en el feto, se presentan síntomas de abstinencia (convulsiones, irritabilidad, llanto exagerado, temores, reflejos hiperactivos, fiebre vómitos, diarrea, estornudos y bostezos) en el neonato. No han sido documentado efectos teratogénicos con oxycodona; ni estudios clínicos controlados. **(2) Lactancia:** no se ha documentado problemas en humanos con la mayoría de los analgésicos opioides. Falta información concerniente a la distribución de otros analgésicos opioides en la leche materna; sus concentraciones en la leche materna son bajas. **(3) Pediatría:** niños menores de 2 años pueden ser más susceptibles a estos medicamentos, especialmente a la depresión respiratoria. Puede ocurrir excitación paradójica. **(4) Geriatría:** los pacientes geriátricos pueden ser más susceptibles a los efectos de los analgésicos opioides, especialmente depresión respiratoria. Pacientes con hipertrofia de próstata, u obstrucción urinaria o insufi-

ciencia renal relacionada con la edad, son lo probablemente sean más afectados por retención urinaria relacionada al opioide. Pueden ser más lentos en metabolizar y eliminar esta medicación que los adultos jóvenes; por lo que se recomienda disminuir la dosis o ampliar el intervalo de dosificación. **(5) Dental:** los analgésicos opioides pueden disminuir o inhibir el flujo salival. Esta situación contribuye al desarrollo de enfermedades periodontales, candidiasis oral y malestar.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a opioides, depresión respiratoria, lesiones en la cabeza, íleo paralítico, abdomen agudo, vaciamiento gástrico retardado, enfermedad obstructiva severa de vías respiratorias, asma severa, hipercapnia, enfermedad hepática aguda, administración con IMAO.

Reacciones adversas

Frecuentes: incluyen confusión mental, mareos, sedación, náuseas y vómitos. Estos efectos parecen ser más notorios en pacientes ambulatorios que en pacientes no ambulatorios; alguna de estas reacciones adversas puede aliviarse si el paciente se mantiene en reposo. Otras reacciones adversas pueden incluir euforia, disforia, constipación, rash cutáneo y prurito.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La atención primaria deberá estar tendiente a restablecer el intercambio respiratorio adecuado, a través de la provisión de una vía aérea y de la institución de ventilación controlada o asistida. El antagonista narcótico naloxona es el antídoto específico contra la depresión respiratoria que puede producirse por sobredosis o sensibilidad inusual a los opioides, incluyendo oxycodona. Por lo tanto, deberá administrarse una dosis apropiada de clorhidrato de naloxona (dosis inicial usual para adultos: 0,4 mg), preferiblemente por vía intravenosa, y simultáneamente con los trabajos de resucitación y soporte respiratorio. Debido a que la duración

de la acción de oxycodona puede exceder la del antagonista (naloxona), el paciente deberá estar bajo supervisión permanente y administrarse dosis repetidas del antagonista para mantener la respiración adecuada. No deberá administrarse un antagonista en ausencia de depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente significativas.

Oxígeno, fluidos intravenosos, vasopresores y otras medidas de soporte deberán emplearse si es necesario. El vaciado gástrico puede ser útil para remover la droga no absorbida.

Interacciones

Medicamentos

Depresores del sistema nervioso central: se incrementa el riesgo de depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria y efectos de hipotensión si se asocia con estos fármacos; puede incrementarse el riesgo de habituación.

Fenotiazinas: incrementan o disminuyen el efecto de oxycodona usados en la anestesia, se recomienda precaución y la reducción de uno o ambos medicamentos.

Anticolinérgicos, antidepresivos inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos H1, benzotropina, biperideno, buclizina, carbamazepina, clozapina, ciclizina, ciclobenzapina, digoxina, disopiramida, dronabinol, etopropazina, loxapina, maprotilina, meclizina, molindona, orfenadrina, oxibutinina, fenotiazinas, pimozida, procainamida, prociclidina, quinidina, tioxantenes, trihexifenidil: pueden incrementar el riesgo de constipación, puede llegar a producir íleo parálítico y retención urinaria.

Antidiarreicos y antiperistálticos: usados concomitantemente con analgésicos oxycodona puede incrementar el riesgo de constipación severa.

Antihipertensivos: pueden incrementar el riesgo de hipotensión ortostática, estos pacientes tiene que ser controlados en forma continua.

Hidroxyzina: incremento de la analgesia así como incremento del efecto depresor del SNC y efectos hipotensivos.

Metoclopramida: sus efectos sobre la movilidad gastrointestinal pueden ser antagonizados por oxycodona.

Los bloqueantes neuromusculares: pueden incrementar la depresión respiratoria.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura ambiente controlada 15 a 30°C. Proteger de la humedad. Dispensar en envase firmemente tapado resistente a la luz con tapa a prueba de niños.

Información básica para el paciente

La administración de productos que contengan oxycodona u otros narcóticos puede entorpecer el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Advertencia complementaria

Oxycodona es considerada una sustancia controlada y la posibilidad de causar dependencia o adicción es comparable a la morfina. Dependencia psicológica, dependencia física y tolerancia puede desarrollarse con su uso prolongado.

TRAMADOL
CLORHIDRATO

R: C

Liq. oral Gotas 100 mg/mL
Inyectable 50 mg/mL / 1 mL
Tableta 50 mg

Indicaciones

Tratamiento del dolor moderado a severo, tanto agudo como crónico, así como procedimientos diagnósticos o terapéuticos dolorosos.

Dosis

La dosificación debe adaptarse a la intensidad del dolor y sensibilidad individual del paciente. En mayores de 14 años, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Oral: la dosis inicial es de una cápsula de 50 mg. Si la analgesia requerida es inadecuada después de 30 - 60 min de la administración, se puede dar una segunda dosis, la dosis máxima al día es de hasta 400 mg.

Inyectable IM: 100 - 200 mg como dosis inicial y hasta un máximo de 400 mg/d.

Inyectable IV: 100 mg como dosis inicial aplicada lentamente o diluida en solución para infusión y hasta un máximo de 400 mg/d. En caso de dolor agudo en pacientes con disfunción renal o hepática raramente es necesario ajustar la dosis, ya que en estos casos la administración es única e infrecuente.

En dolor crónico debe ser tomado en consideración ya que la duración del efecto es prolongado y puede deberse a la acumulación debido a disfunción renal o hepática. Por tanto, los intervalos de dosificación deberán extenderse por el retraso en la eliminación y de acuerdo con los requerimientos del paciente.

Farmacocinética

Después de su administración oral, más de 90% es absorbido. Tiene alta afinidad al tejido ($V_d = 203 \pm 40$ L). La unión a proteínas es de alrededor de 20%. En humanos, es principalmente metabolizado por vías de N- y O- desmetilación, y conjugación de los productos de la O-desmetilación con ácido glucurónico. Solamente el O-desmetil-tramadol es activo farmacológicamente. La vida media en voluntarios sanos fue de 7,9 horas (en un rango de 5,4 a 9,6 horas). La vida media de los metabolitos es similar a la de la sustancia de origen. En pacientes de alrededor de 75 años la acción puede prolongarse en un factor de aproximadamente 1,4 veces. Tramadol y sus metabolitos son casi completamente excretados por vía renal. En casos de insuficiencia renal y hepática, la vida media podría estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática la vida media de eliminación ha sido determinada de $13,3 \pm 4,9$ horas (tramadol) y $18,5 + 9,4$ horas (O-desmetiltramadol). En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 5 mL/min) los valores son de $11 \pm 3,2$ horas y $16,9 \pm 3$ horas, en casos extremos es de 19,5 horas y 43,2 horas, respectivamente. La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis - dependiente,

pero varía considerablemente en casos aislados. La concentración sérica efectiva usualmente es de 100 - 300 ng/mL.

Precauciones

(1) **Embarazo:** estudios en animales han demostrado que produce embriotoxicidad y fetotoxicidad. Debe considerarse la evaluación riesgo/beneficio dado que los opioides cruzan la placenta. Su uso regular durante la gestación puede producir dependencia física en el feto, se presentan síntomas de abstinencia (convulsiones, irritabilidad, llanto exagerado, temores, reflejos hiperactivos, fiebre, vómitos, diarrea, estornudos y bostezos) en el neonato. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna. No dar de lactar o suspender el fármaco. (3) **Pediatría:** la seguridad y eficacia no ha sido demostrado en niños. (4) **Geriatría:** usar con precaución, riesgo de hipotensión y paro respiratorio. No exceder de 300 mg/d. (5) **Insuficiencia hepática o renal:** disminuir la dosis o ampliar el intervalo de dosificación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a tramadol o a los opiáceos. Intoxicación aguda o sobredosis con los productos depresores del sistema nervioso central (alcohol, hipnóticos, otros analgésicos). Embarazo y lactancia. Tratamiento simultáneo o reciente (retirar al menos 15 días previos) por los IMAO. Insuficiencia respiratoria severa. Insuficiencia hepatocelular grave. Niños menores de 15 años. Epilepsia no controlada por un tratamiento.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: náuseas, somnolencia, cefaleas, vértigo, hipersudoración, sequedad bucal, constipación en caso de toma prolongada. **Raras:** dolor abdominal, rash, astenia, euforia, problemas menores de la visión.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los signos de sobredosis son: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, depresión respiratoria

pudiendo alcanzar a paro respiratorio con convulsiones.

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. Se procederá a la evacuación gástrica mediante la inducción del vómito (paciente consciente) o al lavado gástrico. Se puede revertir la depresión respiratoria utilizando naloxona y las crisis pueden ser controladas con diazepam. La administración de naloxona puede aumentar el riesgo de crisis epilépticas. El tratamiento de la sobredosis aguda por tramadol utilizando únicamente hemodiálisis o hemofiltración no es suficiente ni adecuado, debido a la lenta eliminación de tramadol del suero por estas vías.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes orales, warfarina: se ha registrado potenciación de la acción anticoagulante, con aumento del tiempo de protrombina, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Carbamazepina: se ha registrado disminución (50%) de los niveles plasmáticos y la vida media de tramadol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

Sertralina: se ha registrado potenciación de la toxicidad por sertralina, por adición de sus efectos serotoninicos.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en lugar fresco y seco.

Advertencia complementaria

Aunque el riesgo de dependencia y abuso parece ser mínimo, no puede descartarse que tras la administración repetida durante periodos prolongados y con dosis elevadas, pueda ocasionar dependencia. Existe dependencia cruzada entre opiáceos que actúen en los mismos receptores del dolor. La interrupción brusca de un tratamiento, en pacientes con

dependencia física, puede precipitar un síndrome de abstinencia.

También pueden presentarse síntomas de abstinencia después de la administración de un antagonista opiáceo (naloxona, naltrexona) o de una agonista/antagonista (pentazocina) a pacientes con dependencia a opiáceos.

2.3 Antigotosos

ALOPURINOL

R: C

Tableta 100 mg, 300 mg

Indicaciones

(1) Artritis gotosa crónica primaria o secundaria. (2) Profilaxis y tratamiento de hiperuricemia (secundaria a discrasias sanguíneas o lisis de tumores provocados por quimioterapia) y nefropatía inducida por ácido úrico. (3) Profilaxis de litiasis renal por ácido úrico y oxalato de calcio.

Dosis

Descontinuar el tratamiento durante las crisis agudas de gota y reiniciarlo progresivamente al ceder el cuadro agudo. Si bien el rango terapéutico es entre 100 y 800 mg, la mayoría de pacientes responden adecuadamente con dosis de 300 mg/d como dosis única. Después de 48 h puede ser necesario ajustar la dosis, de acuerdo a la respuesta del paciente.

Adultos: Artritis gotosa: inicialmente, 100 mg VO, 1 v/d, puede incrementarse 100 mg semanalmente, hasta un máximo de 800 mg/d. Mantenimiento, 200 a 300 mg (gota leve) ó 400 a 600 mg VO (gota moderadamente severa), 1 v/d.

Profilaxis de hiperuricemia por terapia anti-neoplásica: inicialmente, 600 a 800 mg/d VO, comenzar 2 a 3 d antes de iniciar la quimioterapia o radioterapia.

Mantenimiento, de acuerdo a determinaciones séricas de ácido úrico.

Litiasis por ácido úrico: 100 a 200 mg c/6 a 24 h ó 300 mg/d.

Litiasis por oxalato cálcico: 200 a 300 mg/d VO, en una o varias tomas.

En insuficiencia renal: de acuerdo a la depuración de creatinina.

Depuración de creatinina (mL/min) Dosis

10 - 20	200 mg/d
3 - 10	100 mg/d
< 3	100 mg a intervalos superiores a 24 h

Niños: Menores de 6 años: 50 mg VO c/8 h. De 6 a 10 años: 100 mg VO c/8 h ó 300 mg VO 1 v/d.

Farmacocinética

Luego de la administración VO, alrededor de un 80 a 90% se absorbe a nivel del TGI. Se distribuye ampliamente en la mayoría de fluidos y tejidos del organismo; se excreta en la leche materna. El alopurinol y su metabolito (oxipurinol) no se unen a proteínas plasmáticas. Es metabolizado por la xantina oxidasa principalmente en el hígado a su metabolito activo oxipurinol. Su $t_{1/2}$ es de 1 a 3 h como Alopurinol y de 12 a 30 h como oxipurinol. Su excreción principalmente es renal, un 10% de la dosis se excreta como alopurinol y aproximadamente el 70% se excreta como oxipurinol; el resto se puede excretar en las heces. El alopurinol y oxipurinol son dializables.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios controlados y adecuados en gestantes, sin embargo, se ha evidenciado efectos teratogénicos en animales de experimentación. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna, sin embargo, no se han determinado efectos adversos en el lactante. (3) **Pediatría:** estudios realizados no han demostrado problemas, su uso debe limitarse a niños con desórdenes congénitos del metabolismo de las purinas o hiperuricemia secundaria a neoplasias o quimioterapia de cáncer. (4) **Geriatría:** no se han demostrado problemas, este grupo es más sensible a los efectos de este fármaco; se recomienda ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal. (5)

Insuficiencia renal: corregir las dosis, según la depuración de creatinina. (6) **Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios que demuestren la necesidad de ajustar la dosis. (7) **Insuficiencia cardíaca, congestiva, diabetes mellitus e hipertensión arterial:** producen acumulación del metabolito oxipurinol, incrementando el riesgo para ocasionar severas reacciones alérgicas, otros efectos adversos e insuficiencia renal.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al alopurinol.

Reacciones adversas

Frecuentes: dermatitis alérgica (rash, prurito, ictiosis).

Poco frecuentes: diarrea, indigestión, náusea o vómito, dolor abdominal, somnolencia, cefalea.

Raras: escalofríos, dolores musculares y fiebre; neuritis periférica; necrólisis epidérmica tóxica (enrojecimiento, sensibilidad, prurito, escozor, piel escamosa o irritación ocular), dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson; discrasias sanguíneas, incluyendo agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, leucopenia, pancitopenia o trombocitopenia; litiasis renal por xantina, hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Inhibidores de la ECA: incremento del riesgo de toxicidad de los IECA, especialmente en insuficiencia renal.

Ampicilina y amoxicilina: el uso simultáneo con alopurinol puede aumentar significativamente la incidencia de rash cutáneo.

Anticoagulantes: aumento del riesgo de hemorragias.

Ciclosporina: riesgo de nefrotoxicidad al elevarse los niveles plasmáticos de este inmunosupresor.

Azatioprina, mercaptopurina y ciclofosfamida: se incrementa la toxicidad de estos citotóxicos, especialmente, sobre la médula ósea.

Clorpropamida: incremento del riesgo de hipoglicemia.

Alimentos

La absorción disminuye con los alimentos. Se recomienda administrar después de las comidas para evitar la irritación gastrointestinal.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Actividad sérica de fosfatasa alcalina, concentraciones séricas de bilirrubina y actividad sérica de transaminasa: pueden aumentar los valores fisiológicos/análíticos.

Concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y concentraciones séricas de creatinina: pueden aumentar los valores fisiológicos/análíticos.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en envases herméticos.

Información básica para el paciente

Al primer signo de rash, sangre en la orina, irritación ocular, hinchazón de labios o boca, discontinuar la medicación y consultar inmediatamente a su médico. Mantener una ingesta adecuada de líquidos (mínimo 2 L/d) durante la terapia para prevenir la litiasis renal. Puede ocasionar somnolencia, en este caso no realizar actividades que requieran un estado de alerta, como manejar vehículos.

COLCHICINA

R: D

Tableta 500 µg (0,5 mg)

Indicaciones

Artritis gotosa aguda o crónica.

Dosis

Adultos: Artritis gotosa aguda: VO 0,5 a 1 mg inicialmente, luego 0,5 a 0,6 mg c/1 a 2 h hasta que ocurra alivio del dolor, aparezcan náuseas, vómitos o diarrea o se alcance una

dosis máxima de 5 a 6 mg. Profilaxis: VO 0,5 ó 0,6 mg/d inicialmente; dosis que se puede incrementar de 2 a 3 v/d. En casos leves la dosis de 0,5 a 0,6 mg/d 3 a 4 v/sem puede ser suficiente.

Farmacocinética

Se absorbe a nivel del TGI. Presenta circulación enterohepática. La colchicina es rápidamente removida del plasma y distribuida en diversos tejidos: leucocitos, riñón, bazo e hígado. También se distribuye en leche materna; pero no se distribuye en corazón, músculo esquelético y cerebro. Baja unión a proteínas plasmáticas (30%). Es parcialmente metabolizado en el hígado por desacetilación. Su $t_{1/2}$ es de 12 a 30 min. Excreción biliar principalmente; el 10 a 20% se excreta por vía renal.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados, sin embargo, se han reportado varios casos de aborto y aberraciones cromosómicas. **(2) Lactancia:** se excreta en la leche materna, pero no se han observado efectos adversos en lactantes durante los primeros 6 meses. **(3) Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas, sin embargo, la seguridad y eficacia no han sido establecidas en este grupo etéreo. **(4) Geriatría:** son más susceptibles a los efectos tóxicos debido a que la función renal puede estar disminuida en estos pacientes y puede producirse un efecto acumulativo del fármaco. **(5) Insuficiencia renal:** incrementa el riesgo de toxicidad acumulativa, puede requerir ajuste de dosificación. **(6) Insuficiencia hepática:** se incrementa la toxicidad, es necesario ajustar la dosificación. **(7) Alcoholismo activo, desórdenes gastrointestinales:** incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal. **(8) Discrasias sanguíneas e insuficiencia cardíaca:** pueden incrementarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a colchicina, discrasias sanguíneas, desórdenes cardíacos graves, insuficiencia renal y hepática concurrente.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Poco frecuentes: pérdida del apetito, caída del cabello (por uso prolongado).

Raras: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo dermatosis y angioedema); con el uso prolongado, discrasias sanguíneas (agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia o anemia aplásica); miopatía en pacientes con falla hepática o renal, neuritis periférica, neuropatía.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Vitamina B₁₂: disminuye la absorción de esta vitamina.

Medicamentos que producen discrasias sanguíneas, depresores de la médula ósea y radioterapia: incrementan los efectos depresores de la médula ósea, es necesario reducir la dosificación.

Fenilbutazona: aumenta el riesgo de leucopenia, trombocitopenia y depresión de médula ósea.

AINE, alcohol: aumenta el riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

Macrólidos y antibióticos relacionados: puede ocurrir incremento de la concentración sérica y toxicidad de colchicina.

Verapamilo: puede ocurrir incremento de la concentración sérica y toxicidad de colchicina.

Alimentos

Induce mal absorción reversible de vitamina B₁₂.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Aumento de los valores de pruebas hepáticas (fosfatasa alcalina y transaminasas séricas) y disminución del recuento plaquetario.

Análisis de orina para detectar glóbulos rojos o hemoglobina: la colchicina puede producir falsos positivos.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Conservar en envases bien cerrados. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Evitar el alcohol. Es posible que el consumo de alcohol en grandes cantidades aumente el riesgo de toxicidad gastrointestinal; también puede aumentar las concentraciones de ácido úrico disminuyendo la eficacia del medicamento.

Advertencia complementaria

Se recomienda una disminución de la dosificación si aparece debilidad, pérdida del apetito, náuseas, vómitos o diarrea.

2.4 Antirreumáticos modificadores de la enfermedad

AUROTOMALATO
SÓDICO

R: C

Inyectable 50 mg/mL / 1 mL

Indicaciones

(1) Artritis reumatoide. (2) Artritis juvenil.

Dosis

Adultos: Inicialmente, 10 mg IM la primera semana; 25 mg IM la segunda semana y después 25 a 50 mg IM, c/sem hasta obtener respuesta terapéutica deseada o presente toxicidad o una dosis acumulada de 1 g. Mantenimiento: 25 a 50 mg IM c/2 sem por 2 a 20 sem, luego 25 a 50 mg IM c/3 a 4 sem.

Niños: Inicialmente, 10 mg IM la primera sem, después 1 mg/kg semanal hasta obtener la respuesta terapéutica deseada o presente toxicidad, no exceder de 50 mg/dosis. Mantenimiento: 1 mg/kg IM c/2 sem por 2 a 20 sem, luego c/3 a 4 sem.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de la inyección intramuscular. Elevada unión a proteínas

plasmáticas, aproximadamente 85 a 95%. Su $t_{1/2}$ depende de la dosis y duración del tratamiento (después de 1 dosis de 50 mg: 3 a 27 días, 3 dosis: 14 a 40 días, más de 11 dosis: mayor a 168 días). Se desconoce su destino metabólico, pero se cree que estos compuestos no se descomponen a oro elemental. Excreción renal principalmente (60 a 90%), muy lentamente, del 10 al 40% fecal, mayoritariamente por secreción biliar.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios clínicos controlados y adecuados en humanos. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna, no se recomienda por riesgo potencial a severos efectos adversos. (3) **Pediatría:** los estudios no han demostrado problemas, se recomienda limitar su uso en esta indicación. (4) **Geriatría:** estudios no han demostrado problemas que indiquen limitar su uso, es recomendable monitorizar la función renal. (5) **Insuficiencia renal:** reducir la dosificación para pacientes con filtración glomerular (FG) menor a 50 mL/min. No requiere reducción en casos de FG mayor a 50 mL/min. (6) **Insuficiencia hepática:** no se recomienda ajustar dosificación. (7) **Discrasias sanguíneas o antecedentes de agranulocitosis o diátesis hemorrágica.** (8) **Pacientes inmunosuprimidos** (9) **Síndrome de Sjogren en artritis reumatoide.** (10) **Evitar exposición al sol o la luz ultravioleta por riesgo de rash cutáneo.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al aurotiomolato sódico, pacientes con aplasia medular u otras enfermedades hematológicas severas, dermatitis exfoliativa, enterocolitis necrotizante, lupus eritematoso sistémico, fibrosis pulmonar.

Reacciones adversas

Puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento o meses después de suspendido éste.

Frecuentes: prurito, rash dérmico (severo con exposición solar), gingivitis, sabor metálico, estomatitis.

Poco frecuentes: proteinuria, dolor articular.

Raras: dolor abdominal, disminución del apetito, diarrea, náusea, enterocolitis ulcerativa, hepatotoxicidad; shock anafiláctico, reacción alérgica, dermatitis, convulsiones, síndrome de Guillain Barré, alucinaciones, neuropatía periférica; agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, bronquitis, fibrosis pulmonar, pneumonitis intersticial; glomerulitis, hematuria, síndrome nefrótico, conjuntivitis, úlcera corneal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Tratamiento específico, administrar antídoto, dimercaprol 3 a 5 mg/kg/dosis IM, c/4 h los 2 primeros días, luego 2,5 a 3 mg/kg/dosis IM c/6 h por 2 días; continuar después c/12 h por una semana; otra alternativa: Penicilamina: adultos 15 a 40 mg/kg/d VO, máximo hasta 250 a 500 mg c/6 h y en niños 20 a 30 mg/kg/d VO c/12 a 24 h, antes de las comidas. Acetilcisteína se usa para remover y redistribuir el oro, y reducir las reacciones hematológicas; dosis 3 a 6 g/d IV por 7 días.

Interacciones

Medicamentos

Penicilamina: se incrementa el riesgo de efectos adversos hematológicos y/o renales severos.

Medicamentos hepatotóxicos, nefrotóxicos, depresores de la médula ósea: efectos tóxicos aditivos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Hematocrito, concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas, recuento de leucocitos: pueden disminuir los valores fisiológicos/análisis.

Pruebas de función hepática: pueden producirse anomalías de los fisiológicos/análisis.

Concentraciones de proteínas en orina: pueden aumentar.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. Evitar la

congelación. No usar la solución si el color es más oscuro que amarillo pálido.

Información básica para el paciente

Comunicar a su médico, si previamente estuvo con medicación antiartrítica, especialmente con penicilamina. La administración es sólo por vía intramuscular.

Advertencia complementaria

Solo se debe administrar mediante inyección intramuscular, preferiblemente en el glúteo. Puede producir dolor de las articulaciones después de una inyección (durante 1 ó 2 días).

HIDROXICLOROQUINA R: C SULFATO

Tableta 400 mg (equivalente a 310 mg hidroxocloroquina)

Indicaciones

(1) Artritis reumatoidea. (2) Supresión o quimioprofilaxis de malaria. (3) Tratamiento de malaria no complicada (por *Plasmodium vivax*). (4) Amebiasis extra-intestinal. (5) Lupus eritematoso.

Dosis

Adultos: Artritis reumatoidea: dosis inicial entre 400 a 600 mg/d VO. Luego de alcanzar la respuesta óptima, reducir a dosis de mantenimiento, 200 a 400 mg/d.

Farmacocinética

Buena absorción desde el TGI. Su biodisponibilidad es de 74%. Su distribución es amplia, Alcanza mayores niveles en hígado, bazo, riñones, corazón y cerebro. Puede acumularse en los eritrocitos (es 2 a 5 veces la concentración plasmática). Atraviesa la placenta. Se excreta en leche materna. Unión a proteínas plasmáticas en 45%. Se fija fuertemente a las células que contienen melanina. Metabolismo hepático; posee 2 metabolitos activos, desetilcloroquina y desetilhidroxocloro-quina. Excreción principalmente renal. También se excreta

en bilis. La excreción es lenta. Su tiempo de vida media en sangre es 50 días.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la placenta. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna. Los infantes particularmente sensibles a los efectos de las 4-aminoquinolinas. (3) **Pediatría:** los niños son particularmente sensibles a los efectos de las 4-aminoquinolinas. La terapia prolongada está contraindicada en niños. (4) **Geriatría:** no se dispone de información específica. (5) **Insuficiencia renal:** prescribir con cautela. (6) **Insuficiencia hepática:** prescribir con cautela.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la hidroxocloroquina o a otros derivados de la 4-aminoquinolina. Maculopatía previa, alteraciones visuales o retinianas secundarias a derivados de la 4-aminoquinolina.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: prurito, irritación gastrointestinal (cólico, diarrea, náuseas, vómitos), cefalea, confusión, decoloración del cabello, erupción cutánea, pérdida de peso, alopecia parcial, exacerbación de psoriasis, eczema y otras dermatosis exfoliativas, mialgias, fotofobia.

Raras: retinopatía, fotosensibilidad, decoloración de uñas y membrana mucosa, discrasias sanguíneas, neuropatía y miopatía periférica, trastornos mentales, convulsiones, cardiotoxicidad, hematemesis, hipopotasemia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Realizar lavado gástrico si se requiere, continuar con carbón adsorbente (5 a 10 veces la cantidad de hidroxocloroquina ingerida). Controlar las convulsiones (diazepam EV). Iniciar el soporte cardíaco avanzado, controlar las arritmias. Administrar fluidos y agentes

vasoactivos para controlar la hipotensión y el colapso vascular.

Interacciones

Medicamentos

Caolín, magnesio y aluminio: pueden disminuir la absorción y el efecto terapéutico de la hidroxycloloquina.

Cimetidina: los efectos farmacológicos de la hidroxycloloquina pueden ser incrementados.

Digoxina: incrementa las concentraciones plasmáticas de digoxina.

Penicilamina: puede incrementar los efectos farmacológicos y toxicológicos de la penicilamina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede disminuir el recuento leucocitario, eritrocitario y plaquetario. Puede provocar alteraciones electrocardiográficas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 30°C. Conservar en envase cerrado herméticamente.

Información básica para el paciente

Administrar con los alimentos para reducir la irritación gástrica. Si se presentan alteraciones visuales no conducir automóviles ni operar maquinaria pesada.

Advertencia complementaria

Suspender el tratamiento si se presentan trastornos de la agudeza o de campo visual, cambios maculares en la retina, debilidad muscular o trastornos hematológicos graves.

PENICILAMINA

R: D

Tableta 250 mg

Indicaciones

(1) Artritis reumatoide. (2) Enfermedad de Wilson (con daño tisular debido a deposición de cobre). (3) Intoxicación por metales pesados (menos efectivo que calcio edetato sódico para plomo). (4) Recurrencia de cálculos renales por cistina (profilaxis).

Dosis

Adultos: Antirreumático: inicialmente, 125 a 250 mg VO 1 v/d; puede incrementarse, si es necesario y bien tolerado, añadiendo 125 ó 250 mg/d en intervalos de 2 a 3 meses (máximo 1,5 g/d).

Antiurolitiásico: 500 mg VO, c/6 h.

Antídoto de metales pesados: 500 a 1 500 mg/d durante 1 a 2 meses.

Gerontes: inicialmente, 125 mg/d; puede incrementarse, si es necesario y bien tolerado, añadiendo 125 mg/d en intervalos de 2 a 3 meses (máximo 750 mg/d).

Niños: Antirreumático: su eficacia y dosaje no han sido establecidos.

Antiurolitiásico: 7,5 mg/kg VO, c/6 h.

Antídoto de metales pesado: 30 a 40 mg/kg/d durante 1 a 6 meses.

Farmacocinética

Se absorbe VO en un 40 a 70%. Se une a proteínas plasmáticas (albúmina) en 80%. Metabolismo hepático. Su $t_{1/2}$ es de 1,7 a 3,2 h. Se elimina por vía renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados en humanos, sin embargo, se han reportado defectos en neonatos de madres que recibieron tratamiento para artritis reumatoide o cistinuria durante el embarazo. (2)

Lactancia: se desconoce si es excretado en leche materna, y no se han realizado estudios que demuestren problemas. (3)

Pediatría: no se han realizado estudios que demuestren problemas y su eficacia en artritis juvenil no ha sido establecida. (4)

Geriatría: mayores de 65 años presentan mayor riesgo para desarrollar toxicidad hematológica e incrementar los efectos adversos renales. (5)

Insuficiencia renal: incrementa el riesgo de efectos adversos renales. Se recomienda evitar su uso en casos moderados a severos (depuración menor de 50 mL/min). Y no requiere ajustar dosis en casos leves (depuración mayor de 50 mL/min). (6)

Insuficiencia hepática: se recomienda evaluar la función hepática cada 6 meses. (7) **Antecedentes**

de agranulocitosis o anemia aplásica: riesgo de recurrencia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a penicilamina, LES, antecedentes de agranulocitosis; anemia aplásica o trombocitopenia severa secundaria a penicilamina; trastorno hematológico grave, insuficiencia hepática o renal severas; pacientes en tratamiento con inmunosupresores, sales de oro o antimaláricos; embarazo y lactancia.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, disminución o pérdida del sabor, anorexia, náusea o vómito, dolor abdominal moderado; reacción alérgica (fiebre, dolor articular, rash cutáneo, inflamación); estomatitis.

Poco frecuentes: agranulocitosis, anemia aplásica, glomerulopatía (posible impedimento), anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Raras: bronquiolitis obstructiva, dermatitis exfoliativa, ictericia colestásica, síndrome de miastenia grave, necrólisis epidémica tóxica, neuritis óptica, pancreatitis o reactivación de úlcera péptica, zumbido de oído, síndrome similar a LES, síndrome de Stevens-Johnson.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

4-Aminoquinolinas, depresores de médula ósea (antineoplásicos, amfotericina B, clozapina, colchicina, entre otros), compuestos de oro, inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, metotrexato, ciclofosfamida, dacarbazina, cisplatino, corticoides y citotóxicos), depresores del SNC como alcohol, anestésicos generales, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, bloqueadores b-adrenérgicos, fluoxetina, haloperidol, pimozida, fenotiazinas, IMAO, opiáceos, anticonvulsivantes, ciertos antihistamí-

cos, benzodiazepinas, clorzoxazona, metildopa, metoclopramida, trazodona, fenilbutazona: pueden producirse serios efectos hematológicos y/o renales.

Isoniazida: puede aumentar los efectos adversos por Isoniazida.

Suplementos de hierro y metales pesados: puede disminuir la efectividad de penicilamina.

Piridoxina: la penicilamina puede provocar anemia perniciosa o neuritis periférica. Puede requerirse dosis suplementarias de esta vitamina.

Alteración de las pruebas de laboratorio

Puede alterar imágenes renales por transquelación del tecnecio 99. Puede incrementar los valores de transaminasas, LDH y fosfatasa alcalina.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Mantener en envase bien cerrado.

Información básica para el paciente

Los pacientes con cistinuria requieren ingesta de abundante líquido y dieta baja en metionina. Se recomienda tomar la medicación con estómago vacío (1 h antes o 2 h después de los alimentos) y separadas de cualquier otro fármaco por al menos 1 hora.

Advertencia complementaria

Si la artritis reumatoide no mejora luego de 3 a 4 meses de tratamiento, se debe discontinuar el medicamento. Monitorizar el recuento de células sanguíneas, incluyendo leucocitos con conteo diferencial; hemoglobina, plaquetas, presencia de proteínas y células en orina. Realizar pruebas de función hepática y exámenes oftalmológicos. En pacientes con artritis reumatoide debe monitorizarse además los niveles de proteinuria en 24 h.

CLORFENAMINA MALEATO

R: B

Liq. oral Gotas 1 mg/mL,
Inyectable 10 mg/mL / 1 mL
Liq. oral 2 mg/5mL
Tableta 4 mg

Indicaciones

(1) Reacciones alérgicas cutáneas, urticaria, dermatografismo, urticaria asociada a reacciones transfusionales, picaduras de insectos. Reacciones anafilácticas y angioedema (coadyuvante de adrenalina). (2) Rinorrea y estornudos asociados a resfrío común. (3) Rinitis alérgica (perenne o estacional) o vasomotora, conjuntivitis alérgica.

Dosis

Adultos: VO 4 mg c/ 4 a 6 h según necesidad, no exceder dosis máxima de 24 mg/d.

IV 5 a 20 mg IM o SC en dosis única según necesidad, no exceder de dosis máxima 40 mg/d.

Niños: 1 a 2 años VO 0,0875 mg/kg. c/6 h.

2 a 5 años VO 1 mg c/12 h, 1 mg c/4 a 6 h, no exceder dosis máxima de 6 mg/d.

6 a 12 años VO 2 mg c/4 a 6 h no exceder dosis máxima de 12 mg/d.

Farmacocinética

Absorción en el TGI, los alimentos retardan la absorción pero no la disminuyen. Distribución amplia, se excreta en leche materna, cruza la barrera hematoencefálica, se une a proteínas plasmáticas en un 72%. Metabolismo hepático y en el TGI, presenta efecto de primer paso;

su $t_{1/2}$ es $20 \text{ h} \pm 5 \text{ h}$. Excreción renal, principalmente como metabolitos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna. (3) **Pediatría:** en recién nacidos y prematuros, pueden producir excitación del SNC y convulsiones, en niños reacciones paradójicas con hiperexcitabilidad. (4) **Geriatría:** son más sensibles a efectos adversos como sedación, confusión e hipotensión, sequedad de boca y retención urinaria. (5) **Insuficiencia renal:** no requiere ajuste de dosificación, tampoco en hemodiálisis o diálisis peritoneal. (6) **Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios adecuados. (7) **Retención urinaria:** puede agravarse. (8) **Glaucoma de ángulo estrecho:** puede precipitarse glaucoma agudo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a clorfenamina, usos simultáneos de inhibidores de la MAO, pacientes con crisis asmática, recién nacidos. La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en las siguientes situaciones clínicas: obstrucción del cuello vesical, hipertrofia prostática sintomática o retención urinaria (los efectos antimuscarínicos pueden precipitar o agravar la retención urinaria), predisposición a glaucoma de ángulo cerrado (el aumento de la presión intraocular puede precipitar el ataque de glaucoma de ángulo cerrado), predisposición a glaucoma de ángulo abierto (el efecto mi-

diático puede producir un ligero aumento de la presión ocular; puede necesitarse un ajuste en el tratamiento para el glaucoma).

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, espesamiento o sequedad de las mucosas bronquiales.

Poco frecuentes: excitación, nerviosismo, inquietud o irritabilidad (reacción paradójica); retención urinaria, sequedad de boca, visión borrosa y dolor abdominal (efectos antimuscarínicos); rash cutáneo, discrasias sanguíneas, arritmias cardíacas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Puesto que no hay antídoto específico para sobredosis con antihistamínicos, el tratamiento es sintomático y de soporte. Para disminuir la absorción: inducción de emesis (se recomienda jarabe de ipecacuana); sin embargo, tener precaución frente a la necesaria aspiración especialmente en lactantes y niños. Lavado gástrico (solución de cloruro de sodio isotónico al 0,45%) si los pacientes no pueden vomitar en las 3 horas siguientes a la ingesta. A veces se utilizan catárticos salinos (leche de magnesia)

Tratamiento específico: vasopresores para tratar la hipotensión, sin embargo no debe utilizarse epinefrina, ya que puede producir una disminución adicional de la función arterial. Oxígeno y líquido intravenoso. Tener la precaución de no tomar estimulantes (analépticos), ya que puede producir crisis convulsivas.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol, depresores del SNC: incrementa efectos depresores sobre el SNC.

Anticolinérgicos: los efectos anticolinérgicos pueden potenciarse cuando estos medicamentos son usados simultáneamente con antihistamínicos, los pacientes deben ser avisados de reportar prontamente si ocurren problemas gastrointestinales como íleo paralítico que puede ocurrir con la terapia simultánea.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona: puede prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del SNC.

Aminoglucósidos, AINE, vancomicina, cloroquina, quinidina, hidroxicloroquina, carboplatino, cisplatino, Furosemida: puede enmascarar los efectos adversos tal como ototoxicidad

Medicamentos ototóxicos: el uso simultáneo con antihistamínicos puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad, tales como tinnitus, desvanecimiento o vértigo.

Otros medicamentos fotosensibilizantes: el uso simultáneo de estos medicamentos con antihistamínicos puede causar efectos sensibilizantes aditivos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede alterar las pruebas de sensibilidad cutánea.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 y 30°C. Mantener en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con alimentos, agua o leche para minimizar la irritación gástrica. Evitar la ingestión de alcohol u otro depresor del SNC. Esta medicación puede producir somnolencia y dificultar la percepción, por lo que se debe tener prudencia cuando realice actividades que requieran de buenos reflejos o lucidez, como por ejemplo conducir automóviles.

Advertencia complementaria

No se recomienda el uso simultáneo con inhibidores MAO. Sólo para las formas farmacéuticas parenterales: Las inyecciones intramusculares deben administrarse en una zona profunda del músculo. Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente, preferiblemente con el paciente en posición yacente.

**DEXAMETASONA
FOSFATO****R: C****Inyectable 4 mg/mL / 1 mL (como sal sódica)****Indicaciones**

(1) Indicada en el tratamiento de varias patologías debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, proporciona un alivio sintomático pero no tiene efecto sobre el desarrollo de la enfermedad subyacente. (2) Terapia sustitutiva en el tratamiento de insuficiencia suprarrenal, en la prueba diagnóstica del síndrome de Cushing, isquemia cerebral, en prevención del síndrome de membranas hialinas, distrés respiratorio en adultos con insuficiencia pulmonar postraumática, tratamiento de shock por insuficiencia adrenocortical. (3) Como coadyuvante en el tratamiento del shock asociado con reacciones anafilácticas, es de elección cuando se requiere de un corticoide de acción prolongada.

Dosis

Adultos: VO 0,5 - 9 mg/d en una sola dosis o fraccionada en varias tomas.

Niños: 0,0233 mg/kg o 0,67 mg/m²/d fraccionadas en 3 tomas.

Para la prueba diagnóstica de Cushing, 1 mg/d por la noche o 0,5 mg/6 h por 48 h. Administración parenteral, en adultos (intraarticular): en tejidos blandos 4 - 16 mg repetidos cada 1 - 3 sem; en niños no se ha establecido la dosificación. Las inyecciones intraarticulares se repetirán con una frecuencia no superior a 3 sem, luego de cada una se deberá guardar reposo.

Farmacocinética

Es absorbido rápidamente después de una administración oral apareciendo el pico plasmático en 1 - 2 horas; la suspensión para inyectables tiene una absorción variable de 2 días a 3 semanas y depende del vehículo de la inyección, del espacio intra-articular o de la irrigación muscular. Distribución, es removido rápidamente de la sangre y distribuido

a músculos, hígado, piel, intestinos y riñones, está ampliamente unido a proteínas plasmáticas (transcortin y albúmina). Sólo la parte unida es la activa. Los adrenocorticoides se distribuyen a través de la leche y atraviesa la placenta. Es metabolizado en el hígado a metabolitos glucurónico y sulfato inactivos. Sus metabolitos inactivos y una pequeña porción de la no metabolizada son excretados por riñón, pequeñas cantidades de la droga son excretadas también en las heces. El t_{1/2} es de 36 - 54 horas.

Precauciones

Tener en cuenta que cuando aumenta el riesgo de infección durante el tratamiento, en pacientes geriátricos y pediátricos aumenta el riesgo de reacciones adversas.

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria y pueden aumentar el riesgo de ocasionar insuficiencia placentaria, disminución del peso en el recién nacido o parto con el producto muerto. (2) **Lactancia:** los estudios realizados no reportan problemas; en altas dosis puede causar supresión del crecimiento e inhibición en la producción de esteroides endógenos. (3) **Pediatría:** el uso prolongado puede inhibir el desarrollo de niños y adolescentes. (4) **Geriatría:** se incrementa el riesgo de hipertensión y osteoporosis. (5) **Insuficiencia hepática:** riesgo de toxicidad. (6) **Insuficiencia renal:** puede agravar edemas, riesgo de necrosis vascular. (7) **SIDA:** riesgo de infecciones no controladas. (8) **Tuberculosis activa o latente e infecciones fúngicas:** pueden agravarse. (9) **ICC:** riesgo de agravamiento de edemas. (10) **Diabetes mellitus:** puede agravarse hiperglicemia. (11) **Esofagitis, gastritis o úlcera péptica activa o latente:** riesgo de hemorragia y perforación. (12) **Miastenia grave:** puede agravarse inicialmente la debilidad muscular. (13) **Osteoporosis:** puede agravarse. (14) **Herpes simple ocular:** posibilidad de perforación corneal.

La administración de vacunas de virus vivos, pueden potenciar la replicación de los virus.

Puede ser necesario aumentar la ingestión de proteínas en tratamientos a largo plazo. Se recomienda la administración de la dosis mínima eficaz durante el tratamiento más corto posible.

Contraindicaciones

Para inyección IA, trastornos de la coagulación sanguínea, fractura intraarticular, infección periarticular, articulación inestable. Evaluar riesgo-beneficio en: SIDA, ICC, disfunción renal o hepática severa, infecciones fúngicas sistémicas, infecciones virales o bacterianas no controladas, glaucoma de ángulo abierto lupus eritematoso, tuberculosis activa.

Hipersensibilidad, queratitis epitelial debida a Herpes simplex (queratitis dendríticas), vaccinia, varicela zoster y la mayoría de otras infecciones víricas de la córnea y conjuntiva; queratitis amebiana. Perforación, ulceración y lesión de la cornea con epitelización incompleta. Hipertensión ocular conocida inducida por glucocorticosteroides.

Reacciones adversas

El riesgo que se produzcan reacciones adversas, tanto sistémica como locales, aumenta con la duración del tratamiento o con la frecuencia de la administración. Las perturbaciones psíquicas también pueden estar relacionadas con las dosis. Con la inyección local pueden aparecer lesiones en tejidos articulares o reacciones alérgicas locales.

Frecuentes: falsa sensación de bienestar, aumento del apetito, indigestión, nerviosismo o inquietud e insomnio; pancreatitis, gastritis, úlcera péptica, acné u otros problemas cutáneos; síndrome de Cushing, retención de sodio y líquidos, hipocalcemia (arritmias, calambres musculares); osteoporosis.

Poco frecuentes: diabetes mellitus, visión borrosa, polidipsia, disminución del crecimiento en niños y adolescentes.

Raras: escozor, adormecimiento, dolor y hormigueo en la zona de inyección, rash cutáneo, melena, hipertensión, calambres, mialgias, náuseas, vómitos, debilidad muscular, miopatías por esteroides, hematomas no habituales,

perturbaciones psíquicas (obnubilación, paranoia, psicosis, ilusiones, delirio, episodios maniaco compulsivos).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En depresión mental, disminuir la dosificación o interrumpir el tratamiento; si es necesario administrar una fenotiazina. No utilizar anti-depresivos tricíclicos.

Interacciones

Medicamentos

Paracetamol: incrementa la formación de un metabolito hepatotóxico.

AINE, alcohol, cumarinas, heparina, estreptoquinasa o uroquinasa: puede aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias GI.

Amfotericina B: puede causar hipokalemia severa.

Andrógenos o esteroides anabólicos: puede aumentar el riesgo de edemas.

Cumarinas, heparina, estreptoquinasa o uroquinasa: disminuye los efectos de los anticoagulantes.

Antidepresivos tricíclicos: alivian y pueden exacerbar las alteraciones mentales inducidas por los corticoides.

Fenitoína, fenobarbital, adrenalina, rifampicina, efedrina, carbamazepina, primidona: disminuye el efecto.

Hipoglucemiantes orales e insulina: pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre por lo que hay que regular la dosis.

Anticonceptivos orales o los estrógenos: incrementan la vida media de los corticoides y con ello sus efectos tóxicos. Los glucósidos digitálicos aumentan el riesgo de arritmias.

Bloqueadores neuromusculares no depolarizantes: se puede potenciar el bloqueo e incrementar el riesgo de depresión respiratoria o parálisis.

Vacunas con virus vivos u otras inmunizaciones: se incrementan el riesgo del desarrollo de la infección.

Inmunosupresores con dosis inmunosupresoras de corticoides: puede aumentar

el riesgo de infección y la posibilidad de desarrollo de linfomas u otros trastornos linfoproliferativos. Aumentan el metabolismo de la mexiletina con su disminución plasmática.

Alimentos

Que contengan sodio: pueden provocar edemas e hipertensión arterial.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Con los resultados de las pruebas de supresión con dexametasona debido a otras medicaciones: Alcohol (dependencia crónica), glutetimida, meprobamato, metacualona o metilprilona, benzodiacepinas (dosis altas), ciproheptadina (dosis altas), tratamiento glucocorticoide a largo plazo o indometacina: puede producir resultados falsamente positivos en las pruebas para la depresión endógena.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar bajo 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C. Conservar en envase hermético. Proteger de la luz. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Administración oral, debe darse con los alimentos para minimizar la irritación gastrointestinal. No usar más cantidad de lo prescrito. Si la dosis omitida está indicada: una vez al día tomar lo antes posible, no cercano a la próxima dosis. No duplicar la dosis. En días alternos tomar lo antes posible si solo se recuerda por la mañana, de no ser así ingerir a la mañana siguiente y después alternadamente. Consultar con el médico antes de la interrupción de la dosis, si existe recurrencia o empeoramiento cuando se disminuye la dosis o se interrumpe el tratamiento. Después de la administración IA guardar reposo.

Advertencia complementaria

La administración oral en días alternos puede no ser eficaz en alteraciones hematológicas, procesos malignos colitis ulcerosas o estados graves. La administración IA debe aplicarse con una frecuencia de 1v c/3 sem para evitar las lesiones en las articulaciones. No administrar en la articulación donde hubo o hay infección.

EPINEFRINA

Inyectable 1 mg/ mL / 1 mL (como clorhidrato o ácido tartrato)

Indicaciones

(1) Anafilaxia aguda. (2) Angioedema y broncoespasmo severo. (3) Paro cardio-respiratorio.

Dosis

Shock anafiláctico

Adultos: SC/IM 0,5 mg inicialmente repetidos cada 5 min si es necesario; después puede administrarse 0,025 a 0,05 mg IV, a intervalos de 5 a 15 min. Alternativamente 0,1 a 0,25 mg IV lento repetidos a intervalos de 5 a 15 min, o por infusión IV a una velocidad de 0,001 hasta 0,004 mg/min.

Niños: SC/IM 0,01 mg/kg, hasta un máximo de 0,3 mg, repetidos cada 5 min si es necesario. Alternativamente si fracasa la administración SC/IM, administrar IV 0,01 mg/kg repetidos a intervalos de 5 a 15 min si es necesario.

Reacciones anafilácticas, angioedema y broncoespasmo severo

Adultos: IM o SC 200 a 500 µg c/5 a 15 min de acuerdo a la necesidad, se puede aumentar la dosis hasta 1 mg.

Niños: SC 10 µg/kg c/15 min por dosis y luego c/4 h, según necesidad.

Paro cardio-respiratorio

Adultos: IV en bolos o intracardíaca 1 mg, repetir c/3 a 5 min, según necesidad. Alternativamente se puede administrar 1 mg por vía endotraqueal si se requiere.

Niños: IV o intracardíaca 5 a 10 µg/kg c/ 3 a 5 min, si es necesario, o seguidos de una infusión intravenosa a una velocidad inicial de 0,1 µg/g/minuto, si es necesario se incrementará 0,1 µg/kg/min.

Dosis máxima adultos: 1 mg/dosis.

Dosis máxima niños: 500 µg/dosis, 1,5 µg/kg/min.

Farmacocinética

Buena absorción después de la administración IM o SC y pobre con las dosis habituales, pero aumenta con dosis mayores. Su distribución es amplia en todo el organismo, cruza la placenta.

Se excreta en leche materna. Metabolismo vía hepática, en las terminaciones nerviosas simpáticas y otros tejidos. Excreción renal (muy pequeña cantidad). Su $t_{1/2}$ es de 1 a 3 minutos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** la epinefrina atraviesa la barrera placentaria. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, su uso puede producir efectos adversos importantes en niños que reciben lactancia materna. (3) **Pediatría:** se reporta la producción de síncope en niños asmáticos, quienes recibieron epinefrina. (4) **Geriatría:** pueden ser más sensibles a la acción de este fármaco. (5) **Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios adecuados. (6) **Lesión cerebral orgánica, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, shock cardiogénico, traumático o hemorrágico.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la epinefrina, a los simpaticomiméticos; insuficiencia o dilatación cardíaca, insuficiencia coronaria y arritmias cardíacas; hipertiroidismo; HTA grave; feocromocitoma; lesiones orgánicas cerebrales (arteriosclerosis cerebral); glaucoma de ángulo cerrado; parto; durante el último mes de gestación y en el momento del parto. Evitar administración conjunta con la anestesia de hidrocarburos halogenados (cloroformo, tricloroetileno) o ciclopropano.

Reacciones adversas

Frecuentes: taquicardia, cefalea, náuseas, vómitos, palpitaciones, ansiedad, nerviosismo, visión borrosa, palidez y frío en la piel, debilidad.

Poco frecuentes: dolor de pecho, cefalea, hipertensión arterial, sensación de falta de aire, temblores.

Raras: convulsiones, escalofríos, fiebre, mareos,

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Principalmente de mantenimiento, puesto que la epinefrina se inactiva rápidamente en el

organismo. Para la ansiedad administrar sedantes, para neutralizar los efectos presores administrar vasodilatadores de acción respiratoria rápida o bloqueantes beta adrenérgicos.

Interacciones

Medicamentos

Anestésicos orgánicos locales: sensibilizan al miocardio a la acción de la epinefrina.

Anestésicos locales parenterales: puede ocasionar isquemia y dar lugar a gangrena al usarse simultáneamente en zonas distales, como pene, dedos de la mano y pies.

Beta bloqueadores adrenérgicos, incluyendo los oftálmicos: pueden ocasionar inhibición mutua de los efectos terapéuticos y, además, riesgo de hipertensión arterial y bradicardia severa con posible bloqueo cardíaco.

Antidepresivos tricíclicos: pueden aumentar los efectos cardiovasculares y ocasionar arritmias, taquicardia, hipertensión arterial o hiperpirexia severa.

Vasodilatadores de acción rápida, como nitritos: pueden producir hipotensión severa y taquicardia.

Digitálicos: incrementa el riesgo de arritmias.

Ergoloid mesilato, ergometrina, ergotamina y oxitocina: pueden potenciar el riesgo para producir vasoconstricción, isquemia vascular periférica e hipertensión arterial.

Sustancias de contraste yodado: aumenta el riesgo de toxicidad neuronal.

Hormonas tiroideas: aumentan el riesgo de insuficiencia coronaria.

Xantinas y opiáceos: pueden producir efectos tóxicos aditivos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Las concentraciones sanguíneas de glucosa y las concentraciones séricas de ácido láctico pueden elevarse.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar y almacenar lejos del calor y de la luz solar directa, en ambiente adecuado.

Información básica para el paciente

La presentación al 1:1 000 (1 mg/mL) debe diluirse para su administración IV o intracar-

díaca. La administración intracardiaca debe ser realizada sólo por personal capacitado. La administración sucesiva en el mismo lugar de aplicación puede originar necrosis, por lo que debe rotarse el sitio de aplicación. Debe evitarse la administración en la zona de los glúteos (nalgas) por el riesgo de gangrena gaseosa. No utilizar si se presenta color rosáceo o pardo en el fármaco a utilizar.

Advertencia complementaria

No hay contraindicaciones para el uso de epinefrina en situaciones que comprometan la vida. No debe administrarse junto a anestésicos locales, en dedos, orejas, nariz o genitales, por el riesgo de necrosis tisular. Los niños hasta 6 años deben recibir dosis individualizada por el médico. La administración de adrenalina durante el embarazo puede producir anoxia en el feto. Los vasodilatadores de acción rápida como los nitritos pueden bloquear los efectos α adrenérgicos de la epinefrina. Los glucocorticoides e ipratropio en aerosol para inhalación pueden aumentar el riesgo de toxicidad por fluorocarbonatos. Cloroformo, ciclopropano, halotano o tricloroetileno pueden incrementar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Hipoglucemiantes orales o insulina pueden disminuir sus efectos. Antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la epinefrina.

HIDROCORTISONA R: C

Inyectable 100 mg (como succinato sódico)

Indicaciones

(1) Enfermedades alérgicas severas o incapacitantes, que no responden a tratamientos convencionales, incluyendo como coadyuvante en reacciones anafilácticas y anafilactoides, angioedema y edema laríngeo. (2) Enfermedades inflamatorias severas: dérmicas, intestinales, oftálmicas, respiratorias, cardíacas, neurológicas, hematológicas. (3) Profilaxis del síndrome de distress respiratorio neonatal. (4) Trastornos de la función adreno-

cortical. (5) Enfermedades del colágeno, reumáticas y extraarticulares. (6) Coadyuvante de la terapia antineoplásica; hipercalcemia. Edema del SNC por tumor. (7) Otras enfermedades como shock, neurotrauma, síndrome nefrótico, tiroiditis no supurativa, rechazo a trasplantes, triquinosis.

Dosis

Enfermedades alérgicas severas o incapacitantes

Adultos: IM o IV 100 a 500 mg c/6 a 8 h, administración lenta o infusión en 24 h, ó según necesidad, dependiendo del estado y respuesta del paciente. La dosis de mantenimiento no debe ser menor de 25 mg/g.

Niños: IM 0,5 a 4 mg/kg, a intervalos de 12 a 24 h.

Insuficiencia adrenal

Adultos: IM o IV 100 mg, inicio infusión en 24 h, dependiendo de la gravedad continuar con 100 mg c/8 h.

Niños: IM ó IV 0,2 mg/kg/dosis c/8 h.

Choque con peligro de muerte

Adultos: IV 500 a 2 mg inicialmente, repetir c/2 a 6 h, según necesidad clínica. Mantener dosis elevadas sólo mientras se establezca la condición del paciente y no más de 48 a 72 h.

Choque no adrenal

Adultos: IM, IV o infusión IV 100 a 500 mg inicialmente dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. Repetir en 2 a 6 h de acuerdo a la respuesta clínica.

Inflamación severa

Adultos: IM, IV o infusión IV 100 a 500 mg inicialmente dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. Repetir en 2 a 6 h de acuerdo a la respuesta clínica.

Farmacocinética

Buena absorción por vía IM. Su distribución es extensa en músculo, hígado, piel, intestino y riñón. Atraviesa la placenta y se excreta en leche materna. Se une a proteínas plasmáticas en forma amplia. Su metabolismo es hepático con la obtención de metabolitos inactivos. La depuración es renal principalmente y fecal muy escasa. Su $t_{1/2}$ es de 1,5 a 2 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria y puede aumentar el riesgo de ocasionar insuficiencia placentaria, disminución del peso en el recién nacido o parto con el producto muerto. (2) **Lactancia:** los estudios realizados no han documentado problemas; en dosis altas pueden causar supresión del crecimiento e inhibición en la producción de esteroides endógenos. (3) **Pediatría:** el uso prolongado puede inhibir el crecimiento y desarrollo en niños y adolescentes. (4) **Geriatría:** se incrementa el riesgo de producción de hipertensión arterial y osteoporosis. (5) **Insuficiencia renal:** puede agravar edemas, riesgo de necrosis avascular. (6) **Insuficiencia hepática:** riesgo de toxicidad. (7) **SIDA:** riesgo de infecciones no controladas. (8) **Tuberculosis activa o latente e infecciones fúngicas:** puede agravarse. (9) **ICC:** riesgo de agravamiento de edemas. (10) **Diabetes mellitus:** puede agravarse hiperglicemia. (11) **Esofagitis, gastritis o úlcera péptica activa o latente:** riesgo de hemorragia y perforación. (12) **Miastenia grave:** puede agravarse inicialmente la debilidad muscular. (13) **Osteoporosis:** puede agravarse. (14) **Herpes simple ocular:** posibilidad de perforación corneal.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana específica, vacunas con virus vivos en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras, heridas, acné, pie de atleta, úlceras de encarnados, escoceduras o irritaciones de los pañales, mucosas (anal, genital, bucal).

Reacciones adversas

El riesgo en la aparición de efectos indeseables aumenta con la dosis y duración del tratamiento.

Frecuentes: falsa sensación de bienestar, aumento del apetito, indigestión, nerviosismo o inquietud e insomnio; pancreatitis, gastritis, úlcera péptica, acné y otros problemas cutáneos, síndrome de Cushing, retención de sodio

y líquidos, hipocalcemia (arritmias, calambres musculares), osteoporosis.

Poco frecuentes: diabetes mellitus, cataratas, disminución del crecimiento en niños y adolescentes.

Raras: escozor, adormecimiento, dolor, hormigueo, enrojecimiento e hinchazón cerca del lugar de inyección, disturbios mentales (delirio, ilusiones, euforia, paranoia y episodios maniaco-depresivos).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. En depresión mental, disminuir la dosificación del corticoide o interrumpir el tratamiento; si es necesario administrar una fenotiazina. No utilizar antidepresivos tricíclicos.

Interacciones

Medicamentos

Paracetamol: puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.

Alcohol, AINE, anticoagulantes orales, heparinas, estreptoquinasa o uroquinasa: aumentan el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.

Amfotericina B e inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida): pueden producir hipocalcemia severa.

Antidepresivos tricíclicos: pueden exacerbar las perturbaciones mentales.

Insulina: puede requerir ajuste de dosificación.

Atropina y otros muscarínicos: riesgo de incremento de la presión intraocular.

Antitiroideos u hormonas tiroideas: se requiere ajustar la dosis de hidrocortisona (el aclaramiento metabólico de los corticoides está disminuido en los hipotiroideos e incremento en los hipertiroideos).

Asparaginasa: puede incrementarse el efecto hiperglicemiante de este antineoplásico.

Anticonceptivos orales con estrógenos: existe el riesgo de incrementar los efectos terapéuticos y tóxicos de los glucocorticoides.

Glicósidos digitálicos, diuréticos: incre-

mentan la posibilidad de arritmias o toxicidad digital asociada a hipocalcemia.

Otros inmunosupresores: incrementan el riesgo de infección y la posibilidad de desarrollo de linfomas u otros trastornos linfoproliferativos.

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes: se puede potenciar el bloqueo e incrementar el riesgo de depresión respiratoria o parálisis.

Vacunas con virus vivos u otras inmunizaciones: se incrementa el riesgo del desarrollo de la infección viral.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede disminuir el recuento de basófilos, eosinófilos, linfocitos y monocitos, así como los niveles de potasio y calcio. Puede incrementar los niveles de glucosa, lípidos, sodio y ácido úrico; así como el número de polimorfonucleares. El recuento de plaquetas puede aumentar o disminuir. Interfiere con las pruebas de gonadotropina, TRH, captación de yodo radiactivo y de sensibilidad cutánea.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia en ambiente protegido de la luz solar.

Información básica para el paciente

El fármaco puede ser administrado por vía IM, IV o infusión IV. En situaciones de emergencia emplear la vía IV, entre 30 segundos y 10 minutos según la dosis. Desechar si el producto presenta partículas o decoloración. Seguir las instrucciones del fabricante respecto a la reconstitución del fármaco.

Advertencia complementaria

Los adrenocorticoides incrementan la susceptibilidad a infecciones, no administrar en pacientes con infección viral o bacteriana no controlada que comprometa la vida del paciente. Evitar las vacunaciones con virus activos debido a la supresión inmune. No discontinuar bruscamente el fármaco por riesgo de exacerbar el cuadro subyacente o evento fatal. Pacientes en tratamiento prolongado y con infección, trauma o sometidos a cirugía

tienen mayor riesgo de presentar un cuadro de insuficiencia adrenal grave.

LORATADINA

R: B

Tableta 10 mg

Liq. oral 5 mg/ 5mL

Indicaciones

(1) Alergia y rinitis. (2) Urticaria idiopática crónica. (3) Conjuntivitis alérgica.

Dosis

Rinitis, rinorrea, prurito, urticaria idiopática crónica y conjuntivitis alérgica.

Adultos: VO 10 mg/d 1 v/d.

Niños: 2 a 12 años con peso < 30 kg: VO 5 mg 1 v/d.

2 a 12 años con peso ≥ 30 kg: VO 10 mg 1 v/d.

Farmacocinética

Posee una buena absorción a nivel del TGI, la ingesta de alimentos retrasa la velocidad de absorción. No cruza la BHE, se excreta en la leche materna, se une a proteínas plasmáticas hasta un 97%. Se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P-450 (CYP) sistema enzimático microsomal principalmente por hidrólisis del moeti carbamato a su metabolito activo *desloratadina*. La desloratadina es farmacológicamente activa y su unión a proteínas plasmáticas es entre un 73 a 77%; además este metabolito se distribuye en la leche materna y se metaboliza por hidroxilación y conjugación. La excreción de la loratadina es renal en un 40% y fecal en un 40%, la excreción de sus metabolitos se da por ambas vías especialmente a los diez días.

Precauciones:

(1) **Embarazo:** estudios en animales no han demostrado efectos adversos sobre el feto. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación por lo que el médico lo indicará sólo en

caso de evidente necesidad. **(2) Lactancia:** la loratadina se excreta en la leche materna moderadamente por lo que debería suspenderse la administración del fármaco durante este período. **(3) Pediatría:** no se ha establecido la seguridad en menores de 2 años de edad. **(4) Geriatría:** los niveles plasmáticos pueden incrementarse. **(5) Insuficiencia renal:** con depuración de creatinina < 30 mL, administrar 5 mg/d o 10 mg en días alternos. **(6) Insuficiencia hepática:** administrar 5 mg/d o 10 mg alternando días durante el tratamiento.

Contraindicaciones

Excepto bajo especiales circunstancias, este medicamento no debe ser usado cuando los siguientes: problemas médicos existen: deterioro de la función hepática; historia de prolongación del intervalo QT.

El riesgo/beneficio debe ser considerado cuando los siguientes problemas médicos existen: obstrucción del cuello de la vejiga, hipertrofia prostática sintomática, predisposición o retención urinaria; predisposición o glaucoma de ángulo cerrado; glaucoma de ángulo abierto, hipokalemia; sensibilidad a loratadina.

Reacciones adversas

Frecuentes: palpitaciones, fotosensibilidad, xerostomía, diarrea, dispepsia, somnolencia, cefalea, fatiga, agitación.

Poco frecuentes: hipotensión, hipertensión, dermatitis, urticaria, disgeusia, anorexia, prurito, rash, malestar abdominal, estreñimiento, gastritis, dismenorrea, artralgia, mialgia, broncoespasmo, tos, angioedema, alopecia, trombocitopenia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los signos incluyen depresión o estimulación del SNC, ataxia, atetosis, síntomas extrapiramidales y anticolinérgicos. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, realizar lavado gástrico, administrar catárticos salinos, controlar la hipotensión con vasopresores; pero no administrar adrenalina. Controlar las reacciones extrapiramidales con antiparkinsono-

nianos. No prescribir analépticos por el riesgo de convulsiones.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol u otros medicamentos depresores del SNC: sedación.

Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica: sedación.

Eritromicina, ketoconazol, cimetidina: pueden inhibir el metabolismo de la loratadina.

Aminoglucósidos, AINE, carboplatino, cisplatino, cloroquina, furosemida, hidroxiclolorquina, quinidina, vancomicina: loratadina puede enmascarar la ototoxicidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Loratadina puede alterar los resultados de las pruebas de sensibilidad cutánea. Debe suspenderse la administración de loratadina 2 o 4 días antes de las pruebas de sensibilidad.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C. Mantener lejos del calor. Proteger de la luz solar directa.

Información básica para el paciente

Administrar junto con los alimentos para aumentar su absorción.

Advertencia complementaria

Evaluar la relación riesgo - beneficio en las siguientes condiciones: insuficiencia hepática o renal. Administrar con cautela junto a fármacos inhibidores del metabolismo hepático. Es importante no tomar más medicamento que la cantidad recomendada.

Se recomienda tomar con alimentos, agua, o leche para minimizar la irritación gástrica.

Evitar el consumo de alcohol u otros depresores del SNC.

**METIL
PREDNISOLONA**

R: C

Inyectable 500 mg (como succinato sódico)

Indicaciones

(1) Antiinflamatorio; inmunosupresor. **(2)** Insuficiencia adrenocortical aguda o prima-

ria crónica. (3) Síndrome adrenogenital. (4) Enfermedades alérgicas, enfermedades del colágeno. (5) Anemia hemolítica adquirida, anemia hipoplásica congénita, trombocitopenia secundaria en adultos. (6) Enfermedades reumáticas, enfermedades oftálmicas, enfermedades respiratorias. (7) Tratamiento del shock. (8) Enfermedades neoplásicas (manejo paliativo de leucemias y linfomas en adultos y de leucemia aguda en la niñez). (9) Estados edematosos. (10) Enfermedades gastrointestinales (para ayudar al paciente a superar períodos críticos en colitis ulcerativa y enteritis regional). (11) Triquinosis con compromiso miocárdico.

Dosis

Adultos: IA, Intralesional o en tejidos blandos de 4 a 80 mg repetidos a intervalos de una a cinco sem si es necesario. En esclerosis múltiple: 200 mg/d durante 1 sem, seguido de 80 mg/d promedio durante un mes. En exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple: IM, 200 mg/d durante 1 sem y después de 80 mg/d alternos durante un mes.

Niños: Oral, de 0,417 a 1,67 mg/kg de peso corporal o 12,5 a 50 mg/m²SC/d fraccionados en tres o cuatro tomas. En insuficiencia adrenocortical: 0,117 mg por kg de peso corporal o 3,33 mg/m²SC fraccionados en 3 a 4 tomas.

Farmacocinética

Se absorbe VO en forma rápida y casi por completo y por vía parenteral (IV - IM) el comienzo de la acción es rápido con obtención del efecto máximo en una hora. Su unión a las proteínas es muy alta y la vida media de esta droga es de aproximadamente 3 horas. La mayor parte del fármaco se metaboliza principalmente en el hígado a metabolitos inactivos. Se elimina por metabolismo, seguido de excreción renal de sus metabolitos activos.

Precauciones

Tener en cuenta que cuando aumenta el riesgo de infección durante el tratamiento, en pacientes geriátricos y pediátricos aumenta el riesgo de reacciones adversas.

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria y pueden aumentar el riesgo de ocasionar insuficiencia placentaria, disminución del peso en el recién nacido o parto con el producto muerto. (2) **Lactancia:** los estudios realizados no reportan problemas; en altas dosis puede causar supresión del crecimiento e inhibición en la producción de esteroides endógenos. (3) **Pediatría:** el uso prolongado puede inhibir el desarrollo de niños y adolescentes. (4) **Geriatría:** se incrementa el riesgo de hipertensión y osteoporosis. (5) **Insuficiencia hepática:** riesgo de toxicidad. (6) **Insuficiencia renal:** puede agravar edemas, riesgo de necrosis vascular. (7) **SIDA:** riesgo de infecciones no controladas. (8) **Tuberculosis activa o latente e infecciones fúngicas:** pueden agravarse. (9) **ICC:** riesgo de agravamiento de edemas. (10) **Diabetes Mellitus:** puede agravarse hiperglicemia. (11) **Esofagitis, gastritis o úlcera péptica activa o latente:** riesgo de hemorragia y perforación. (12) **Miastenia grave:** puede agravarse inicialmente la debilidad muscular. (13) **Osteoporosis:** puede agravarse. (14) **Herpes simple ocular:** posibilidad de perforación corneal.

Contraindicaciones

Infección fúngica sistémica. Hipersensibilidad a los componentes. Para todas las indicaciones, se debe evaluar la relación riesgo - beneficio en presencia de SIDA, cardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, diabetes mellitus, glaucoma de ángulo abierto, disfunción hepática, miastenia gravis, hipertiroidismo, osteoporosis, lupus eritematoso, TBC activa, disfunción renal severa.

Reacciones adversas

El riesgo que se produzcan reacciones adversas, tanto sistémica como locales, aumenta con la duración del tratamiento o con la frecuencia de la administración. Las perturbaciones psíquicas también pueden estar relacionadas con las dosis. Con la inyección local pueden aparecer lesiones en tejidos articulares o reacciones alérgicas locales.

Frecuentes: falsa sensación de bienestar, aumento del apetito, indigestión, nerviosismo o inquietud e insomnio; pancreatitis, gastritis, úlcera péptica, acné u otros problemas cutáneos; síndrome de Cushing, retención de sodio y líquidos, hipocalcemia (arritmias, calambres musculares); osteoporosis.

Poco frecuentes: diabetes mellitus, visión borrosa, polidipsia, disminución del crecimiento en niños y adolescentes.

Raras: escozor, adormecimiento, dolor y hormigueo en la zona de inyección rash cutáneo, melena, hipertensión, calambres, mialgias, náuseas, vómitos, debilidad muscular, miopatías por esteroideos, hematomas no habituales, perturbaciones psíquicas (obnubilación, paranoia, psicosis, ilusiones, delirio, episodios maniaco compulsivos).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte.

Interacciones

Medicamentos

Paracetamol: incrementa la formación de un metabolito hepatóxico.

AINE, alcohol, cumarinas, heparina, estreptoquinasa o uroquinasa: puede aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias GI.

Amfotericina B: puede causar hipokalemia severa.

Andrógenos o esteroides anabólicos: puede aumentar el riesgo de edemas.

Cumarinas, heparina, estreptoquinasa o uroquinasa: disminuye los efectos de los anticoagulantes.

Los antidepresivos tricíclicos: alivian y pueden exacerbar las alteraciones mentales inducidas por los corticoides.

Fenitoína, fenobarbital, adrenalina, rifampicina, efedrina, carbamazepina, primidona: disminuye el efecto

Hipoglicemiantes orales e insulina: pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre por lo que hay que regular la dosis.

Los anticonceptivos orales o los estrógenos: incrementan la vida media de los cor-

ticoides y con ello sus efectos tóxicos. Los glucósidos digitálicos aumentan el riesgo de arritmias.

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes: se puede potenciar el bloqueo e incrementar el riesgo de depresión respiratoria o parálisis.

Vacunas con virus vivos u otras inmunizaciones: se incrementa el riesgo del desarrollo de la infección.

Inmunosupresores con dosis inmunosupresoras de corticoides: puede aumentar el riesgo de infección y la posibilidad de desarrollo de linfomas u otros trastornos linfoproliferativos. Aumentan el metabolismo de la mexiletina con su disminución plasmática.

Alimentos

Que contengan sodio: pueden provocar edemas e hipertensión arterial.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Con los resultados de las pruebas de supresión con dexametasona debido a otras medicaciones: alcohol (dependencia crónica), glitetimida, meprobamato, metaculona o metilprilona, benzodiazepinas (dosis altas), ciproheptadina (dosis altas), tratamiento glucocorticoide a largo plazo o indometacina: puede producir resultados falsamente positivos en las pruebas para la depresión endógena.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar bajo 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C. Conservar en envase hermético. A menos que el fabricante especifique lo contrario. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Administración oral debe darse con los alimentos para minimizar la irritación gastrointestinal. No usar más cantidad de lo prescrito. Si la dosis omitida está indicada: una vez al día tomar lo antes posible, no cercano a la próxima dosis. No duplicar la dosis. En días alternos tomar lo antes posible si solo se recuerda por la mañana, de no ser así ingerir a la mañana siguiente y después alternadamente. Consultar con el médico antes de la interrupción de la dosis, si existe recurrencia o

empeoramiento cuando se disminuye la dosis o se interrumpe el tratamiento. Después de la administración IA guardar reposo.

Advertencia complementaria

La administración IM debe inyectarse profundamente en el glúteo para evitar la atrofia muscular local. Se recomienda no usar el deltoides debido a la mayor incidencia de atrofia local. Las inyecciones IA deben repetirse a una frecuencia no superior a una vez cada tres semanas y así evitar lesiones en las articulaciones. No inyectar en una articulación donde hubo infección o en la que exista infección presente.

PREDNISONA

R; B

Tableta 5 mg, 20 mg, 50 mg

Indicaciones

(1) Insuficiencia adrenocortical aguda o primaria crónica. (2) Síndrome adrenogenital. (3) Enfermedades alérgicas. (4) Enfermedades del colágeno. (5) Anemia hemolítica adquirida. (6) Anemia hipoplásica congénita. (7) Trombocitopenia secundaria en adultos. (8) Enfermedades reumáticas. (9) Enfermedades oftálmicas. (10) Tratamiento del shock. (11) Enfermedades respiratorias. (12) Enfermedades neoplásicas (manejo paliativo de leucemias y linfomas en adultos y leucemia aguda en la niñez). (13) Estados edematosos. (14) Enfermedades gastrointestinales (para ayudar al paciente a superar períodos críticos en colitis ulcerativa y enteritis regional). (15) Triquinosis con compromiso miocárdico.

Dosis

Adultos: VO dosis inicial de 5 - 60 mg/d en una dosis única o fraccionada en varias tomas. Estas dosis se pueden mantener o ajustar en función de la respuesta terapéutica. En esclerosis múltiple: 200 mg/d de prednisona durante 1 semana, seguidos por 80 mg interdiario durante 1 mes. La administración con el esquema de tratamiento en días al-

ternados (TDA) se utiliza para disminuir la aparición de efectos indeseables de los glucocorticoides en los tratamientos prolongados; el esquema TDA incluye la administración interdiaria durante la mañana, del doble de la dosis diaria prescrita.

Farmacocinética

La absorción es rápida casi por completo. El efecto pico ocurre de 1-2 horas. La vida media biológica de la prednisona es de 18 - 36 horas. Se metaboliza principalmente en el hígado a sus metabolitos activos, seguido de excreción renal.

Precauciones

Varicela, sarampión. Monitorizar en insuficiencia cardíaca severa, hipotiroidismo o cirrosis hepática (ajustar dosis). En tratamiento prolongado puede producir pancreatitis aguda grave (en pediátricos) e incremento de presión intracraneal. No interrumpir bruscamente el tratamiento.

Contraindicaciones

Infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana específica, vacunas con virus vivos en pacientes que reciben dosis inmunosupresores. Infección fúngica sistémica, hipersensibilidad a los componentes.

Reacciones adversas

Poco Frecuentes: úlceras gástricas y duodenales, reducción de tolerancia a glucosa y menor resistencia a infecciones. En tratamiento de larga duración: S. de Cushing, obesidad faciotroncular con cara de luna llena, amenorrea, hirsutismo, impotencia; acné esteroideo, retrasos en cicatrización de heridas, estrías; atrofia y debilidad muscular, osteoporosis; glaucoma, cataratas; depresión, irritabilidad, euforia, aumento del apetito y vigor, pseudotumor cerebral, manifestaciones de epilepsia latente; úlceras gástricas y duodenales, hemorragias gastrointestinales; diabetes mellitus, alteraciones electrolíticas, inactividad o atrofia del córtex adrenal, retraso de crecimiento en niños; HTA; linfopenia, eosinopenia,

politemia, empeoramiento procesos inmunes, enmascaramiento de infecciones.

Requieren atención médica si se producen durante el uso a largo plazo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales: en depresión mental, disminuir la dosificación o interrumpir el tratamiento; si es necesario administrar una fenotiazina. No utilizar antidepresivos tricíclicos. Suspender el fármaco gradualmente.

Interacciones

Medicamentos

Carbamazepina, rifampicina, fenitoína, barbitúricos, antiácidos (aluminio y magnesio): efecto disminuido.

Eritromicina, ketoconazol: efecto aumentado.

Glucósidos cardíacos, relajantes musculares: aumenta efecto de éstos.

Diuréticos: aumenta excreción de potasio.

Amfotericina B: aumenta hipocaliemia.

Ciclosporina: aumenta el riesgo de convulsiones cerebrales.

AINE: aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Antidiabéticos, anticoagulantes cumarínicos: reduce efecto de éstos.

Ciclofosfamida: reduce o aumenta la actividad de ésta.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar bajo 40°C, preferentemente entre 15 - 30°C. Mantener en envase hermético, en envase fotoprotector. En soluciones orales, evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Descritas anteriormente en dexametasona.

Advertencia complementaria

Descritas anteriormente en dexametasona.

Si el tratamiento se inicia con la administración diaria, el cambio a días alternos debe realizarse gradualmente, después de que el estado del paciente se haya estabilizado. Sin

embargo para algunas patologías, tales como la nefrosis infantil el tratamiento puede iniciarse con la administración en días alternos.

En el tratamiento y control de las intoxicaciones o envenenamientos se pueden emplear dos tipos de sustancias; las llamadas de acción específica, antídotos y antagonistas, que actúan directamente sobre el tóxico o sobre los receptores donde se unen éstos respectivamente; bloqueando su acción dañina (comprende la relación señalada en el ítem 4.2.); y los agentes de acción inespecífica, llamados así, porque pueden bloquear o disminuir la acción de la mayoría de tóxicos, ya sea, disminuyendo la absorción (**carbón activado**), debido a que ejerce su actividad por adsorción; o favoreciendo su eliminación (**ipecacuana**) debido a que provoca inducción del vómito.

4.1 Inespecíficos

CARBÓN ACTIVADO R: C

Polvo 50 g

Indicaciones

Tratamiento de emergencia en intoxicaciones no específicas: antídoto, adsorbente de la mayoría de fármacos y sustancias químicas, excepto: ácidos y álcalis cáusticos, etanol, metanol, sulfato ferroso, derivados del petróleo (Ej. kerosene, gasolina), cianuro, litio, ácido bórico, arsénico y metotrexato.

Dosis

Se recomienda su uso dentro de las 4 h posteriores a la ingestión del tóxico.

Adultos: 25 a 100 g VO diluido en 240 mL de agua.

Niños: 1 g/kg ó 25 a 50 g VO diluido en 120 mL de agua.

Farmacocinética

No se absorbe en el TGI. No es metabolizado. Se elimina en las heces.

Precauciones

(1) Embarazo, lactancia y geriatría: no sufre absorción a través del TGI, ni se han demostrado problemas. **(2) Pediatría:** no se recomienda emplearlo asociado con sorbitol en menores de 1 año, por incremento del riesgo de excesiva catarsis. En mayores de 1 año, se debe considerar el peso para determinar la seguridad de este catártico, no debiendo exceder de 3 g/kg de peso. **(3) Geriatría:** administrado con sorbitol, puede incrementar el riesgo de severa catarsis con pérdida de líquidos y electrolitos. **(4) Insuficiencia renal o hepática:** en general no requiere ajustar dosis. **(5) Ausencia de sonidos intestinales:** incrementa el riesgo de complicaciones gastrointestinales, como obstrucción. **(6) Intoxicaciones por productos que retrasan el vaciamiento gástrico y disminuyen el nivel de conciencia:** peligro de bronco aspiración; mantener vigilancia especial.

Contraindicaciones

Presencia de riesgo de obstrucción, hemorragia o perforación intestinal, cirugía reciente, ingestión de agentes corrosivos, previo a la endoscopia, anomalías de la integridad anatómica del TGI. Presencia de íleo u obstrucción intestinal.

Reacciones adversas

Frecuentes: heces negras, vómito, diarrea, constipación y/u obstrucción intestinal.

Poco frecuentes: dolor abdominal, aspiración pulmonar del fármaco.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No inducir al vómito.

Interacciones**Medicamentos**

Acetilcisteína oral: disminuye su efectividad como antidoto del paracetamol por reducción de su absorción.

Ipecacuana: el jarabe de ipecacuana puede disminuir la eficacia del carbón activado debido a inducción del vómito.

Polietilenglicol y soluciones electrolíticas: disminuye la capacidad de adsorción del carbón activado.

Otros medicamentos orales: disminuyen su efectividad debido a la absorción que sufren, e incrementan su eliminación con el carbón activado.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Mantener en envase hermético (metal o vidrio). Evitar la refrigeración.

Información básica para el paciente

El carbón activado puede oscurecer las heces.

Advertencia complementaria

Previo a su empleo se recomienda practicar el vaciamiento gástrico. Debe ser administrado por personal médico.

IPECACUANA**R: C**

Liq. oral 0,14% (7 mg/5 mL) alcaloides totales

Indicaciones

Intoxicaciones no específicas (para inducir emesis).

Dosis

Adultos: De 15 a 30 mL VO, luego administrar 240 mL de agua.

Niños: Menores de 1 año: de 5 a 10 mL VO, luego administrar 120 mL de agua. De 1 a 12 años: 15 mL VO, luego administrar de 120 a 240 mL de agua. Repetir la dosis, si después de 30 min no se induce el vómito.

Farmacocinética

Inicio de acción entre 15 a 30 min. Duración de acción de 25 a 30 min, en algunos casos puede ser mayor (60 min). Absorción en TGI en cantidad significativa cuando no se produce emesis. Excreción por vía renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (2)

Lactancia: se desconoce si se distribuye en leche materna, los estudios no han demostrado problemas. (3) **Pediatría:** en niños

menores de 1 año se incrementa el riesgo de aspiración; su uso requiere supervisión médica. (4) **Geriatría:** estudios adecuados no han demostrado problemas, que limiten su uso. (5) **Insuficiencia renal o hepática:**

no se han realizado estudios que demuestren problemas adicionales o necesidad de ajustar dosificación. (6) **Ingestión de hidrocarburos (kerosene, gasolina, petróleo, tinner, entre otros):** incrementa el riesgo de neumonitis por aspiración. (7) **Enfermedad cardíaca:** incrementa el riesgo de taquicardia, hipotensión dolor torácico precordial, disnea y anomalías del electrocardiograma.

no se han realizado estudios que demuestren problemas adicionales o necesidad de ajustar dosificación. (6) **Ingestión de hidrocarburos (kerosene, gasolina, petróleo, tinner, entre otros):** incrementa el riesgo de neumonitis por aspiración. (7) **Enfermedad cardíaca:** incrementa el riesgo de taquicardia, hipotensión dolor torácico precordial, disnea y anomalías del electrocardiograma.

no se han realizado estudios que demuestren problemas adicionales o necesidad de ajustar dosificación. (6) **Ingestión de hidrocarburos (kerosene, gasolina, petróleo, tinner, entre otros):** incrementa el riesgo de neumonitis por aspiración. (7) **Enfermedad cardíaca:** incrementa el riesgo de taquicardia, hipotensión dolor torácico precordial, disnea y anomalías del electrocardiograma.

no se han realizado estudios que demuestren problemas adicionales o necesidad de ajustar dosificación. (6) **Ingestión de hidrocarburos (kerosene, gasolina, petróleo, tinner, entre otros):** incrementa el riesgo de neumonitis por aspiración. (7) **Enfermedad cardíaca:** incrementa el riesgo de taquicardia, hipotensión dolor torácico precordial, disnea y anomalías del electrocardiograma.

no se han realizado estudios que demuestren problemas adicionales o necesidad de ajustar dosificación. (6) **Ingestión de hidrocarburos (kerosene, gasolina, petróleo, tinner, entre otros):** incrementa el riesgo de neumonitis por aspiración. (7) **Enfermedad cardíaca:** incrementa el riesgo de taquicardia, hipotensión dolor torácico precordial, disnea y anomalías del electrocardiograma.

no se han realizado estudios que demuestren problemas adicionales o necesidad de ajustar dosificación. (6) **Ingestión de hidrocarburos (kerosene, gasolina, petróleo, tinner, entre otros):** incrementa el riesgo de neumonitis por aspiración. (7) **Enfermedad cardíaca:** incrementa el riesgo de taquicardia, hipotensión dolor torácico precordial, disnea y anomalías del electrocardiograma.

no se han realizado estudios que demuestren problemas adicionales o necesidad de ajustar dosificación. (6) **Ingestión de hidrocarburos (kerosene, gasolina, petróleo, tinner, entre otros):** incrementa el riesgo de neumonitis por aspiración. (7) **Enfermedad cardíaca:** incrementa el riesgo de taquicardia, hipotensión dolor torácico precordial, disnea y anomalías del electrocardiograma.

no se han realizado estudios que demuestren problemas adicionales o necesidad de ajustar dosificación. (6) **Ingestión de hidrocarburos (kerosene, gasolina, petróleo, tinner, entre otros):** incrementa el riesgo de neumonitis por aspiración. (7) **Enfermedad cardíaca:** incrementa el riesgo de taquicardia, hipotensión dolor torácico precordial, disnea y anomalías del electrocardiograma.

no se han realizado estudios que demuestren problemas adicionales o necesidad de ajustar dosificación. (6) **Ingestión de hidrocarburos (kerosene, gasolina, petróleo, tinner, entre otros):** incrementa el riesgo de neumonitis por aspiración. (7) **Enfermedad cardíaca:** incrementa el riesgo de taquicardia, hipotensión dolor torácico precordial, disnea y anomalías del electrocardiograma.

Raras: miopatía tóxica, toxicidad cardíaca y muerte como resultado de uso crónico, entre mujeres jóvenes con anorexia nerviosa, bulimia y otras enfermedades relacionadas con éstas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No administrar catárticos.

Interacciones

Medicamentos

Antieméticos: ingestión previa de estos medicamentos disminuye la respuesta.

Bebidas carbonatadas: no se recomienda su uso concomitante por riesgo de distensión abdominal.

Carbón activado: sólo se recomienda emplearlo después de inducir el vómito.

Alimentos

Leche o productos lácteos: disminuyen efectividad de ipecacuana.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener de preferencia por debajo de 25°C. Mantener en envase bien cerrado.

Información básica para el paciente

El uso del medicamento en niños menores de 1 año incrementa el riesgo de aspiración. Evitar ingestión concurrente de leche, gaseosas. No administrar a pacientes deprimidos o comatosos.

Advertencia complementaria

Se han asociado serios efectos adversos potencialmente fatales con el uso crónico de jarabe de ipecacuana en individuos con desórdenes tales como anorexia y bulimia nerviosa.

4.2 Específicos

ACETILCISTEÍNA

R; B

Inyectable 200 mg/mL / 10mL

Indicaciones

Intoxicación por paracetamol y tetracloruro de carbono.

Dosis

Se recomienda iniciar la administración rápidamente (antes de 10 a 12 h después de la sobredosis), debido a que su efectividad disminuye con relación al tiempo transcurrido (sólo es eficaz hasta las 16 a 24 h después de la ingesta). Es aconsejable controlar los niveles plasmáticos del tóxico durante la administración del antídoto.

Adultos y niños: VO, inicialmente 140 mg/kg; luego administrar 70 mg/kg VO, c/4 h por 17 dosis adicionales (si en alguna administración se produce el vómito, repetir la dosis). Alternativamente, se puede administrar por infusión IV, en dosis de carga de 150 mg/kg durante 1 h, seguido por una dosis de mantenimiento de 50 mg/kg en infusión IV durante 4 h, y luego una segunda dosis de mantenimiento de 100 mg/kg en infusión IV durante 16 h

Farmacocinética

Después de la administración oral se absorbe en el TGI. Se une a proteínas plasmáticas en 50%. Metabolismo hepático rápido y extenso. Luego de la administración IV, su $t_{1/2}$ aproximado es de 5,5 h en adultos y 11 h en neonatos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas; se reporta uso efectivo y seguro, previniendo la hepatotoxicidad, tanto en la madre como en el feto. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna; los estudios realizados no han demostrado problemas. (3) **Pediatría y geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (4) **Insuficiencia renal:** no se han realizado estudios que demuestren la necesidad de ajustar dosificación. (5) **Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios que señalen ajustar dosificación. (6) **Asma:** incrementa el riesgo de reacciones broncoespásticas (administración intravenosa). (7) **Enfermedades que predisponen a hemorragia gastrointestinal (várices esofágicas, úlcera péptica):** incrementa el riesgo de hemorragia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la acetilcisteína.

Reacciones adversas

Administración IV:

Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad: rash, urticaria, prurito, hipotensión, disnea, eritema facial; fiebre; vértigo.

Administración VO:

Raras: náuseas, vómitos, somnolencia, fiebre, reacciones alérgicas broncoespásticas, dermatitis, edema facial.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Carbón activado: disminuye la efectividad de la acetilcisteína oral por absorción incrementando su eliminación.

Carbamazepina: mayor riesgo de niveles sub-terapéuticos del anticonvulsivante por incremento de su depuración.

Nitroglicerina: se incrementa la hipotensión y cefalea inducida por nitroglicerina.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 25°C.

Información básica para el paciente

La solución reconstituida es estable a temperatura ambiente por 24 horas.

Advertencia complementaria

La acetilcisteína es incompatible con metales, especialmente hierro, níquel y cobre.

ATROPINA SULFATO

Inyectable 0,5 mg/mL, 1 mg/mL

(ver sección 1.3. Coadyuvantes de la anestesia, medicación preoperatorio, sedación para procedimientos breves y miorelajantes de acción periférica).

CALCIO GLUCONATO

Inyectable 10% (Equivalente a 8,4 mg/mL de calcio) / 10 mL

(ver sección 28. Vitaminas y minerales).

DEFEROXAMINA MESILATO

R: C

Inyectable 500 mg

Indicaciones

Antídoto en intoxicación por: (1) Hierro (aguda y crónica). (2) Aluminio (tratamiento y diagnóstico).

Dosis

Adultos y niños mayores de 3 años: intoxicación por hierro:

Aguda: inicialmente 90 mg/kg IM; luego, 45 mg/kg IM (máximo 1 g/dosis) c/4 a 12 h, ó 15 mg/kg/h IV, hasta un máximo de 90 mg/kg c/8 h, no exceder de 6 g/d y 15 mg/kg/h en infusión IV.

Crónica: de 500 a 1000 mg/d IM ó 2 g por infusión IV (no exceder de 15 mg/kg/h) ó 1 a 2 g (20 a 40 mg/kg) administradas por un periodo de 8 a 24 h por medio de bomba de infusión.

Intoxicación por aluminio: (100 mg de deferoxamina se unen a 4,1mg de aluminio). A pacientes en tratamiento de hemodiálisis o hemofiltración con intoxicación moderada por aluminio, administrar 1 g de deferoxamina 1 v/sem en infusión IV lenta durante 2 h, cada tercera sesión de diálisis.

En diálisis peritoneal, 1 a 1,5 g administrado en el líquido de diálisis 1 v/sem en infusión IV lenta, IM o SC. Para diagnóstico de intoxicación por aluminio: 1 g infusión IV (no exceder de 15 mg/kg/h), aproximadamente 2 h después de la diálisis.

Niños menores de 3 años: Intoxicaciones por hierro: aguda: 15 mg/kg/h IV; crónica: 10 mg/kg/d.

Intoxicación por aluminio (diagnóstico): de 15 a 20 mg/kg infusión IV, no exceder de 15 mg/kg/h (recomendable administrar 2 h después de la diálisis).

Farmacocinética

Se absorbe por VO pero presenta baja biodisponibilidad (menor a 15%). Amplia distribución en tejidos corporales luego de la administración IV. Se metaboliza en el tejido hepático a ferrioxamina. Su $t_{1/2}$ es de 6,1 h. El fármaco inalterado y su metabolito se excretan por vía renal.

Precauciones

(1) Embarazo: estudios realizados en animales han demostrado problemas de anomalías a nivel óseo. No se han demostrado problemas en humanos. Se recomienda evitar su uso durante el embarazo, debido a que el hierro puede ser potencialmente dañino para el feto.

(2) Lactancia: se desconoce si se distribuye en leche materna, no se han reportado problemas. **(3) Pediatría:** no se ha establecido la eficacia y seguridad en niños menores de 3 años. Los niños mayores son más sensibles a la toxicidad auditiva u ocular con terapia prolongada de altas dosis. **(4) Geriatría:** este grupo es más propenso a descompensación cardíaca, se recomienda monitoreo durante el empleo de este antídoto. **(5) Insuficiencia renal:** en casos leves requiere ajustar dosificación, no se recomienda su uso en los casos moderados o severos. **(6) Insuficiencia hepática:** en general no requiere ajuste de dosis. **(7) Desórdenes auditivos y oculares:** pueden exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a deferoxamina, pacientes con anuria, hemocromatosis primaria.

Reacciones adversas

Frecuentes: convulsiones, palpitaciones, hipotensión o shock, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, desórdenes de la visión periférica, nocturna y de color, síndrome de distrés respiratorio, dolor o inflamación en el lugar de aplicación de la inyección.

Poco frecuentes: eritema, urticaria, prurito, rash, anafilaxia, pérdida de la audición, desórdenes gastrointestinales, diarrea, dificultad urinaria, fiebre, hipocalcemia (sólo utilizado

para intoxicación por aluminio), calambres en las piernas, trombocitopenia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Ácido ascórbico: mejora la quelación e incrementa la cantidad de hierro excretado.

Levomepromazina: evitar el uso concomitante.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Falso incremento de la capacidad de unión del hierro total.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura menor de 25°C. Proteger de la luz. Las soluciones reconstituidas pueden ser almacenadas a temperatura ambiente por 7 días.

Información básica para el paciente

La orina puede tomar una coloración rosada o rojiza.

Advertencia complementaria

Para uso intramuscular e intravenoso preparar la solución añadiendo 2 y 8 mL de agua estéril para inyección a cada vial de 500 mg y 2 g respectivamente. Para infusión intravenosa preparar las soluciones en cloruro de sodio 0,9%, dextrosa al 5% o lactato de Ringer; con otras soluciones puede precipitar. Soluciones turbias del fármaco no se deben usar.

DIMERCAPROL

R: C

Inyectable 50 mg/mL / 2 mL

Indicaciones

Antídoto en: **(1)** Intoxicaciones por arsénico (excepto el gas arseniuro de hidrógeno), mercurio (compuestos inorgánicos o aril orgánicos), oro. **(2)** Intoxicación por plomo (coadyuvante).

Dosis

Adultos y niños: Intoxicación por arsénico y oro: a) casos severos: 3 a 5 mg/kg IM c/4 a 6 h por dos d; luego c/6 h al tercer d; continuar c/12 h por 10 d o hasta recuperación del paciente (en pacientes con más de 200 mg As/L). b) casos moderados: 2,5 mg/kg IM c/6 h por dos d; luego c/12 h en el tercer d y continuar c/24 h por 10 d o hasta recuperación del paciente.

Intoxicación por mercurio: de 3 a 5 mg/kg IM c/4 h por dos d; luego 2,5 a 3 mg/kg c/6 h por dos d; continuar igual dosis c/12 h por 7 d.

Intoxicación por plomo (adultos): a) severa encefalopatía: primera dosis de 4 mg/kg IM; repetir c/4 h asociado al calcio edetato sódico (usualmente administrado vía IV o IM, en forma separada por incompatibilidad); continuar este tratamiento por 2 a 7 d; si después de este primer curso de terapia, los niveles sanguíneos de plomo son mayores a 100 ug/dL, continuar por 5 d adicionales pasados dos d sin tratamiento. b) moderada encefalopatía: primera dosis de 4 mg/kg IM; luego 3 mg/kg c/4h asociados con edetato IV (aplicado en zonas diferentes).

Intoxicación por plomo (niños): a) sintomáticos con o sin encefalopatía: 75 mg/m² sc IM c/4 h (hasta 450 mg/m² sc/d; después de 4 h asociar edetato 1500 mg/m²sc/d IV ó im administrados en esquemas de 4 h; continuar por 5 d; si los niveles sanguíneos con el primer curso exceden a 70 ug/dL, continuar por 5 d adicionales, después dos días sin tratamiento.

Farmacocinética

Luego de la administración por VIM se alcanzan concentraciones pico entre 30 a 60 min. El dimercaprol se distribuye ampliamente en todos los tejidos del organismo incluyendo el SNC; alcanza elevadas concentraciones en hígado y riñón. Aproximadamente el 50% se metaboliza rápidamente a metabolitos inactivos. Se elimina por vía renal y fecal.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados en humanos que demuestren la

seguridad de su uso durante el embarazo. **(2)**

Lactancia: se desconoce si se distribuye en leche materna; no se han reportado problemas. **(3) Pediatría:** los niños pueden presentar fiebre en la 2da ó 3ra dosis y persisten en ella hasta terminar el tratamiento; reducción transitoria de leucocitos polimorfonucleares. **(4) Geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas en este grupo. **(5) Insuficiencia renal:** reducir dosificación con especial cuidado y discontinuar en pacientes que desarrollan insuficiencia renal durante la terapia. **(6) Insuficiencia hepática:** contraindicado, excepto en ictericia post-arsenical, que requiere ajuste de dosis. **(7) Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenas:** puede exacerbar hemólisis; sólo puede utilizarse en pacientes con intoxicación severa. **(8) Hipertensión arterial:** puede exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a dimercaprol. Intoxicaciones por: gas arseniuro de hidrógeno, cadmio, selenio, plata o uranio (forman quelatos más tóxicos que los metales libres, pudiendo causar nefrototoxicidad); alquil mercurio orgánico de cadena corta (incrementan la distribución cerebral); insuficiencia hepática (excepto ictericia post-arsenical; que requiere reducir dosificación).

Reacciones adversas

Frecuentes: fiebre, palpitaciones, hipertensión arterial, sensación de quemazón en labios, boca, garganta y pene, conjuntivitis, sensación de dolor y constricción de garganta, tórax o manos, cefalea, náuseas, vómito, hormigueo de manos, salivación, rinorrea, sudor en la frente y las manos, lacrimación inusual, dolor en el lugar de la inyección.

Poco frecuentes: absceso en el lugar de inyección, dolor del abdomen o espalda y temblores.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Sales de hierro: forman complejos tóxicos, no emplear esta medida hasta 24 horas después del tratamiento con dimercaprol.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Disminuyen la captación de I 131 en la tiroides. Incremento transitorio de las pruebas hepáticas (ALT, AST) y reducción del recuento leucocitario de polimorfonucleares.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Mantener en envase hermético.

Información básica para el paciente

Se requiere de pruebas de orina y sangre, con frecuencia.

Advertencia complementaria

Durante el tratamiento se debe controlar la presión arterial. Dado que en medio ácido se produce disociación del quelato; la orina debe mantenerse alcalina mientras dure la terapia.

**METILTIONINIO
CLORURO (AZUL DE
METILENO)**

R: C

Inyectable 10 mg/mL**Indicaciones**

(1) Metahemoglobinemia inducida por fármacos. (2) Intoxicación por cianuro.

Dosis

Adultos y niños: 1 a 2 mg/kg ó 0,1 a 0,2 mL de una solución al 1% IV, administrados lentamente.

Farmacocinética

En los tejidos, el azul de metileno es rápidamente reducido a azul de leucometileno. Se elimina por vía biliar, fecal y renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se ha establecido la seguridad de su uso durante el embarazo; puede incrementar la incidencia de la muerte fetal.

(2) **Lactancia:** se desconoce si se distribuye en la leche materna; no se han reportado problemas. (3) **Pediatría y geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (4) **Insuficiencia renal:** requiere ajustar dosificación. (5) **Insuficiencia hepática:** en general no requiere ajuste de dosis. (6) **Anemia:** puede exacerbarse severamente, en casos de administraciones repetidas, por destrucción acelerada de hematies. (7) **Deficiencia de glucosa-6-fostato deshidrogenasa:** puede producir anemia hemolítica y no mejorar la metahemoglobinemia. (8) **Administración IV rápida o altas dosis:** pueden ocasionar metahemoglobinemia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al azul de metileno, administración subcutánea o intratecal, insuficiencia renal severa. Metahemoglobinemia inducida en intoxicación por cianuro.

Reacciones adversas

Frecuentes: coloración azul verdosa de la orina y las heces, anemia.

Poco frecuentes: altas dosis pueden causar cefalea, mareo, confusión mental, diaforesis profusa, hipertensión, hipotensión, arritmias, dolor precordial, náusea, vómito, dolor abdominal, cianosis.

Tratamiento se sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. En casos de excesiva metahemoglobinemia, se recomienda realizar transfusión sanguínea.

Interacciones**Medicamentos**

Dapsona: anemia hemolítica secundaria.

Almacenamiento y estabilidad

El azul de metileno es incompatible con sustancias cáusticas alcalinas, yodo, dicromatos y sustancias oxidantes o reductoras.

Información básica para el paciente

Puede producir coloración azul verdosa de la orina y las heces.

Advertencia complementaria

Evitar la administración subcutánea; puede ocasionar absceso necrótico. El azul de metileno se ha usado como un antídoto en intoxicación por cianuro, sin embargo, su eficacia es inferior al nitrito de sodio y nitrito de amilo para esta indicación.

FLUMAZENIL**R: C****Inyectable 100 µg/mL (0,1 mg/mL) / 5 mL****Indicaciones**

(1) Reversión de la sedación inducida por benzodiazepinas empleadas en anestesia general. (2) Tratamiento en intoxicación por benzodiazepinas.

Dosis

Adultos: Reversión de sedación inducida por benzodiazepinas: IV 200 µg (0,2 mg) administrados durante 15 seg, inicialmente. Si no hay respuesta deseada después de 45 a 60 seg, adicionar dosis de 200 µg (0,2 mg) en intervalos de 1 min hasta un máximo acumulado de 1 mg. Si vuelve a presentarse sedación se puede repetir la dosis en intervalos de 20 min hasta un máximo de 3 mg/h.

Tratamiento de sobredosis de benzodiazepinas: IV 200 µg (0,2 mg) administrados durante 15 seg, inicialmente, si no hay respuesta deseada después de 30 a 60 seg, adicionar dosis de 300 µg (0,3 mg) durante 30 seg. Si fuera necesario, adicionar dosis de 500 µg (0,5 mg) durante 30 seg en intervalos de 1 min hasta una dosis máxima acumulada de 3 mg. Si vuelve a presentarse sedación se puede repetir la dosis en intervalos de 20 min hasta un máximo de 3 mg/h. La mayoría de pacientes ha respondido en dosis entre 1 a 3 mg, sin embargo, algunos pacientes con una respuesta parcial a dosis de 3 mg pueden requerir una dosis de 5 mg. Si el paciente no responde 5 min después de una dosis acumulada de 5 mg, la causa mayor de sedación es probable que no se deba a benzodiazepinas.

Niños: Reversión de sedación inducida por benzodiazepinas: IV 10 µg/kg (0,01 mg/kg)

p.c. (máximo 200 µg ó 0,2 mg) administrados durante 15 seg, inicialmente. Si no hay respuesta deseada después de 45 a 60 seg, adicionar dosis de 10 µg/kg p.c. en intervalos de 1 min hasta un máximo de 5 dosis.

Farmacocinética

Se distribuye rápidamente en el cerebro. Tiene un inicio de acción en 1 a 2 min y su efecto pico en 6 a 10 min. Unión a proteínas plasmáticas moderada (40 a 50%). La unión a proteínas plasmáticas se reduce en pacientes con cirrosis hepática. Metabolismo hepático, rápido. Su t_{1/2} de eliminación en plasma es de aproximadamente 54 min (41 a 79 min) y en el cerebro es de 20 a 30 min. Excreción renal (90 a 95%) y biliar/fecal (5 a 10%).

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados en humanos. Estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad. (2) **Lactancia:** se desconoce si se distribuye en leche materna. (3) **Pediatría:** el flumazenilo no está aprobado para uso en neonatos e infantes. (4) **Geriatría:** se han realizado estudios que muestran seguridad en este grupo. No se requiere ajuste de dosis. (5) **Insuficiencia renal:** la dosis no se afecta significativamente en pacientes con insuficiencia renal. (6) **Insuficiencia hepática:** el clearance de flumazenilo disminuye 40 a 60% en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se requiere ajuste de primera dosis, sin embargo, se requiere disminuir las dosis subsecuentes o variar la frecuencia de administración. (7) **Estatus epiléptico:** puede exacerbarse por antagonismo del efecto de benzodiazepinas usados en el control de las convulsiones. (8) **Enfermedades cardíacas:** en pacientes con presión diastólica terminal ventricular izquierda.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a flumazenilo o benzodiazepinas; pacientes con sobredosis de antidepresivos cíclicos; lesión seria de cabeza con presión intracraneal aumentada.

Reacciones adversas

Frecuentes: ansiedad, xerostomía, disnea, hiperventilación, insomnio, nerviosismo, temblores, palpitaciones, cefalea, náusea, vómito.

Poco frecuentes: ataque de pánico, cambios emocionales (llanto, disforia, euforia, depresión mental, paranoia), hipertensión, rash dérmico, resedación, dolor en el lugar de inyección, visión anormal.

Raras: alucinaciones, urticaria, convulsiones generalizadas (mayor riesgo en pacientes dependientes de benzodiazepinas o con desórdenes convulsivos), ruborización, bradicardia, taquicardia, extrasístoles ventriculares, hipo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Antidepresivos cíclicos (tricíclicos o tetracíclicos): incremento de riesgo de convulsiones.

Benzodiazepinas (uso crónico): mayor riesgo de precipitación de síndrome de abstinencia.

Bifonazol, fluconazol, itraconazol, ketonazol, miconazol, tioconazol: incremento de las concentraciones séricas de las BZDP y potencial toxicidad (sedación, alteraciones del habla, depresión del SNC).

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se reporta.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C.

Información básica para el paciente

El flumazenilo no revierte la amnesia; puede ocurrir resedación en pacientes que usan benzodiazepinas de larga acción (tal como diazepam). Evitar reanudar actividades normales que requieren alerta (uso de maquinaria peligrosa o manejo de vehículos), por lo menos 18 a 24 horas después de la administración de flumazenilo.

Advertencia complementaria

Solamente para uso IV; compatible con dextrosa al 5%, cloruro de sodio 0,9% y solución de lactato Ringer, dichas soluciones preparadas son estables por 24 horas.

HIDROXOCOBALAMINA**Inyectable 1 mg/mL / 1 mL**

(ver grupo 27. Vitaminas y Minerales)

PRALIDOXIMA CLORHIDRATO

R: C

Inyectable 1 g**Indicaciones**

Intoxicación por inhibidores de la acetilcolinesterasa (coadyuvante de la atropina): (1) Insecticidas organofosforados. (2) Químicos con actividad anticolinesterasa usados como agentes nerviosos durante la guerra química. (3) Antimiasténicos (neostigmina y piridostigmina).

Para insecticidas carbamatos el uso es controversial (excepto, para carbarilo, que no se recomienda).

Dosis

Adultos: Intoxicación por organofosforados: 1 a 2 g IV (disuelto en 100 mL de suero fisiológico para administrar en 30 min); la dosis puede repetirse en 1 h y luego c/8 a 12 h, si persiste la debilidad muscular; ó 600 mg IM, inyectados por dos veces a intervalos de 15 min si es necesario.

Intoxicación por químicos con actividad anticolinesterasa: adultos, 600 a 1800 mg IM; pacientes geriátricos, 10 a 25 mg/kg, según los síntomas sean leves o severos.

Intoxicación por antimiasténicos (neostigmina y piridostigmina): 1 a 2 g IV inicialmente, seguido por 250 mg c/ 5 min.

Niños: Intoxicación por organofosforados: 25 a 50 mg/kg infusión IV, administrados en 15 a 30 min; la dosis puede repetirse en 1 h y luego

c/8 a 12 h si persiste la debilidad muscular. Intoxicación por químicos con actividad anticolinesterasa: 15 a 25 mg/kg, según los síntomas sean leves o severos.

Farmacocinética

Se absorbe lentamente del TGI. No se une a proteínas plasmáticas. Metabolismo hepático. Su $t_{1/2}$ es de 0,8 a 2,7 h. El 80 a 90% se excreta rápidamente en la orina, como metabolitos y en forma inalterada.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no se han realizado estudios que garanticen su uso seguro durante el embarazo. (2) **Lactancia**: se desconoce si es excretada por la leche materna. Usar con precaución. (3) **Pediatría**: la eficacia y seguridad en niños no ha sido establecido. (4) **Geriatría**: no se han realizado estudios adecuados que garanticen su seguridad. (5) **Insuficiencia renal**: se excreta en la orina; se recomienda ajustar dosificación. (6) **Insuficiencia hepática**: en general no se requiere ajustar dosificación. (7) **Miastenia grave**: puede exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la pralidoxima.

Reacciones adversas

Frecuentes: diplopía o visión borrosa, dificultad de focalización, hipertensión arterial, taquicardia, mareo, hiperventilación, laringoespasmos, rigidez muscular, debilidad muscular, dolor en el lugar de la inyección, somnolencia, cefalea, náusea.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Respiración artificial y terapia de soporte se debería administrar según necesidad.

Interacciones

Medicamentos

Xantinas (teofilina, aminofilina y cafeína): puede exacerbar los efectos de intoxicación por organofosforados.

Suxametonio: puede prolongar la parálisis respiratoria, debido a que este bloqueante neuromuscular es metabolizado por la colinesterasa plasmática.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Incrementa los valores de las transaminasas y creatinina plasmática.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a 25°C, no exceder los límites entre 15 a 30°C.

Información básica para el paciente

Evitar el uso de fármacos depresores del SNC.

Advertencia complementaria

La inyección rápida de pralidoxima ha producido taquicardia, laringoespasmos, rigidez muscular y bloqueo neuromuscular transitorio. Por lo tanto, el medicamento debe ser administrado lentamente, de preferencia por infusión IV. Utilizar inmediatamente después de la reconstrucción y descartar cualquier residuo.

METIONINA

Tableta 250 mg

Indicaciones

(1) Sobredosis de paracetamol. (2) Quelante de metales pesados como plomo, cadmio y mercurio. (3) Acidificante urinario.

Dosis

Adultos y niños mayores de 6 años: En intoxicación por paracetamol: inicialmente 2,5 g VO, luego tres dosis adicionales de 2,5 g c/4 h.

Niños menores de 6 años de edad: Inicialmente 1 g VO, seguido por 3 dosis adicionales de 1 g c/4 h.

Farmacocinética

Se absorbe a nivel intestinal por un mecanismo de transporte activo. Se metaboliza parcialmente; la parte no metabolizada pasa al hígado, donde participa en la síntesis proteica y en una gran cantidad de reacciones metabólicas.

licas incluida en la formación de S-adenosil metionina, taurina y sulfato, entre otros. Puede ser metabolizada para producir D-glucosa y glucógeno.

Precauciones

(1) **Embarazo**: se desconoce si atraviesa la barrera placentaria; no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. Categoría de riesgo para el embarazo: no clasificado. (2) **Lactancia**: se desconoce si se excreta en leche materna; no hay reportes que demuestren efectos adversos en el lactante. (3) **Pediatría y geriatría**: no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas en estos grupos poblacionales. (4) **Insuficiencia hepática**: en enfermedad hepática grave puede precipitar encefalopatía hepática. (5) **Insuficiencia renal**: no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas o requieran realizar ajustes de dosificación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a metionina. Gestantes.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: náusea, vómito, somnolencia, irritabilidad.

Raras: encefalopatía hepática.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Levodopa: la utilidad clínica de levodopa puede ser disminuida.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente. Mantener en envases bien cerrados. Mantener en ambiente seco.

Información básica para el paciente

La metionina protege el hígado si se administra durante las primeras 10 - 12 horas de la ingestión del paracetamol.

Advertencia complementaria

La acetilcisteína se considera el tratamiento de elección en el tratamiento de una intoxicación por paracetamol.

NALOXONA CLORHIDRATO

R: B

Inyectable 400 µg/mL (0,4 mg/mL) / 1 mL

Indicaciones

(1) Intoxicación por opiáceos (diagnóstico y tratamiento). (2) Depresión respiratoria inducida por opiáceos. (3) Coma de origen desconocido.

Dosis

Puede administrarse en todos los pacientes con depresión respiratoria y coma de etiología desconocida.

Adultos: Intoxicación por opiáceos: 0,4 a 2 mg IV (en emergencias), IM o SC; la dosis intravenosa pueden repetirse c/2 a 3 min, según necesidad. En pacientes con sospecha de dependencia y sin peligro inmediato, pueden reducirse la dosis en 0,1 a 0,2 mg y repetirse c/2 a 3 min, según necesidad.

Depresión respiratoria inducida por opiáceos: 0,1 a 0,2 mg IV, c/2 a 3 min hasta adecuada ventilación; si fuera necesario, la dosis puede repetirse en un intervalo de 1 a 2 h (la dosis debe ser regulada para evitar interferencia con el control del dolor post-operatorio).

Pueden utilizarse dosis bajas de naloxona (0,05 a 0,1 mg) cuando se sabe que se trata de un coma por sobredosis de heroína o mixta (heroína/cocaína), pues así se evita un síndrome de abstinencia brusco o en el que se preponderen los efectos deletéreos de la cocaína (agitación, hipertermia, etc.).

Niños: Intoxicación por opiáceos: 0,01 mg/kg IV (en emergencias), IM ó SC; puede administrarse una dosis adicional si no hay mejoría.

Farmacocinética

Inicio de acción entre 1 a 2 min por vía IV y 2 a 5 min por vía IM. Duración de acción entre 20 a 60 min. Atraviesa la barrera placentaria.

Metabolismo hepático por glucuronidación. Se elimina por vía renal en forma de metabolitos. Su $t_{1/2}$ es de 1 - 1,5 h en adultos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria; no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas; evaluar el riesgo/beneficio en madres con dependencia a opiáceos, pues podría ocasionar síndrome de supresión en el feto. No se recomienda a mujeres embarazadas inmediatamente antes del parto. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna; los estudios realizados no han demostrado problemas en humanos. (3) **Pediatría:** los estudios realizados no han demostrado problemas que limiten su uso; sin embargo, debe utilizarse cuidadosamente en neonatos de madres con dependencia física a opiáceos. (4) **geriátrica:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (5) **Insuficiencia renal:** no requiere ajuste de dosificación. (6) **Insuficiencia hepática:** en general no requiere ajuste de dosis. (7) **Enfermedad pulmonar o cardiovascular:** riesgo de exacerbación. (8) **Dependencia o adicción a opiáceos:** puede precipitar síndrome de abstinencia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a naloxona.

Reacciones adversas

Debido a la posibilidad de la aparición de síndrome de abstinencia (incluso un grado de dependencia física puede ocurrir durante la administración prolongada de un analgésico opiáceo como coadyuvante de la anestesia) puede producir en todos los pacientes, excepto en neonatos: dolor corporal, náusea o vómito, diarrea, fiebre, estornudos, diaforesis, nerviosismo o irritabilidad, temblores, dolor abdominal, taquicardia, debilidad; y en neonatos: convulsiones, diarrea, vómito, excesivo llanto, fiebre, reflejos hiperactivos, estornudos, temor, irritabilidad inusual.

Frecuentes: náusea, vómito, nerviosismo, excitación o irritabilidad, temblores.

Poco frecuentes: convulsiones, palpitaciones o arritmias, incremento o disminución de la presión arterial, edema pulmonar, conducta violenta.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Agonistas/antagonistas y analgésicos opiáceos (incluida la pentazocina y el fentanilo): naloxona revierte los efectos analgésicos y adversos de éstos y puede ocasionar síndrome de abstinencia en pacientes adictos.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. Evitar la refrigeración. Es estable en soluciones de cloruro de sodio al 0,9% y dextrosa al 5%.

Advertencia complementaria

Para infusión continua IV: añadir 2 mg de naloxona a 500 mL de cloruro de sodio al 0,9%, o dextrosa al 5%, para preparar una solución que contenga 4 µg/mL. Después de la infusión intravenosa, la solución restante puede ser utilizada hasta las 24 h; después debe descartarse. No debe mezclarse con preparaciones que contengan bisulfito, metabisulfito, con aniones de alto peso molecular o con soluciones que contengan pH alcalino.

AMILO NITRITO

R: X

Liq. inh.

Indicaciones

(1) Intoxicaciones por cianuro (antídoto). (2) Angina de pecho aguda (raramente).

Dosis

Adultos: Intoxicación por cianuro: inhalar de acuerdo a necesidad, c/30 a 60 seg por 5 min hasta conciencia del paciente; se puede repetir a intervalos prolongados de 24 h.

Angina pectoris: 0,18 a 0,3 mL por inhalación; repetir en 3 a 5 min, si es necesario.

Farmacocinética

Se administra por inhalación nasal. Tiene un inicio de acción en 0,5 min y una duración de acción de 2 a 5 min. Metabolismo hepático. Eliminación por vía renal.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no se han realizado estudios; sin embargo, disminuye la presión arterial materna y el flujo sanguíneo de la placenta (podría causar daño al feto). (2) **Lactancia**: se desconoce si se excreta en leche materna; sin embargo, debido a los efectos adversos potenciales, debe evaluarse el riesgo/beneficio. (3) **Pediatría**: no se han realizado estudios que establezcan su seguridad y eficacia. (4) **Geriatría**: no se han realizado estudios adecuados; sin embargo, los gerontes son más sensibles a los efectos y presentan mayor riesgo de hipotensión ortostática. (5) **Insuficiencia renal**: no se han realizado estudios que señalen la necesidad de ajustar dosificación. (6) **Insuficiencia hepática**: no se han realizado estudios que señalen la necesidad de ajustar dosificación. (7) **Anemia severa, hemorragia cerebral**. (8) **Trauma cerebral**: el nitrito de amilo incrementa la presión del líquido cefalorraquídeo. (9) **Hipertiroidismo**. (10) **IMA reciente**: riesgo de hipotensión y taquicardia que puede exacerbar la isquemia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al nitrito de amilo y otros nitratos.

Reacciones adversas

Frecuentes: enrojecimiento de cara y cuello, cefalea leve, náusea, vómito, hipotensión ortostática, taquicardia.

Raras: anemia hemolítica, rash cutáneo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Controlar la hipotensión y monitorizar la metahemoglobinemia, administración de azul de metileno IV.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol: puede causar hipotensión.

Inhibidores selectivos de fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil): pueden potenciar los efectos de vasodilatación e hipotensión de los nitritos inhalados.

Otros fármacos hipotensores: potencian la hipotensión ortostática.

Simpaticomiméticos como fenilefrina o efedrina: reducen el efecto antianginoso.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 15°C. Mantener en lugares fríos. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Sólo para uso inhalatorio. Recomendar no incorporarse súbitamente y evitar consumo de bebidas alcohólicas.

Advertencia complementaria

No exponer el nitrito de amilo a fuego o calor.

PENICILAMINA

R: D

Tableta 250 mg

Indicaciones

(1) Intoxicación por metales pesados (menos efectivo que calcio edetato sódico para plomo). (2) Enfermedad de Wilson (con daño tisular debido a deposición de cobre). (3) Artritis reumatoide. (4) Recurrencia de cálculos renales por cistina (profilaxis).

Dosis

Adultos: Antirreumático: inicialmente, 125 a 250 mg VO, 1 v/d; puede incrementarse, si es necesario y bien tolerado, añadiendo 125 ó 250 mg/d en intervalos de 2 a 3 meses (máximo 1,5 g/d).

Antiurolitiásico: 500 mg VO, c/6 h.

Antídoto de metales pesados: 500 a 1500 mg/d durante 1 a 2 meses.

Gerontes: inicialmente, 125 mg/d; puede incrementarse, si es necesario y bien tolerado, añadiendo 125 mg/d en intervalos de 2 a 3 meses (máximo 750 mg/d).

Niños: Antirreumático: su eficacia y dosaje no han sido establecidos.

Antiurólítico: 7,5 mg/kg VO, c/6 h.

Antídoto de metales pesado: 30 a 40 mg/kg/d durante 1 a 6 meses.

Farmacocinética

Se absorbe VO en un 40 a 70%. Se une a proteínas plasmáticas (albúmina) en 80%. Metabolismo hepático. Su $t_{1/2}$ es de 1,7 a 3,2 h. Se elimina por vía renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados en humanos, sin embargo, se han reportado defectos en neonatos de madres que recibieron tratamiento para artritis reumatoide o cistinuria durante el embarazo. (2) **Lactancia:** se desconoce si es excretado en leche materna, y no se han realizado estudios que demuestren problemas. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas y su eficacia en artritis juvenil no ha sido establecida. (4) **Geriatría:** mayores de 65 años presentan mayor riesgo para desarrollar toxicidad hematológica e incrementar los efectos adversos renales. (5) **Insuficiencia renal:** incrementa el riesgo de efectos adversos renales. Se recomienda evitar su uso en casos moderados a severos (depuración menor de 50 mL/min). Y no requiere ajustar dosis en casos leves (depuración mayor de 50 mL/min). (6) **Insuficiencia hepática:** se recomienda evaluar la función hepática cada 6 meses. (7) **Antecedentes de agranulocitosis o anemia aplásica:** riesgo de recurrencia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a penicilamina, lupus eritematoso.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, disminución o pérdida del sabor, anorexia, náusea o vómito, dolor abdominal moderado; reacción alérgica (fiebre, dolor articular, rash cutáneo, inflamación); estomatitis.

Poco frecuentes: agranulocitosis, anemia aplásica, glomerulopatía (posible impedimento), anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Raras: bronquiolitis obstructiva, dermatitis exfoliativa, ictericia colestásica, síndrome de miastenia grave, necrólisis epidémica tóxica, neuritis óptica, pancreatitis o reactivación de úlcera péptica, zumbido de oído, síndrome similar a LES.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

AINE: riesgo potencialmente elevado de nefrotoxicidad si la penicilamina se administra junto con AINE.

Antiácidos: la absorción de la penicilamina es reducida por los antiácidos.

Antipsicóticos: evitar el uso concomitante de la penicilamina con la clozapina (mayor riesgo de agranulocitosis).

4-Aminoquinolinas, depresores de médula ósea (antineoplásicos, amfotericina B, clozapina, colchicina, entre otros), compuestos de oro, inmunosupresores (excepto glucocorticoides), fenilbutazona: pueden producirse serios efectos hematológicos y/o renales.

Glucósidos cardiotónicos: la penicilamina posiblemente reduce la concentración plasmática de digoxina.

Suplementos de hierro: puede disminuir la efectividad de penicilamina.

Piridoxina: puede requerirse dosis suplementarias de esta vitamina.

Alteración de las pruebas de laboratorio

Puede alterar imágenes renales por transque-lación del tecnecio 99. Puede incrementar los valores de transaminasas, LDH y fosfatasa alcalina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Mantener en envase bien cerrado.

Información básica para el paciente

Los pacientes con cistinuria requieren ingesta de abundante líquido y dieta baja en metionina. Se recomienda tomar la medicación con estómago vacío (1 h antes o 2 h después de los alimentos).

Advertencia complementaria

Su empleo como agente quelante durante poco tiempo carece de toxicidad. Se recomienda la supervisión durante todo el tratamiento mediante hemogramas y análisis de orina.

AZUL DE PRUSIA**R: C****Tableta 500 mg****Indicaciones**

(1) Intoxicaciones por talio radiactivo y no radiactivo. (2) Intoxicaciones por cesio radiactivo.

Dosis

Adultos y niños: Intoxicación por talio (aguda o crónica): 3 g VO administrados inmediatamente; luego, 3 a 20 g/d en varias dosis ó 250 mg/kg c/6 h. El dosaje se puede continuar durante 2 ó 3 sem hasta que los niveles urinarios de talio sean menores de 0,5 mg. Intoxicaciones por cesio radiactivo: 500 mg VO, divididos en seis dosis, a intervalos de 2 h, por un tiempo variable de algunos días hasta 3 sem.

Farmacocinética

Luego de su administración VO presenta circulación entero hepática No sufre metabolismo hepático. Eliminación fecal. No se excreta vía renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados en humanos. (2) **Lactancia:** se desconoce si se distribuye en la leche materna; no se han reportado problemas. (3) **Pediatría y geriatría:** no se han realizado estudios que evidencien problemas en estas poblaciones. (4) **Insuficiencia renal o hepática:** no requieren ajuste de dosificación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al azul de prusia, constipación e íleo paralítico.

Reacciones adversas

Frecuentes: constipación.

Poco frecuentes: heces oscuras, decoloración azul de lágrimas y sudor.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Tetraciclinas: pueden alterar la absorción de las tetraciclinas.

Información básica para el paciente

Tomar el fármaco con alimentos incrementa la producción de bilis y la circulación entero hepática, situación favorable para la eliminación de las sustancias tóxicas. Se puede presentar coloración azulada de las heces.

Advertencia complementaria

A la dosis de azul de prusia añadir agua tibia (produciendo una suspensión) o una solución de manitol 15% (1 g de azul de prusia por cada 10 mL de manitol 15%) y administrar VO o con sonda nasogástrica.

**CALCIO EDETATO
SÓDICO****R: B****inyectable 200 mg/mL / 5 mL****Indicaciones**

(1) Tratamiento de la intoxicación aguda y crónica por plomo (saturnismo). (2) Tratamiento en la encefalopatía por plomo.

Dosis

A pacientes (adultos o niños) con niveles sanguíneos de plomo entre 45 - 69 ug/dL administrar el edetato de calcio y sodio, según las dosis señaladas para cada caso.

Para administración IV, la dilución debe ser inyectada lentamente en un período de 2 h en

pacientes sintomáticos y 1 h en asintomáticos o menos de 15 mg/min para evitar tetania hipocalcémica.

Adultos: De 30 a 50 mg/kg/d IV ó IM (asociado a dimercaprol) dividido en 2 dosis por 3 a 5 d; después de un intervalo de 2 d, puede administrarse un segundo curso de tratamiento hasta por 5 d adicionales. La dosis máxima es de 2 g/d. En niveles séricos de creatinina menores a 2 mg/dL, administrar 1g/d por 5 d; si los niveles están entre 2 a 3 mg/mL la dosis es de 500 mg/d.

Niños: Para niveles sanguíneos mayor 70 μ g/dL severos síntomas, administrar 1,5 g/m²sc IV en 4 h durante 5 d. Algunos prefieren la administración por infusión intravenosa continua. Si es empleada la vía IM, utilizar una zona diferente para la aplicación de dimercaprol.

Farmacocinética

Buena absorción IM y VSC. Se distribuye en el líquido extracelular, penetración mínima en el fluido cerebroespinal. Su t_{1/2} es de 1,5 horas por vía IM y 20 minutos por vía IV. Se excreta rápidamente en la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas, debe evaluarse su uso en el primer trimestre de embarazo. (2) **Lactancia:** se desconoce si se distribuye en leche materna; no se han reportado problemas. (3) **Pediatría:** la vía intramuscular es dolorosa, se recomienda la vía intravenosa en este grupo. En casos de encefalopatía plúmbica, que requiere restricción de líquidos, puede utilizarse la vía intramuscular y se prefiere asociar la terapia con dimercaprol. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (5) **Insuficiencia renal:** se reduce la filtración glomerular del quelato y retrasa la excreción, incrementando el riesgo de nefrotoxicidad. (6) **Insuficiencia hepática:** en general no requiere ajuste de dosis. (7) **Deshidratación:** en pacientes con enfermedad aguda, que incluyen deshidratación por vómito y/o diarrea,

previamente restablecer el flujo urinario antes de administrar la primera dosis de edetato, luego restringir los líquidos intravenosos, según requerimientos basales de agua y electrolitos. (8) **Hipercalcemia:** puede exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al calcio edetato sódico. Anuria u oliguria severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacción febril sistémica, reacción tipo liberación de histamina con estornudos, lagrimeo (ocurre de 4 a 8 horas después de la infusión IV), hipotensión, náusea, vómito, diarrea, anorexia, daño renal o necrosis tubular renal, tromboflebitis (en el lugar de la inyección).

Poco frecuentes: depresión de médula ósea, anemia transitoria, dermatitis, hipercalcemia.

Raras: formación súbita de urato, gota secundaria.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. De producirse una reducción del flujo urinario, suspender la administración del edetato para evitar excesiva concentración del quelato en los tejidos. Las ulceraciones en boca o labios indican la necesidad de suspender la medicación o instaurar terapia de reemplazo con zinc.

Interacciones

Medicamentos

Antofotericina B, dextrosa al 10% en agua, lactato de ringer, lactato de sodio 0,6 M, hidralazina: incompatible.

Insulina: disminuye la efectividad de la insulina por quelación del zinc.

Suplementos de zinc: el uso concurrente puede disminuir la efectividad del calcio edetato sódico.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 25°C. Es estable en soluciones de cloruro de sodio al 0,9% y dextrosa al 5%. Físicamente es incompatible con dextrosa al 10% y solución ringer.

Información básica para el paciente

Para administración intravenosa, diluir 1 g del calcio edetato sódico en 250 ó 500 mL de cloruro de sodio 0,9% o de dextrosa 5%. Cada gramo de calcio edetato sódico contiene 5,3 mEq de sodio.

Advertencia complementaria

Es importante medir la diuresis pues el edetato de plomo es nefrotóxico.

SODIO NITRITO**R: B****Inyectable 30 mg/mL / 10mL****Indicaciones**

Intoxicación por cianuro (antídoto coadyuvante del tiosulfato de sodio).

Dosis

Adultos: 300 mg IV, administrados a una velocidad de 75 a 150 mg/min.

Niños: 6 mg/kg IV, administrados a una velocidad de 75 a 150 mg/min. Dosis máxima de 300 mg.

Farmacocinética

Administración vía IV. Distribución sistémica, principalmente a nivel de músculo liso. Metabolismo hepático, por medio de reacciones de desnitración o desesterificación de la enzima nitrato reductasa hepática. Excreción renal como tiocianato.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (2) **Lactancia:** se desconoce si es excretado en la leche materna, y no se han realizado estudios que demuestren problemas. (3) **Pediatría y geriatría:** estudios adecuados no han demostrado problemas que limiten su uso. (4) **Insuficiencia renal o hepática:** no se han realizado estudios que señalen la necesidad de ajustar dosificación. (5) **Metahemoglobinemia congénita o adquirida:** hay que vigilar los niveles plasmáticos de metahemoglobinemia; puede exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al nitrato de sodio y otros nitratos.

Reacciones adversas

Frecuentes: hipotensión, intensa vasodilatación con resultado de síncope, náusea y vómito, taquicardia, sofocación, cefalea; meta-hemoglobinemia; cianosis, disnea, taquipnea, náusea, vómitos y dolor abdominal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Tratamiento específico para la metahemoglobinemia con administración de azul de metileno.

Interacciones

No se han reportado.

Información básica para el paciente

Evitar la dispersión del polvo. Evitar el contacto con sustancias combustibles.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener en lugar frío y seco. Mantener en envases bien cerrados.

Advertencia complementaria

El fármaco se debe administrar IV durante 5 - 20 minutos. Debido al contenido de preservantes las soluciones cerradas pueden ser estables por varios años.

SODIO TIOSULFATO**R: C****Inyectable 250 mg/mL / 50 mL****Indicaciones**

(1) Intoxicación por cianuro, como antídoto coadyuvante del nitrato de sodio (tratamiento y profilaxis). (2) Nefrotoxicidad inducida por cisplatino (profilaxis).

Dosis

Adultos: Intoxicación por cianuro: 12,5 g IV (50 mL de solución al 25%) a una velocidad de 0,625 a 1,25 g/min (2,5 a 5mL).

Nefrotoxicidad inducida por cisplatino: no se ha establecido un régimen estándar; se recomienda inicialmente 4 g/m²sc inmediatamente antes de administrar cisplatino; continuar con 12 g/m²sc en infusión IV durante 6 h.

Niños: Intoxicación por cianuro: 412,5 mg/kg IV (59 mL de solución al 25%) a una velocidad de 0,625 a 1,25 g/min (2,5 a 5 mL): dosis máxima: 12,5 g (50 mL).

Farmacocinética

Su t_{1/2} es de 0,65 h. Excreción por vía renal (28,5% en forma inalterada).

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (2) **Lactancia:** se desconoce si es excretado en leche materna, y no se han reportado problemas. (3) **Pediatría y geriatría:** no se han realizado estudios adecuados ni reportado problemas que limiten su uso. (4) **Insuficiencia renal o hepática:** no se ha realizado estudios que demuestren necesidad de ajustar dosificación. (5) **Condiciones que retengan sodio (cirrosis hepática, ICC, toxemia del embarazo).** (6) **Hipertensión arterial:** puede exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al tiosulfato de sodio.

Reacciones adversas

Hipotensión y diarrea con dosis prolongadas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

No se han reportado.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15°C - 30°C. Proteger del congelamiento.

Información básica para el paciente

La intoxicación por cianuro es rápidamente fatal, la inhalación produce toxicidad en segundos pudiendo ocasionar la muerte en minutos.

El paciente debe recibir tratamiento inmediato, si hay sospecha de intoxicación.

Advertencia complementaria

Utilizar inmediatamente después de la reconstitución y descartar posibilidad de algún residuo. La administración rápida IV puede causar hipotensión. Se recomienda administrar lentamente en un tiempo de 10 minutos aproximadamente.

SUCCIMERO

R: C

Tableta 100 mg

Indicaciones

Tratamiento de la intoxicación por plomo.

Dosis

Adultos y niños: 10 mg/kg ó 350 mg/m² c/8 h durante 5 d. Reducir a 10 mg/kg c/12 h durante 2 sem más de tratamiento. El tratamiento es por 19 d, con 2 sem de descanso. Dependiendo de la concentración sanguínea de plomo, se puede repetir la terapia.

Farmacocinética

Absorción rápida y variable. Alcanza niveles pico en sangre en 1 a 2 h. Excreción renal (9%) y fecal (39%) y pulmonar (1%). Su t_{1/2} aproximado es de 2 días.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación. (2) **Lactancia:** no se conoce si el fármaco se excreta en leche materna. (3) **Pediatría:** la eficacia y seguridad no ha sido establecida en niños menores de 12 años. (4) **Geriatría:** sin información específica. (5) **Insuficiencia hepática:** prescribir con precaución. Monitorizar los pacientes con historia de enfermedad hepática. (6) **Insuficiencia renal:** prescribir con precaución.

Contraindicaciones**Reacciones adversas**

Frecuentes: trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos, diarrea, cólicos, cefalea, somnolencia, vértigo, parestesia, rash, erupción cutánea, prurito, moniliasis, poliquiurea.

Poco frecuentes: arritmias, trombocitosis, neutropenia leve o moderada, eosinofilia, dolor en extremidades inferiores (pierna, rótula), otitis media, dolor de garganta, rinorrea, congestión nasal, tos.

Raras: síndrome de Stevens-Johnson, hipertensión o hipotensión, hipertermia y anemia hemolítica por déficit de G6PDH.

Interacciones**Medicamentos**

Secuestra escasamente el zinc y el cobre y no afecta la administración parenteral del hierro.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Falsa disminución de la CPK y ácido úrico en suero y falsos positivos en análisis de cetonas urinarias. Elevación de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y colesterol sérico.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 25°C; evitar temperaturas menores a 4°C.

Información básica para el paciente

Hidratar adecuadamente.

Advertencia complementaria

Realizar recuento de células sanguíneas de forma regular. Debido a la redistribución del plomo desde el tejido óseo a la sangre y tejidos blandos, los niveles sanguíneos de plomo y síntomas asociados pueden retornar rápidamente después de discontinuar el tratamiento. Por consiguiente, se debe monitorizar el efecto de rebote en sangre, por lo menos semanalmente.

**DANTROLENO
SÓDICO**

R: C

Inyectable 20 mg**Indicaciones**

(1) Profilaxis y tratamiento de la hipertermia maligna. (2) Control de la espasticidad ocasionada por lesión medular, enfermedad cerebro vascular, parálisis cerebral y esclerosis múltiple.

Dosis

Adultos: Profiláctico: 2,5 mg/kg IV administrado 1 h antes de la anestesia. Tratamiento de la hipertermia maligna: 1mg/kg IV rápida, se puede continuar hasta una dosis total de 10 mg/kg. Espasticidad: iniciar con 25 mg 1 v/d durante 7 d, seguir con 25 mg 3 v/d por 7 d, luego incrementar la dosis en 25 mg semanalmente hasta alcanzar 100 mg 4 v/d, si fuera necesario.

Niños: Espasticidad: iniciar con 0,5 mg/kg VO 1 v/d durante 7 d, seguir con 0,5 mg/kg 3 v/d por 7 d, luego 1 mg/kg 3 v/d por 7 d, pudiendo incrementar hasta 3 mg/kg/d, 4 v/d. La dosis pediátrica máxima es 400 mg/d.

Farmacocinética

Administración IV. Se une en forma significativa a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. Se metaboliza en el hígado a metabolitos activos menos eficaces que la molécula original. Excreción (80%) como metabolitos. El t_{1/2} es 4 - 8 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** su seguridad no ha sido establecida, por lo tanto debe administrarse sólo después de haber evaluado los beneficios potenciales contra los posibles riesgos para la madre y el niño. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna; no existen estudios suficientes que demuestren su seguridad en la lactancia. (3) **Pediatría:** estudios realizados a la fecha no han demostrado problemas específicos, sin embargo, falta mayores estudios en niños menores de

5 años. (4) **Geriatría**: no existe información en población geriátrica. (5) **Insuficiencia hepática**: no administrar en pacientes con enfermedad hepática activa; realizar pruebas funcionales hepáticas antes y durante el tratamiento. (6) **Insuficiencia renal**: mayor riesgo de nefrotoxicidad. (7) **Insuficiencia respiratoria o EPOC**. (8) **Alteración de la función cardíaca secundaria a lesión miocárdica**. (9) **Mujeres mayores de 35 años**. (10) **Esclerosis lateral amiotrófica**.

Contraindicaciones

Enfermedad hepática activa (hepatitis aguda o cirrosis activa). Hipersensibilidad al fármaco.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, debilidad, fatiga inusual.

Poco frecuentes: mareos, vértigo, cefalea, náuseas, vómitos, constipación, hipotonía, depresión mental, confusión, aumento de la frecuencia urinaria, rash, prurito, fotosensibilidad.

Raras: anorexia, disgeusia, cólico, diarrea, hipotensión, insomnio, palpitaciones, retención urinaria, nicturia, hematuria, tromboflebitis, enuresis, disuria, impotencia, dolor muscular, alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía, convulsiones, alucinaciones, edema pulmonar, escalofríos, fiebre, estreñimiento, dificultad para deglutir.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales: disminuir la absorción por inducción de la emesis o lavado gástrico. Monitorizar signos vitales incluyendo ECG. Administrar grandes cantidades de fluidos para prevenir la cristaluria. Mantener la permeabilidad de la vía aérea. No se ha determinado el valor de la diálisis.

Interacciones

Medicamentos

Calcios antagonistas (verapamilo, diltiazem): mayor riesgo de arritmias e hipokalemia, sobretudoo en el tratamiento de la hipertensión maligna.

Depresores del SNC: incremento del efecto depresor del SNC.

Estrógenos: el riesgo de hepatotoxicidad parece ser mayor en mujeres de 35 años

Fármacos hepatotóxicos: incremento del riesgo de hepatotoxicidad.

Memantine: se modifican los efectos de dantroleno por memantine.

Litio: incremento de los efectos relajantes musculares.

Procainamida: incremento de los efectos relajantes musculares.

Propranolol: incremento de los efectos relajantes musculares.

Quinidina: incremento de los efectos relajantes musculares.

Inhibidores de la MAO, fenotiazinas y clindamicina: bloqueo neuromuscular

Verapamilo: hipercalemia y depresión cardíaca

Warfarina, clofibrato y tolbutamida: toxicidad incrementada.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Incremento de los valores séricos de AST (GOT), ALT (GTP), fosfatasa alcalina, LDH, nitrógeno ureico y bilirrubina total.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. Los envases de vidrio deben evitarse durante la administración ya que pueden inducir la precipitación. El fármaco reconstituido debe trasladarse a un envase plástico. Soluciones opacas indican precipitación y no deben utilizarse. La solución reconstituida se mantiene estable por 6 horas.

Información básica para el paciente

Evitar alcohol y otros depresores del SNC. No debe conducir vehículos o realizar otras labores que requieran atención y coordinación ya que puede inducir somnolencia. Evitar la exposición al sol (usar bloqueador solar o protegerse con ropa).

Advertencia complementaria

El efecto puede observarse luego de una semana de administración diaria. Dantroleno es incompatible con soluciones ácidas, dextrosa 5% y cloruro de sodio 0,9%.

Las convulsiones se definen como descargas paroxísticas de neuronas cerebrales acompañadas de fenómenos clínicos y recurrencia del fenómeno.

Se pueden clasificar como convulsiones generalizadas (ausencias, tónico-clónicas, mioclonias y ausencias atípicas, atónicas, tónicas) y parciales (locales); éstas pueden ser simples o complejas y pueden secundariamente generalizarse.

La elección del agente anticonvulsivante está determinada por el tipo de convulsión. El objetivo del tratamiento es mantener un efectivo nivel sérico del medicamento.

El tratamiento con dos agentes anticonvulsivantes debe evitarse en lo posible, pues produce toxicidad aditiva, reservándose a casos de falla en el control de las convulsiones con un solo agente. Muy raramente se justifica de tres anticonvulsivantes a la vez.

Debe evitarse la supresión brusca de los anticonvulsivantes pues puede precipitar convulsiones severas de rebote.

La carbamazepina es un anticonvulsivante de la familia de los antidepresivos tricíclicos, que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la epilepsia parcial, compleja y generalizada tónico-clónica, así como la neuralgia del trigémino.

El clonazepam es una benzodiazepina que alcanza su nivel después de 1 a 2 horas de haber sido administrado. Su vida media es de 18 a 50 horas.

La fenitoína es un antiepileptico que probablemente actúa inhibiendo la corriente "rápida" de sodio impidiendo la despolarización neuronal. De esta forma, estabiliza la membrana celular contra la hiperexcitabilidad causada por una excesiva estimulación o cambios en el medio celular, capaces de modificar la gradiente de sodio. No está indicada en el tratamiento de convulsiones febriles, por hipoglucemia u otros trastornos metabólicos.

El fenobarbital es un barbitúrico de acción prolongada, cuya vida es de 53 a 118 horas con una media de 79 horas.

El valproato aumenta supuestamente los niveles cerebrales de GABA.

CARBAMAZEPINA

R: C

Tabletas 200 mg

Suspensión 100 mg/5 mL

Indicaciones

(1) Convulsiones generalizadas tónico - clónicas. (2) Convulsiones parciales con sintomatología simple o compleja o con patrón mixto. (3) Neuralgia del trigémino y glossofaríngea (alivio del dolor). (4) Otros dolores neurogénicos como neuritis post-herpética, neuropatía periférica diabética, miembro fantasma. (5) Síndrome de piernas inquietas. (6) Enfermedad maniaco-depresiva y otras psicosis (sola o en combinación), en pacientes que no toleran o no responden a litio o neurolépticos. (7) Diabetes insípida

central parcial. **(8) Abstinencia alcohólica.** **(9) Déficit de atención.**

Dosis

La dosis total debe fraccionarse c/6 a 8 h. Debe individualizarse el tratamiento. Nivel sérico efectivo entre 5 a 12 ug/mL.

Adultos: Inicialmente: 200 mg c/12 h VO, con incrementos semanales de 200 mg hasta obtener respuesta adecuada. Mantenimiento: de 800 a 1 200 mg/d VO.

Niños: Menores de 6 años: inicialmente, 10 a 20 mg/kg/d VO. Incrementando semanalmente en 100 mg. Mantenimiento: no exceder de 35 mg/kg/d VO (400 mg/d). Entre 6 a 12 años: inicialmente 100 mg c/12 h VO, con incrementos semanales en 100 mg/d, hasta obtener respuesta adecuada. Mantenimiento: entre 400 y 800 mg/d VO.

Farmacocinética

Biodisponibilidad mayor a 70%. Absorción completa en TGI. Unión a proteínas plasmáticas en 60 a 75%. Metabolismo hepático. Excreción renal en 72% y fecal 28%. Su t_{1/2} es de 15 h. El comienzo de la acción anticonvulsiva varía entre días y meses; de la acción antineurálgica de 24 a 72 h y el efecto antimaniaco de 7 a 10 días.

Precauciones

Se ha reportado anemia aplásica y agranulocitosis; descontinuar si existe evidencia de depresión de médula ósea.

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria; existe riesgo de teratogenicidad incluidos defectos craneo- faciales y espina bífida, la mayor ocurrencia de teratogenicidad está reportada con el uso de varios anti-convulsivantes a la vez. **(2) Lactancia:** se distribuye en leche materna hasta 60% de la concentración plasmática materna; existe riesgo de efectos adversos en el lactante. **(3) Pediatría y geriatría:** son más susceptibles a los efectos adversos y producir cambios en el comportamiento. **(4) Insuficiencia hepática:** se incrementa el riesgo de daño hepá-

tico. **(5) insuficiencia renal:** disminuye la excreción de carbamazepina e incrementa el riesgo de toxicidad. **(6) Crisis de ausencia, convulsiones atónicas y mioclónicas:** riesgo de convulsiones generalizadas **(7) Bloqueo aurículo- ventricular:** puede exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a carbamazepina o antidepresivos tricíclicos. Historia de depresión de médula ósea. Inhibidores de la MAO (discontinuar su uso al menos 14 días antes de tratar con carbamazepina).

Reacciones adversas

Puede inducir estimulación de hormona antidiurética: retención acuosa e hiponatremia dilucional (SIHAD), con letargia, debilidad, náusea y a veces convulsiones.

Frecuentes: somnolencia, mareo, inestabilidad, náuseas y vómitos, visión borrosa (usualmente al inicio de la terapia).

Poco frecuentes: reacciones alérgicas y fotosensibilidad, síndrome de Stevens Johnson, cambios de comportamiento, diarrea y estreñimiento, sequedad de boca, glositis y estomatitis, dolor muscular y articular, alopecia, anorexia, diaforesis, hiponatremia, SIHAD, LES por medicamento.

Raras: adenopatías discrasias sanguíneas, depresión de médula ósea arritmias, bloqueo aurículo- ventricular, ICC, hipocalcemia, insuficiencia renal, neuritis periférica, porfiria intermitente aguda.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para convulsiones, diazepam o un barbitúrico.

Interacciones

Medicamentos

Por inducción enzimática hepática, puede disminuir el efecto de los siguientes medicamentos: anticoagulantes, anticonvulsivantes (asociados con mayor riesgo teratogénico), anticonceptivos orales y estrógeno (riesgo de

embarazo), corticoides, risperidona, tramadol, teofilina, ciclosporina, disopiramida, mexiletina, levotiroxina, doxiciclina, praziquantel, paracetamol (riesgo de hepatotoxicidad a altas dosis de paracetamol).

Pueden incrementar concentración plasmática de carbamazepina y producir toxicidad: antidepresivos tricíclicos, haloperidol, risperidona y otros antipsicóticos (aumentan efecto depresor sobre el SNC, disminuye efecto anticonvulsivo de carbamazepina); cimetidina, claritromicina, calcio antagonista (diltiazem, verapamilo), eritromicina, propoxifeno, ácido valproico, isoniazida (aumenta riesgo de hepatotoxicidad). Fluoxetina, viloxacina, inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona y selegilina (pueden producir crisis de hipertermia e hipertensiva, convulsiones y muerte); inhibidores de la anhidrasa carbónica (riesgo de osteopenia por carbamazepina); clorpropamida, desmopresina, vasopresina (potencian efecto antidiurético e hiponatremia); anestésicos inhalatorios halogenados (halotano): riesgo de hepatotoxicidad; nefrotoxicidad y arritmias.

Litio: puede disminuir efecto antidiurético de carbamazepina y aumentar efectos neurotóxicos de ambos; sin embargo, su uso es sinérgico en enfermedad maníaco depresiva.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden incrementar transaminasas, bilirrubinas, urea, colesterol y triglicéridos, cortisol libre. Pude disminuir la concentración de hormonas tiroideas.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Conservar en envases herméticos. Proteger de la humedad.

Información básica para el paciente.

Tomar la medicación con alimentos. No suspender el medicamento bruscamente.

Evitar ingerir alcohol y otros depresores del SNC; tener precaución al conducir vehículos.

CLONAZEPAM

R: D

Tableta 500 µg (0,5 mg), 2 mg

Indicaciones

(1) Síndrome de Lennox-Gastaut (variante del pequeño mal). (2) Crisis acinéticas. (3) Crisis mioclónicas, crisis de ausencias (pequeño mal) que no responden al ácido valproico. (4) Ataques de pánico.

La presentación oral no está indicada para el tratamiento de crisis convulsivas.

Dosis

Adultos: Inicialmente; 0,5 mg c/8 h VO; puede incrementarse de 0,5 a 1 mg VO cada 3 d hasta controlar la crisis o aparición de efectos adversos. La dosis de mantenimiento debe individualizarse; dosis máxima; 20 mg/d.

Niños: (mayores de 10 años o 30 kg de peso) Inicialmente, 0,01 a 0,03 mg/kg/d VO, sin exceder 0,5 mg/kg/d, dividida en 2 ó 3 tomas, puede incrementarse en 0,25 a 0,5 mg VO cada 3 d, hasta una dosis de mantenimiento entre 0,1 a 0,2 mg/kg/d VO, dividida en 3 tomas (si las dosis no son iguales, reservar la dosis mayor para la noche).

Farmacocinética

Biodisponibilidad 98%. Absorción completa en TGI. Distribución amplia por todo el organismo, unión a proteínas plasmáticas 86%. Metabolismo hepático. Excreción renal. Su $t_{1/2}$ es de 23 h.

Precauciones

La supresión brusca puede precipitar epilepsia o crisis convulsivas.

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; recientes reportes indican incremento en incidencia de anomalías congénitas; valorar riesgo/ beneficio en el primer trimestre, riesgo de teratogenicidad (en especial, si se utilizan varios anticonvulsivantes). Su uso crónico puede producir síndrome de abstinencia y cerca del parto, flacidez y depresión del neonato. (2) **Lactancia:** se excreta en leche

materna, puede causar sedación y problemas de sucesión en el lactante. (3) **Pediatría:** los niños son más sensibles a los efectos depresores sobre el SNC; evaluar riesgo/beneficio porque puede afectar el desarrollo físico y mental luego de varios años de tratamiento. (4) **Geriatría:** los gerontes son más sensibles a los efectos depresores sobre el SNC, se recomienda reducir la dosis. (5) **Insuficiencia hepática:** prolonga sus efectos por aumento de su vida media. (6) **Insuficiencia renal:** puede prolongar su eliminación y efectos. (7) **Pacientes debilitados, hipoalbuminemia:** usar dosis bajas. (8) **Miastenia grave:** puede exacerbarla. (9) **Insuficiencia respiratoria y EPOC:** aumenta secreciones bronquiales y deprime respiración. (10) **Intoxicación alcohólica, dependencia a drogas, psicosis.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al clonazepam y benzodiazepinas, glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas

Frecuentes: depresión del SNC, somnolencia, fatiga, ataxia (al inicio del tratamiento), trastornos del comportamiento.

Poco frecuentes: movimientos oculares anormales, nistagmus, corea, diplopía, disartria, amnesia, alucinaciones, temblor, vértigo, confusión, hirsutismo, anorexia, cefalea, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, cambios en la libido, retención urinaria, sequedad de boca, aumento de secreciones bronquiales, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia. Por discontinuación abrupta (dosis altas por periodos prolongados), convulsiones, irritabilidad, nerviosismo, sudoración, dolor abdominal, náusea y vómito, hipersensibilidad y dolor, fotofobia, taquicardia, delirio y síntomas paranoicos.

Tratamiento de sobre dosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Si existe agitación, evitar barbitúricos (agravan excitación y/o prolonga depresión sobre SNC). Flumazenil (antagonista específico).

Interacciones

Medicamentos

Alcohol o depresores del SNC: incrementan afectos depresores sobre SNC.

Carbamazepina, fenitoína: disminuye concentración sérica del clonazepam.

Antiácidos: retrasan absorción del clonazepam.

Cimetidina, anticonceptivos, eritromicina: pueden aumentar concentración sérica de clonazepam.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. Mantener en envases herméticos y resistentes a la luz.

Información básica para el paciente.

No consumir bebidas alcohólicas y otros depresores del SNC. Evitar la supresión brusca del medicamento. Precaución con actividades que requieren estar alerta, como conducir vehículos.

DIAZEPAM

R: D

Inyectable 5 mg/ mL / 2 mL

(Ver sección 1.3. Medicación preoperatoria y sedación para procedimientos breves).

ETOSUXIMIDA

R: C

Tableta 250 mg

Liq. oral 250 mg/5 mL

Indicaciones

(1) Crisis de ausencia (pequeño mal). (2) Anticonvulsivo indicado tanto en las crisis de ausencia, como en las convulsiones mioclónicas o acinéticas.

Dosis

Oral. Inicial: adultos y niños > 6 años, 250 mg 2 v/d; niños 3 - 6 años, 250 mg/d; < 3 años, dosis proporcionalmente menor. Mantenimiento: dosis individualizada, aumentar gradualmente hasta control; en general, adultos 250 mg 3 - 4 v/d.

Farmacocinética

Se absorbe completamente después de su administración VO. El Vd es de 0,7 L/kg. Muy baja UPP. El t_{1/2} es de 40-60 horas, concentración plasmática terapéutica de 40 - 120 µg/mL, toxicidad a más de 100 µg/mL. Se excreta lentamente por la orina en un 20%, sin cambios y hasta el 50% como su metabolito hidroxilado o su glucurónido. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan a los 5 días de comenzar el tratamiento VO. La cifra en el LCR es semejante a la plasmática.

Precauciones

(1) **Embarazo:** contraindicado. (2) **Lactancia:** precaución. Se excreta en leche materna a concentraciones similares a las séricas maternas. (3) **Insuficiencia hepática:** precauciones. (4) **Insuficiencia renal:** precauciones.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a succinimidas. Embarazo. En neuropatía o hepatopatía grave. Porfiria intermitente.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: náusea, vómito, anorexia, somnolencia, letargo, euforia, mareos, cefalalgia, hipos, inquietud, agitación, ansiedad, agresividad, dificultad para concentrarse, urticaria, síndrome Stevens-Johnson, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, urticaria, prurito.

Raras: síntomas parkinsonianos, fotofobia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Si la ingestión es reciente, se debe provocar el vómito o lavado gástrico, administración de carbón medicinal, catárticos y medidas de soporte; hemodiálisis puede ser aplicada. Forzar diuresis es inefectivo.

Interacciones**Medicamentos**

Fenitoína: etosuximida incrementa el efecto.

Isoniazida: aumenta efecto de etosuximida.

Alcohol: etosuximida aumenta su efecto.

Carbamazepina: varía el nivel sanguíneo de etosuximida.

Fenobarbital: disminuye el control de los ataques.

Con los inhibidores la proteasa (ritonavir): puede aumentar la toxicidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede producir leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, anemia plasmática y eosinofilia. Puede aumentar el nivel de la aminotransferasa aspartate (ASAT) hasta un 33%. Raramente aumenta el nivel de bilirrubina. Reacción positiva lupus eritematoso (LE) muy rara. Aumento del nivel de urea nitrogenada (BUN). Aumento del nivel de proteína en orina.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en lugar fresco y envase fotoprotector. Evitar la congelación.

Advertencia complementaria

En IH e IR, suspender gradualmente el tratamiento. Análisis hematológico y de orina a las 2 semanas de iniciado el tratamiento y luego cada 3 meses.

FENITOÍNA

R: C

Tableta 100 mg

Liq. oral 125 mg/5mL

Inyectable 50 mg/mL / 2 mL ó 5 mL (FENITOINA sódica)

Indicaciones

(1) Convulsiones parciales y generalizadas, incluyendo las crisis convulsivas. No está indicada en las crisis de ausencia. (2) Neuralgia del trigémino (carbamazepina es de primera elección). Asociada a carbamazepina cuando los síntomas son persistentes.

Dosis

Deben monitorizarse niveles séricos de fenitoína periódicamente, especialmente en pacientes pobremente controlados y en los que reciben medicamentos con los que pueda

interactuar (obtener muestra de sangre justo antes de una toma habitual de medicamento). El control óptimo de las crisis sin signos de toxicidad se alcanza con niveles séricos de 10 a 20 ug/mL.

Niveles estables se consiguen 7 d después de iniciado el tratamiento con la dosis terapéutica, por lo que no se debe de hacer cambios antes de este periodo.

La presentación inyectable debe administrarse a razón de no más de 50 mg/min (en gerontes, a razón de 25 mg/min).

Adulto: Anticonvulsivo: inicialmente; 100 mg c/8 h VO. En gerontes 3 mg/kg/d en dosis divididas. La dosis debe individualizarse. Reducir la dosis en pacientes debilitados o con insuficiencia hepática.

Crisis convulsiva: inicialmente 15 a 20 mg/kg IV; mantenimiento 100 mg c/6 a 8h IV.

También se puede administrar por fusión IV.

Niños: Anticonvulsivo: inicialmente 5 mg/kg/d VO dividido en 2 ó 3 dosis iguales; puede ajustarse según necesidad y tolerancia. Mantenimiento: 4 a 8 mg/kg/d c/8 ó 12 h, sin exceder de 300 mg/d.

Crisis convulsiva: inicialmente 15 a 20 mg/kg IV, a velocidad no mayor de 1 mg/kg/min.

Farmacocinética

Biodisponibilidad de 90%. Absorción lenta y variable en TGI, logra concentraciones importantes en fluidos gastrointestinales, bilis, saliva y semen. Atraviesa BHE, cruza la placenta, se excreta en la leche materna. Unión a proteínas plasmáticas en 89%. Metabolismo hepático. Excreción renal. Su $t_{1/2}$ es de 22 h (7 a 42).

Precauciones

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria. En uso crónico existe mayor riesgo de teratogenicidad, especialmente si es asociada a otros anticonvulsivantes. **(2) Lactancia:** se excreta a través de la leche materna en cantidades significativas; sin embargo, no se han realizado estudios que demuestren problemas en el lactante. **(3) Pediatría:** los niños son más susceptibles a los efectos adversos,

como hiperplasia gingival, dismorfismo facial e hipertrichosis. Con altas dosis puede producir disminución del rendimiento escolar. **(4) Geriatria:** los gerontes son más susceptibles a efectos diversos; con la presentación inyectable, debe disminuirse la velocidad de infusión a la mitad. **(5) Insuficiencia hepática:** incremento del riesgo de toxicidad por reducción de su metabolismo. **(6) Insuficiencia renal:** excreción disminuida, puede alterarse la unión a las proteínas séricas. **(7) ICC, bradicardias:** la presentación inyectable puede agravarlas o producir arritmias ventriculares. **(8) Estados febriles:** puede disminuir concentración de fenitoína. **(9) LES, hipotiroidismo:** pueden exacerbarse. **(10) Hiperplasia gingival:** se necesita de una buena higiene oral para reducir el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Contradicciones

Hipersensibilidad a fenitoína, síndrome de Stoke-Adams, bloqueo aurículo ventricular, porfiria.

Reacción adversas

Frecuentes: ataxia, confusión, excitación, nerviosismo, irritabilidad, somnolencia, mareo, temblor de manos, náuseas, vómitos, hiperplasia gingival, estreñimiento, nistagmus, visión borrosa.

Poco frecuentes: cefalea, insomnio, rash morbiliforme, diarrea, dismorfismo facial, ginecomastia, hipertrichosis, debilidad muscular.

Raras: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, disquinesias, distonía, tremor asterixis, polineuropatía periférica sensorial. Síndrome de Stevens - Jonson, LES, enfermedad de Peyronie, infiltrados pulmonares. Presentación inyectable: alteración de la conducción auricular y ventricular, fibrilación ventricular (más frecuentes en gerontes o pacientes gravemente enfermos). Dolor e irritación en el sitio de inyección.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Alcohol o depresores del SNC: incrementan los efectos depresores sobre SNC.

Antiácidos, calcio, sucralfato: pueden reducir absorción de fenitoína.

Rifampicina: reduce concentración de fenitoína, disminuye efecto anticonvulsivo.

Por inducción enzimática hepática, puede disminuir el efecto de los siguientes medicamentos:

antiarrítmicos (disopiramida, mexiletina, quinidina); anticoagulantes (inicialmente pueden incrementar el efecto anticoagulante); anticonceptivos (riesgo de embarazo), gestrinona, libotona; antidepresivos tricíclicos, haloperidol y otros antipsicóticos (también disminuyen el umbral convulsivo y el efecto de fenitoína), antimicóticos azoles (itraconazol, ketoconazol); corticoides, ciclosporina, calcioantagonista (nifedipino, diltiazem, verapamilo); doxiciclina, teofilina, tiroxina.

Pueden incrementar concentración plasmática de fenitoína y producir toxicidad:

alcohol (intoxicación aguda); analgésicos (ácido acetilsalicílico), AINE (fenilbutazona); antiinfecciosos (cloranfenicol, isoniazida, metronidazol, sulfametoxazol + trimetoprima, cicloserina, amiodarona; antimicóticos; azoles (fluconazol, miconazol); calcio antagonistas diltiazem, nifedipino); antiulcerosos (cimetidina, omeprazol); fluoxetina, viloxacina.

Con otros anticonvulsivantes: puede disminuir el efecto anticonvulsivante de clonazepam, ácido valproico (aumenta de hepatotoxicidad, más frecuente en niños) y carbamazepina; este último también disminuye la concentración plasmática de fenitoína.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden disminuir los niveles séricos de tiroxina libre circulante.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Las tabletas se deben proteger de la luz y humedad. La suspensión oral debe protegerse de la luz y refrigeración. Evitar

la refrigeración en el inyectable. No usar si la solución inyectable esta clara o hay precipitado.

Información básica para el paciente

No suspender el tratamiento bruscamente. Evitar ingerir alcohol y otros depresores del SNC. Precaución al conducir vehículos.

FENOBARBITAL**R: D****Tableta 100 mg****Inyectable 50 mg/mL / 2 mL (FENOBARBITAL sódico)****Indicaciones**

(1) Convulsiones (todas las formas), crisis convulsiva (como tratamiento preventivo una vez controlado el episodio agudo ó cuando fracasan otras medidas terapéuticas) y coadyuvante en el tratamiento del tétanos (forma inyectable). (2) Hiperbilirrubinemia neonatal y colestasis intrahepática crónica.

Dosis

Adultos: Anticonvulsivo: 60 a 250 mg/d VO, en una sola dosis o dividida; crisis convulsiva; 10 a 20 mg/kg IV a razón de no más de 100 mg/min; repetir si es necesario.

Hiperbilirrubinemia; 30 a 60 mg VO c/8 h.

Niños: Anticonvulsivo: 1 a 6 mg/kg/d VO, en una sola dosis o dividida, crisis convulsiva: 15 a 20 mg/kg IV administrados en 10 a 15 min.

Hiperbilirrubinemia; neonatos: 5 a 10 mg/kg/d VO ó IM en los primeros d del nacimiento; menores de 12 años: 1 a 4 mg/kg c/8 h.

Farmacocinética

Biodisponibilidad de 100%. Absorción rápida en TGI. Distribución amplia por todo el organismo, logra las mayores concentraciones en encéfalo, hígado y riñones. Cruza la placenta, se excreta en la leche materna. Unión a proteínas plasmáticas en 51%. Metabolismo hepático. Excreción renal. Su t_{1/2} es de 99 h aproximadamente.

Precauciones

El fenobarbital puede producir adicción.

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria; riesgo de teratogenicidad, dependencia y síndrome de abstinencia en el neonato (en el tercer trimestre); defectos de coagulación por disminución de concentración de vitamina K (se debe administrar vitamina K a la madre durante el parto y al neonato inmediatamente después de nacer). **(2) Lactancia:** se excreta por leche materna; puede causar depresión del SNC en el lactante. **(3) Pediatría:** puede ocasionar excitación paradójica y compromiso de la función cognitiva. **(4) Geriatría:** los gerontes pueden presentar excitación, confusión o depresión mental a dosis inusuales; riesgo de hipotermia a altas dosis. Puede requerirse reducir la dosis. **(5) Insuficiencia hepática:** metabolismo hepático, reducir dosis. **(6) Insuficiencia renal:** puede ser necesario reducir dosis y pacientes en diálisis pueden requerir aumento. **(7) Historia de abuso o dependencia a drogas.** **(8) Insuficiencia respiratoria y asma grave:** puede deprimir ventilación. **(9) Hipertiroidismo:** puede exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fenobarbital, porfiria intermitente aguda.

Reacciones adversas

Frecuentes: inestabilidad, mareo, somnolencia.

Poco frecuentes: depresión mental, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, sensaciones de desvanecimiento, cefalea, náusea, vómito, estreñimiento.

Raras: reacciones alérgicas, síndrome de Stevens Johnson, agranulocitosis, Trombocitopenia, alucinaciones hipotensión.

Presentación inyectable (usualmente por administración IV rápida o sobredosis): depresión respiratoria, apnea, laringoespasmó, broncoespasmó, hipertensión.

En terapias prolongadas: dependencia, osteopenia o raquitismo, daño hepático, tromboflebitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Soporte ventilatorio.

Interacciones**Medicamentos**

Alcohol o depresores del SNC: incrementan efectos depresores sobre SNC.

Griseofulvina: disminuye efectividad del antimicótico por reducción de su absorción.

Anestésicos halogenados (halotano): puede aumentar riesgo de hepatotoxicidad.

Por inducción enzimática hepática puede disminuir el efecto de los siguientes medicamentos: paracetamol, antibacterianos (cloranfenicol, doxiciclina, metronidazol), anticoagulantes, anticonceptivos (riesgo de embarazo); estrógenos, antidepresivos tricíclicos, haloperidol y otros antipsicóticos (disminuyen el umbral convulsivo y efecto de fenobarbital); calcio antagonistas (nifedipino, diltiazem y verapamilo), ciclosporina, corticoides, disopirramida, quinidina, teofilina, tiroxina.

Con otros anticonvulsivos: puede disminuir concentración sérica de carbamazepina, y aumentar las de ácido valproico y fenitoína.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Por inducción de la glucoronil transferasa pueden disminuir niveles de bilirrubina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Evitar la refrigeración. No usar si la solución esta decolorada o contiene precipitados.

Información básica para el paciente

No suspender el tratamiento bruscamente. Evitar ingerir alcohol y otros depresores del SNC; precaución al conducir vehículos.

GABAPENTINA

R: C

Tableta 300 mg**Indicaciones**

(1) Epilepsia. Indicado como monoterapia o terapia combinada en crisis parciales o crisis

parciales secundariamente generalizadas en adultos y niños mayores de 12 años, incluyendo los pacientes con crisis de nuevo diagnóstico. Puede utilizarse en niños a partir de 3 años en combinación con otros antiepilépticos en crisis parciales complejas o con generalización secundaria, excluyendo los cuadros simples. (2) Dolor neuropático.

Dosis

Vía oral.

En monoterapia o combinado, en crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria en adultos y niños > 12 años. Inicio, 900 mg/d en 3 dosis; mantenimiento, hasta 3 600 mg/d en 3 dosis.

En niños \geq 6 años en terapia combinada en crisis parciales con o sin generalización secundaria. Dosis eficaz 25 - 35 mg/kg/d en 3 dosis.

Dolor neuropático periférico. Inicial, 900 mg/d en 3 tomas; mantenimiento, máximo 3 600 mg/d en 3 dosis. IR: dosis diaria (en 3 tomas) de 600 - 1 800 mg si $Cl_{cr} = 50 - 79$ mL/min; 300 - 900 mg si $Cl_{cr} = 30 - 49$ mL/min; 150* - 600 mg si $Cl_{cr} = 15 - 29$ mL/min; 150* - 300 mg si $Cl_{cr} < 15$ mL/min.

*Administrar 300 mg/48 h. Hemodiálisis: dosis de carga 300 - 400 mg seguido de 200 - 300 mg tras cada 4 h de hemodiálisis.

Farmacocinética

La biodisponibilidad de gabapentina no es proporcional a la dosis; tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas pico se observan a las 2 - 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 60%. Los alimentos y la administración repetida, no afectan la farmacocinética, y las concentraciones plasmáticas en el equilibrio son predecibles de los datos de dosis única. Aunque las concentraciones plasmáticas estuvieron generalmente entre 2 μ g/mL y 20 μ g/mL, en los estudios clínicos, estas concentraciones no son predictivas de su seguridad o eficacia; estas son proporcionales a la dosis de 300 ó 400 mg c/8 h. Se elimina únicamente

por excreción renal y sigue una farmacocinética lineal. La vida media de eliminación es independiente de la dosis y oscila entre 5 a 7 horas. No induce las enzimas hepáticas oxidativas mixtas responsables del metabolismo de los fármacos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** los estudios sobre animales han registrado efectos adversos (retraso en la osificación de varios huesos del cráneo, vértebras y extremidades en ratones; hidroureter e hidronefrosis en ratas; aumento de la incidencia de pérdidas postimplantación en conejos). No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Estudios retrospectivos han registrado un aumento de efectos teratógenos de forma exponencial con la administración conjunta de antiepilépticos. Parece existir un mayor riesgo de malformaciones fetales en hijos de madres epilépticas, relacionado con una predisposición genética. Los hijos de madres epilépticas tratadas con anticonvulsivantes, tienen cerca del doble (4%) de probabilidades de adquirir una malformación congénita, no obstante, en casos graves, se recomienda no discontinuar la administración de fármacos antiepilépticos, ya que los riesgos asociados al tratamiento suelen ser menores que los derivados de precipitarse el status epilepticus (hipoxia y trauma asociado, pudiendo llegar a muerte fetal); considerar la interrupción del tratamiento sólo en aquellos casos en que la naturaleza, frecuencia y severidad de las convulsiones no conlleve un riesgo serio. Es aconsejable monitorizar los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos; también se recomienda suplemento de ácido fólico durante el embarazo. Los métodos anticonceptivos no hormonales son los recomendados en mujeres en edad fértil en tratamiento con antiepilépticos para evitar el embarazo. (2) **Lactancia:** se desconoce si gabapentina se excreta con la leche materna, no obstante, es probable la excreción a causa de su bajo peso molecular. A causa de los posibles efectos adversos graves en el lactante, se recomienda suspender

la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento. **(3) Pediatría:** la seguridad y eficacia del uso de gabapentina en monoterapia en niños menores de 12 años no han sido establecidas. Uso no recomendado como monoterapia en niños menores de 12 años, no obstante, se acepta su uso en niños de 3 - 12 años en combinación con otros antiépilépticos. **(4) Geriatría:** no se dispone de suficiente experiencia clínica en este grupo de edad. Un pequeño grupo de pacientes mayores de 65 años no ha mostrado diferencias significativas respecto a los efectos adversos que se dan en individuos jóvenes, no obstante, el número de pacientes es muy pequeño para establecer una conclusión. En pacientes geriátricos con insuficiencia renal, la dosis y la frecuencia de la administración debe ser modificada según el grado de incapacidad funcional renal. **(5) Insuficiencia renal:** dado que se elimina mayoritariamente por vía renal, debe ajustarse la dosis de acuerdo al grado de funcionalismo renal.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a gabapentina o alguno de sus excipientes.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: dolor torácico, celulitis, malestar, dolor de cuello, edema facial, reacción alérgica, abscesos, escalofríos, fiebre. Hipertensión, síncope, palpitaciones, migraña, hipotensión, desórdenes periféricos, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, vasodilatación. Gastroenteritis, aumento del apetito, moniliasis oral, sed, heces anormales, anorexia, enzimas hepáticas anormales, absceso periodontal. Diabetes mellitus, edema, gota, hipoglucemia, pérdida de peso. Equimosis, anemia. Artritis, artralgia, mialgia, artrosis, calambres en las piernas, miastenias. Vértigo, nerviosismo, parestesia, insomnio, neuropatía, disminución de la libido, ansiedad, pesadillas, disartrias, nistagmo, euforia, hiperestesia, hipocinesia. Tos, bronquitis, rinitis, sinusitis, neumonía,

asma, epistaxis. Prurito, ulceraciones de la piel, herpes zoster, dermatitis fúngica, forunculosis, herpes simple, psoriasis, sudoración, urticaria y rash vesiculoampoloso. Visión anormal, dolor de ojos, perversión del gusto, sordera. Infección urinaria, disuria, impotencia, incontinencia urinaria, moniliasis vaginal, dolor de mamas, alteraciones menstruales, poliuria.

Raras: olor corporal, quistes, fiebre, dolor pélvico, bultos en el cuello, valor anormal del nitrógeno ureico en sangre, sepsis, infección vírica. Pectoris, fallo cardíaco, fragilidad capilar, flebitis, tromboflebitis, venas varicosas. Colecistitis, coledocistitis, úlcera de duodeno, incontinencia fecal, gingivitis, obstrucción intestinal, melena, ulceraciones de boca, hemorragia rectal y gingivitis. Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la láctico-deshidrogenasa, cetoacidosis diabética. Linfadenopatía, disminución de la protrombina. Dolor en las piernas, alteraciones en articulaciones y tendones. Agitación, hipertonia, aumento de la libido, desórdenes del movimiento, mioclonos, desórdenes vestibulares. Hemoptisis, alteración de la voz. Acné, rash maculopapular, carcinoma de la piel, coloración e hipertrofia de la piel. Hiperemia conjuntival, retinopatía diabética, microhemorragias fúndicas, trombosis de las venas retinianas, pérdida del sentido del gusto. Cistitis, anomalías de la eyaculación, hinchazón del pene, ginecomastia, nicturia, pielonefritis, frecuencia urinaria, hinchazón del escroto.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Con sobredosis de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad que pudiera poner la vida en peligro. La sintomatología de la sobredosis incluye vértigos, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargia y leve diarrea. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento sintomático. La reducida absorción de gabapentina a dosis superiores puede limitar la absorción del fármaco en caso de sobredosificación y, por tanto, minimi-

zar la toxicidad de la sobredosis. Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodiálisis, basándose en la experiencia anterior esto no es normalmente necesario. No obstante, en pacientes con fallo renal, puede estar indicada la hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Antiácidos (algedrato, hidróxido magnesio): hay un estudio en el que se ha registrado una disminución del 20% en la biodisponibilidad de gabapentina. Se recomienda espaciar su administración al menos 2 horas.

Felbamato: hay un estudio en el que se ha registrado reducción del aclaramiento (37%) y aumento de la semivida de eliminación (50%) de felbamato, con posible potenciación de la toxicidad, por competitividad a nivel de la excreción urinaria.

Fenitoína: hay estudios en los que se ha registrado un aumento de los niveles plasmáticos de fenitoína, con posible potenciación de su acción y toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

Morfina: en una formulación de liberación sostenida ha mostrado aumentar la AUC de gabapentina en un 44%, sin que los parámetros farmacocinéticos de la gabapentina fueran afectados.

Cimetidina (300 mg 4 v/d): afecta el aclaramiento renal de gabapentina, reduciéndolo en un 14%. No parece ser que esta interacción tenga relevancia clínica. Se desconoce si gabapentina, por su parte, afecta la farmacocinética de cimetidina

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Sangre: reducción (biológica) de leucocitos.

Valores de pH urinario y sistémico: pueden aumentar.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a una temperatura de 25°C y una humedad del 60%.

Información básica para el paciente

Los alimentos no modifican su absorción.

Advertencia complementaria

La suspensión del tratamiento con gabapentina o la adición de un tratamiento antiepiléptico alternativo deberá ser realizada de forma gradual, preferiblemente a lo largo de una semana.

LAMOTRIGINA

R: C

Tableta de 50 mg

Indicaciones

(1) Indicado para el tratamiento de la epilepsia como monoterapia en adultos y como terapia añadida tanto en niños como en adultos. **(2)** Eficacia en crisis parciales con o sin generalización secundaria a tónico - clónicas y en crisis primarias generalizadas tónico - clónicas. **(3)** Crisis asociadas con el Síndrome de Lennox - Gastaut. **(4)** Prevención de episodios depresivos en adultos con trastorno bipolar.

Dosis

Epilepsia: vía oral:

Monoterapia, adultos y niños mayores de 12 años: 25 mg/24 h durante las 2 primeras sem, seguida de 50 mg/24 h durante las 2 sem siguientes. Posteriormente incrementar en 50 - 100 mg c/1 - 2 sem hasta respuesta óptima. Dosis usual de mantenimiento, 100 - 200 mg en 1 ó 2 tomas (excepcionalmente, 500 mg/d). Niños menores: 0,6 mg/kg/d aumentando 0,6 mg/kg/d c/2 sem hasta llegar a 5 a 15 mg/kg/d.

Terapia añadida con valproato con/sin otros antiepilépticos

Adultos y mayores de 12 años: 25 mg/48 h durante las 2 primeras sem, seguido de 25 mg/12 h durante las 2 sem siguientes. Posteriormente incrementar en 20 - 50 mg c/1 - 2 sem hasta respuesta óptima. Dosis usual de mantenimiento, 100 - 200 mg en 1 - 2 tomas (excepcionalmente, 700 mg/d).

Niños de 2 - 12 años: 0,2 mg/kg/24 h durante las 2 primeras sem, siguiendo con 0,5 mg/kg/24 h durante las 2 sem siguientes. Posteriormente incrementar en 0,5 - 1 mg/kg c/1 - 2

sem hasta respuesta óptima. Dosis usual de mantenimiento 1 - 5 mg/kg/d en 1 - 2 tomas, hasta un máximo de 200 mg/d.

Terapia añadida con antiepilépticos inductores enzimáticos con/sin otros antiepilépticos (excepto valproato)

Adultos y mayores de 12 años: 50 mg/24 h durante las 2 primeras sem, seguido de 50 mg/12 h las 2 sem siguientes. Posteriormente incrementar en 100 mg c/1 - 2 sem hasta respuesta óptima. Dosis usual de mantenimiento, 100 - 200 mg/12 h (excepcionalmente, 700 mg/d).

Niños menores de 2 años: 1 mg/kg/12 h durante las 2 primeras sem, continuando con 2,5 mg/kg/12 h durante las 2 sem siguientes. Posteriormente continuar con incrementos de 2 - 3 mg/kg c/1 - 2 sem hasta respuesta óptima. Dosis usual de mantenimiento, 2,5 - 7,5 mg/kg/12 h hasta un máximo de 400 mg/d.

En pacientes que toman fármacos antiepilépticos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se deben utilizar las dosis crecientes recomendadas cuando se administra lamotrigina conjuntamente con valproato.

Trastorno bipolar

Adultos (mayores de 18 años): El tratamiento con lamotrigina debe instaurarse de forma gradual durante 6 sem, dependiendo la dosis inicial y las dosis posteriores del tratamiento asociado, tal y como se señala a continuación: Régimen de Tratamiento:

a) Terapia añadida a fármacos sin interacción farmacocinética clínica con lamotrigina (ej. Litio) o monoterapia con lamotrigina: Semanas 1 y 2: 25 mg/d 1 v/d. Semanas 3 y 4: 50 mg/d (1 v/d o divididos en dos dosis). Semana 5: 100 mg/d (1 v/d o divididos en dos dosis). Dosis de estabilización (Semana 6) **: 200 mg/d (1 v/d o divididos en dos dosis). Rango 100 - 400 mg/d (ensayos clínicos).

b) Terapia añadida con inhibidores enzimáticos (ej. Valproato): Semanas 1 y 2: 12,5 mg/d (comprimido de 25 mg administrado en días alternos). Semanas 3 y 4: 25 mg/d (1 v/d). Semana 5: 50 mg/d (1 v/d o divididos en dos

dosis). Dosis de estabilización (Semana 6) **: 100 mg/d (1 v/d o divididos en dos dosis). Dosis diaria máxima 200 mg ** (1 v/d o divididos en dos dosis).

c) Terapia añadida con inductores enzimáticos (ej. Carbamazepina y fenobarbital) en pacientes que no toman valproato: Semanas 1 y 2: 50 mg/d (1 v/d o divididos en dos dosis). Semanas 3 y 4: 100 mg/d (divididos en dos dosis). Semana 5: 200 mg/d (divididos en dos dosis). En Semana 6 se puede aumentar a 300 mg/d (1 v/d o divididos en dos dosis). A partir de la Semana 7 se puede aumentar a 400 mg/d divididos en dos dosis.

En pacientes que toman fármacos psicótrópos de los que se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe utilizar la escalada de dosis recomendada para lamotrigina cuando se administra conjuntamente con valproato.

**La dosis de estabilización fijada, podrá modificarse en función de la respuesta clínica. Debido al riesgo de erupción cutánea, no se debe exceder la dosis inicial ni la dosis posterior utilizada en la escalada de dosis.

Si está clínicamente indicado, una vez que se haya alcanzado la dosis de mantenimiento, se pueden retirar gradualmente otros fármacos psicótrópos siguiendo el esquema de dosificación indicado a continuación.

a) Tras retirada de fármacos psicótrópos sin interacción farmacocinética clínica con lamotrigina (ej. Litio): Mantener la dosis establecida alcanzada en la escalada de dosis (200 mg/d) (administrada dividida en dos dosis y en un rango de 100 a 400 mg).

b) Tras retirada de inhibidores enzimáticos (ej. Valproato): Semana 1: Doblar la dosis de estabilización, no excediendo de 100 mg/sem, es decir, la dosis de estabilización fijada en 100 mg/d será aumentada a 200 mg/d en la semana. Semana 2 en adelante: mantener esta dosis (200 mg/d) (dividida en dos dosis). Tras retirada de inhibidores enzimáticos (ej. Valproato): La dosis de lamotrigina se debe aumentar hasta el doble de la dosis de estabilización fijada original, debiéndose mantener esta dosis, una vez retirado el valproato.

c) Tras retirada de inductores enzimáticos (ej. Carbamazepina) dependiendo de la dosis original:

Semana 1: 400 mg. Semana 2: 300 mg: Semana 3 en adelante*: 200 mg.

Semana 1: 300 mg. Semana 2: 225 mg: Semana 3 en adelante*: 150 mg.

Semana 1: 200 mg. Semana 2: 150 mg: Semana 3 en adelante*: 100 mg.

Tras retirada de terapia combinada con inductores enzimáticos (ej. Carbamazepina) dependiendo de la dosis de mantenimiento original: La dosis de lamotrigina se debe reducir gradualmente a lo largo de 3 semanas, mientras que se retira el inductor enzimático.

* La dosis se puede aumentar a 400 mg/d a demanda

Niños (menores de 18 años): No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en el trastorno bipolar en este grupo de edad. Por tanto, no se puede hacer una recomendación de dosificación.

Farmacocinética

Se administra V0. Después de una dosis oral, el fármaco se absorbe rápido y casi completamente (la biodisponibilidad es del orden del 98%). Los alimentos no afectan la biodisponibilidad, aunque retrasan algo velocidad de absorción. Las máximas concentraciones plasmáticas se alcanzan a las 1,4 - 2,3 horas en un adulto normal tratado en monoterapia. Cuando el paciente recibe concomitantemente ácido valproico, las concentraciones plasmáticas máximas tienen lugar hasta 4,8 h después de la dosis. Además, en estos pacientes aparece un segundo máximo a los 4 - 6 horas, lo que sugiere la presencia de una circulación enterohepática importante. Aunque no se han establecido los niveles plasmáticos terapéuticos de lamotrigina, en los adultos tratados con dosis de 300 a 500 mg/d, estos niveles se mantienen entre los 2 y 5 mg/mL. Se metaboliza en el hígado por glucuronación, siendo despreciable el efecto de primer paso. Aproximadamente el 70 - 90% de la dosis se excreta por vía renal como metabolitos y,

menos del 10% in alterada. En el adulto la semi-vida plasmática media es de unas 24 horas. Cuando se administran dosis repetidas, lamotrigina induce su propio metabolismo, con lo que las concentraciones plasmáticas se reducen en un 25% y el aclaramiento aumenta en un 37%. Los anticonvulsivantes inductores enzimáticos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona disminuyen la semi-vida de lamotrigina, mientras que el ácido valproico ejerce el efecto inverso. Los pacientes mayores muestran un menor aclaramiento, con mayores concentraciones plasmáticas, mayor AUC y semivida de eliminación más prolongada que los pacientes más jóvenes. En los niños, el aclaramiento y la semivida de eliminación son más cortas que en los adultos, siendo además más afectados por la administración concomitante de otros fármacos anticonvulsivantes. La hemodiálisis reduce la semivida de eliminación en un 70 - 0%. En pacientes anúricos la semivida se reduce desde 43 - 57 horas entre las diálisis a 13 h durante las mismas. Por lo tanto, aproximadamente el 20% del fármaco presente en el organismo es eliminado en una sesión de 4 horas de diálisis.

Precauciones

(1) Embarazo: los estudios sobre animales han registrado toxicidad materna y toxicidad fetal secundaria (disminución del peso fetal o retraso en la osificación), así como muerte fetal, disminución del consumo de alimentos y la ganancia de peso en la progenie, alargamiento del periodo de gestación, prematuridad y muerte postnatal. Aunque no se han registrado efectos teratógenos en animales, la lamotrigina reduce los niveles de folato fetales en ratas, efecto que en otras ocasiones ha sido asociado con teratogénesis en animales y humanos. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Estudios retrospectivos han registrado un aumento exponencial de los efectos teratógenos con la administración conjunta de antiepilépticos. Parece ser que existe un mayor riesgo de malformacio-

nes fetales en hijos de madres epilépticas, relacionado con una predisposición genética. Los hijos de madres epilépticas tratadas con anticonvulsivantes, tienen cerca del doble de probabilidades (4%) de adquirir una malformación congénita, no obstante, en casos graves, se recomienda no discontinuar la administración de fármacos antiepilépticos, ya que los riesgos asociados al tratamiento suelen ser menores que los derivados de precipitarse el status epilepticus (hipoxia y trauma asociado, pudiendo llegar a muerte fetal); se deberá considerar la interrupción del tratamiento sólo en aquellos casos en que la naturaleza, frecuencia y severidad de las convulsiones no conlleve un riesgo serio. Es aconsejable monitorizar los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos; también se recomienda suplemento de ácido fólico durante el embarazo. Los métodos anticonceptivos no hormonales son los recomendados en mujeres en edad fértil en tratamiento con antiepilépticos que quieran evitar un embarazo. (2) **Lactancia:** evitar. Pasa a leche humana en concentraciones del 40 - 60% de la concentración sérica. (3) **Insuficiencia hepática:** precaución. Reducir dosis un 50% (moderada) o en un 75% (grave). (4) **Insuficiencia renal:** precaución. Aunque las concentraciones de lamotrigina no se alteran significativamente, puede acumularse su metabolito glucurónico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Muy frecuentes: exantema, cefalea, mareos, diplopía, visión borrosa.

Frecuentes: irritabilidad, somnolencia, insomnio, mareos, náuseas., temblor, nistagmo, cansancio, artralgia.

Poco frecuentes: agresión, ataxia.

Raras: síndrome de Stevens-Johnson, conjuntivitis.

Muy raras: necrólisis epidérmica tóxica, agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis,

aumento en la frecuencia de las convulsiones, trastornos oculares, aumento en las pruebas de la función hepática, disfunción hepática, fallo hepático, reacciones parecidas al lupus.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Se ha informado que, en un número pequeño de pacientes la ingestión de entre 1,35 y 4 g de lamotrigina, las consecuencias clínicas no fueron graves; los signos y síntomas incluyeron nistagmo, ataxia, mareo, somnolencia, dolor de cabeza y vómitos. Un paciente que ingirió una dosis calculada de entre 4 y 5 g, fue ingresado en el hospital en coma, estado en el que permaneció durante 8 - 12 horas con posterior recuperación clínica en los 2 ó 3 días siguientes. Otro paciente que ingirió 5,6 g, fue encontrado inconsciente. Después del tratamiento con carbón activado por la sospecha de intoxicación, el paciente se recuperó luego de dormir durante 16 horas. Tratamiento: debería realizarse lavado gástrico.

Interacciones

Medicamentos

Valproato: reduce el metabolismo de lamotrigina.

Carbamazepina: reducir dosis.

Oxcarbazepina: afectación del SNC.

Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina, etinilestradiol/levonorgestrel: metabolismo aumentado.

Paracetamol: hay un estudio en el que se ha registrado disminución del área bajo curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Almacenamiento y estabilidad

No almacenar a más de 30°C. Manténgase en lugar seco. Proteger las tabletas dispersables/masticables de la luz.

Advertencia complementaria

Riesgo de erupciones cutáneas y hipersensibilidad letales: suspender inmediatamente tratamiento y no reiniciar. IR, epilepsia: suspender

gradualmente el tratamiento (en 2 sem); trastorno bipolar: estrecho seguimiento al inicio del tratamiento y, en modificaciones de dosis, considerar interrupción del tratamiento si hay empeoramiento clínico o aparece ideación suicida. En concomitancia con anticonceptivos hormonales, ajustar dosis. Monitorizar el peso del niño con el fin de revisar la dosis si se producen cambios.

MAGNESIO SULFATO R: D

Inyectable 200 mg/mL / 10 mL, 500 mg/mL / 10 mL

Indicaciones

(1) Convulsiones (profilaxis y tratamiento) en eclampsia y pre - eclampsia. (2) Hipomagnesemia, especialmente la aguda (acompañada de signos de tetania similares a hipocalcemia) y en pacientes con nutrición parenteral total, asociado a ésta para prevenir deficiencia de magnesio. (3) Tocolítico en amenaza de parto prematuro. (4) Torsades de pointes (taquicardia ventricular polimórfica).

Dosis

Convulsiones en eclampsia: 1 a 5 g IV en 250 mL de dextrosa al 5% o cloruro de sodio 0,9%, en 30 min; simultáneamente 5 g IM en cada nalga. Alternativamente, la dosis inicial puede ser administrada IV en una solución al 10 o 20% en 3 a 4 min; luego, 4 a 5 g IM c/4 h según necesidad. También se utiliza después de una dosis inicial una infusión IV continua a razón de 1 a 2 g/h.

Hipomagnesemia: Deficiencia severa: 250 mg/kg IM o infusión IV de 5 g en 1 L de dextrosa 5% o cloruro de sodio 0,9% administrados en 3 h. Deficiencia moderada: 1 g IM c/6 por 4 dosis.

Nutrición parenteral total: 1 a 3 g en infusión IV al d. Pueden requerirse dosis de hasta 6 g/d en algunos pacientes como por ejemplo en síndrome intestino corto.

Parto Prematuro: inicialmente: 4 a 6 g IV en 20 a 30 min. Mantenimiento: infusión IV 1 a 3 g/h hasta disminuir contracciones.

Torsades de Pointes: 2 g IV en 1 a 2 min; puede repetirse la dosis si no se controla la arritmia después de 5 ó 10 min. Puede requerirse una infusión IV, a razón de 3 a 20 mg/min.

Farmacocinética

Por vía IM, Inicio de acción en 1 h y duración de acción de 3 a 4 h. Por vía IV, el inicio de acción es inmediato, con una duración de 30 min. Excreción primaria en heces; también excreción renal. Absorción (50 a 75% de la dosis) en el intestino delgado en forma lenta. Unión a proteínas plasmáticas 25 - 30%. Distribución, atraviesa la placenta y se excreta en leche materna. Excreción renal 90% y pequeñas cantidades en heces, leche materna y saliva.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; puede producir hipotonía, somnolencia y depresión respiratoria en el feto; su uso crónico puede producir anomalías óseas y raquitismo congénito. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna; estudios no han demostrado problemas. (3) **Pediatría y geriatría:** estudios no han demostrado problemas en estos grupos. (4) **Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas o necesidad de ajustar dosis. (5) **Insuficiencia renal:** disminuye su excreción e incrementa el riesgo de toxicidad por magnesio; en insuficiencia severa no se deben recibir más 20 g de sulfato de magnesio (162 mEq de magnesio) en 48 horas. Monitorizar niveles séricos. (6) **Bloqueo cardíaco e insuficiencia respiratoria:** puede exacerbarse. (7) **Miastenia grave:** puede precipitar una crisis aguda.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al sulfato de magnesio.

Reacciones adversas

Asociados a hipermagnesemia (valores normales referenciales: 1,6 a 2,6 mEq/L ó 0,8 a 1,2 mmol/L).

Raras: flushing, hipotensión, depresión respiratoria, diplopía, rubor, cefalea, náusea, debilidad, vómito.

Signos de Hipermagnesemia	Concentración sérica de mg (mEq/L)
Hipoactividad de reflejos tendinosos profundos	4 a 7
Intervalo PQ prolongado, ensanchamiento del QRS	5 a 10
Pérdida de reflejos tendinosos profundos	8 a 10
Depresión respiratoria	10 a 13
Alteración de conducción cardíaca.	15
Paro cardíaco.	25

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves.

Medidas Generales. Administrar gluconato de calcio (5 a 10 mEq de calcio o 10 a 20 mL de una solución al 10%), para revertir el bloqueo cardíaco y depresión respiratoria. Puede realizarse la diálisis para remover el magnesio en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones

Medicamentos

Sales de Calcio: pueden neutralizar efecto del sulfato de magnesio.

Alcohol y depresores del SNC: pueden potenciarse los efectos depresores sobre el SNC.

Digítálicos: pueden producir alteración de la conducción y bloqueo cardíaco (especialmente cuando se usa sales de calcio IV).

Bloqueantes neuromusculares: puede producirse severa potenciación de efecto bloqueante muscular.

Nifedipino: puede producir respuesta hipotensora exagerada.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden alterar el resultado de la gammagrafía para retículo-endotelio (sulfuro coloidal marcado con tecnecio), por aglutinación de las partículas coloidales y su atrapamiento por pulmones, en lugar del hígado, bazo y médula ósea.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Evitar la refrigeración en el inyectable.

Advertencia complementaria

No debe ser mezclado con otras soluciones, debido a posible precipitación. Si se requiere administrar calcio utilizar jeringas separadas.

VALPROATO SÓDICO R: D

Liq. oral 250 mg/5 mL

Liq. oral 200 mg/ml Gotas

Tableta 500 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento de elección en crisis de ausencia simple o compleja. (2) Crisis mixtas que incluyan crisis de ausencia. (3) Mioclonias. (4) Crisis parciales simples y complejas. (5) Crisis generalizadas tónico - clónicas.

Dosis

Nivel sérico efectivo: 50 a 100 ug/mL.

Adultos: Anticonvulsivo: monoterapia, inicialmente 15 mg/kg/d VO. Puede incrementarse c/sem en 5 a 10 mg/kg/d según necesidad y tolerancia; si la dosis total excede en 250 mg, debe ser dividida en 2 tomas.

Dosis máxima: 60 mg/kg/d.

Niños (1 a 12 años): Anticonvulsivo: monoterapia, inicialmente 15 a 45 mg/kg/d VO. Puede incrementarse c/sem en 5 a 10 mg/kg/d según necesidad y tolerancia; si la dosis total excede en 250 mg, debe ser dividida en 2 tomas.

Farmacocinética

Absorción buena en TGI. Distribución rápida y amplia, el ácido valproico cruza la placenta y se excreta en pequeñas cantidades en leche materna. Unión a proteínas plasmáticas en 90 - 95%. Metabolismo hepático. Es incapaz de inducir su propio metabolismo pero puede ser incrementado por drogas que inducen enzimas microsomaes hepáticas. Excreción renal. Su t_{1/2} 5 - 20 h, puede ser considerablemente más larga en pacientes con disfunción hepática y en niños menores de 18 meses de edad, puede ser más corta en pacientes que reciben otros anticonvulsivos.

Precauciones

Riesgo de hepatotoxicidad severa o fatal, es-

pecialmente en menores de 2 años, con politerapia, enfermedad metabólica congénita, convulsiones severas acompañadas de retardo mental, enfermedad cerebral orgánica. Síntomas inespecíficos importantes son malestar, debilidad, letargia, anorexia y vómito.

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria; puede ser teratogénico usado en el primer trimestre. **(2) Lactancia:** se excreta en leche materna en 1 al 10% de la concentración sérica materna, el lactante debe ser evaluado con frecuencia. **(3) Pediatría:** mayor riesgo de hepatotoxicidad severa o fatal, especialmente en menores de 2 años, con politerapia, enfermedad metabólica congénita, convulsiones severas acompañadas de retardo mental, enfermedad cerebral orgánica. **(4) Geriatria:** se incrementan las concentraciones séricas, por disminución en la unión a proteínas séricas y metabolismo hepático; se recomienda disminuir la dosis. **(5) Insuficiencia hepática (leve a moderada):** puede agravarla y producir hepatotoxicidad. **(6) Insuficiencia renal:** puede producirse acumulación de los metabolitos; no requiere ajuste de dosificación. **(7) Discrasias sanguíneas, enfermedad orgánica cerebral:** pueden exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al valproato sódico. Insuficiencia hepática severa.

Reacciones adversas

Se ha reportado el desarrollo de insuficiencia hepática y muerte (ver precauciones). Se recomienda una evaluación inicial del perfil de coagulación y exámenes periódicos por efecto trombocitopénico.

Frecuentes: dolor abdominal, náuseas y vómitos, anorexia, inusual pérdida o ganancia de peso, temblor de manos y brazos, trastornos menstruales, diarrea, alopecia.

Poco frecuentes: cambios en comportamiento y humor, hepatotoxicidad, diplopía, nistagmus, ataxia, estreñimiento, somnolencia, mareo.

Raras: pancreatitis, inhibición de agregación plaquetaria o trombocitopenia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol o depresores del SNC: pueden potenciar efecto depresor sobre SNC.

Anticoagulantes orales, heparina, inhibidores de agregación plaquetaria o agentes trombolíticos: incrementa el riesgo de hemorragias por hipoprotrombinemia e inhibición de agregación plaquetaria y trombocitopenia inducida por valproato.

Otros anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona): pueden disminuir niveles séricos de valproato; a veces aumentan niveles séricos de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona.

Medicamentos hepatotóxicos: incrementan el riesgo de hepatotoxicidad.

Lamotrigina: incrementa los niveles séricos de lamotrigina; aumenta riesgo de reacciones adversas dermatológicas severas.

Cloroquina y mefloquina: pueden reducirse los niveles séricos de valproato y disminuir su eficacia en el control de las convulsiones.

Ácido acetilsalicílico: aumenta los niveles séricos de valproato.

Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO y antipsicóticos: pueden disminuir el efecto del valproato.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden disminuir los niveles séricos de hormonas tiroideas e incrementan los valores de transaminasas y bilirrubinas.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 30°C. Mantener en envases bien cerrados. Evitar la refrigeración.

Información básica para el paciente

Evitar bebidas alcohólicas y otros depresores del SNC, y la supresión brusca del medicamento; tomar el medicamento después de los alimentos para disminuir la irritación gástrica. Tener precaución con actividades que requieren estar alertas, como conducir vehículos.

6.1 Antihelmínticos

6.1.1 Antihelmínticos Intestinales

ALBENDAZOL

R: C

Liq. oral 100 mg/5mL / 20 mL

Tableta 200 mg, 400 mg

Indicaciones

(1) Equinococosis (hidatidosis). (2) Neurocisticercosis.

Dosis

Adultos: Equinococosis; de 60 kg o más, VO 400 mg c/12 h con las comidas, durante un ciclo de 28 d luego un intervalo libre, seguido por 14 d haciendo un total de 3 ciclos.

Menos de 60 kg, VO 15 mg/kg c/12 h con las comidas; durante un ciclo de 28 d luego un intervalo libre, seguido por 14 d haciendo un total de 3 ciclos.

Neurocisticercosis: de 60 kg o más, VO 400 mg c/12 h con las comidas durante 8 a 30 d.

Menos de 60 kg, VO 15 mg/kg c/12 h con las comidas durante 8 a 30 d.

Niños: Equinococosis: de 60 kg o más, VO 400 mg c/12 h con las comidas, durante un ciclo de 28 d luego un intervalo libre, seguido por 14 d haciendo un total de 3 ciclos.

Menos de 60 kg, VO 15 mg/kg c/12 h con las comidas, máx 800 mg/d. Durante un ciclo de 28 d luego un intervalo libre, seguido por 14 d haciendo un total de 3 ciclos.

Neurocisticercosis: de 60 kg o más, VO 400 mg c/12 h con las comidas, durante 8 a 30 d.

Menos de 60 kg, 15 mg/kg/d (máximo 800 mg) en dosis separadas con las comidas c/12 h por 8 a 30 d.

Farmacocinética

Absorción disminuida en TGI vacío, su biodisponibilidad se incrementa significativamente al administrarse con alimentos grasos. Alcanza buena concentración en quistes hidatídicos, fluido cerebro-espinal, bilis, hígado, suero y orina. Se une a proteína plasmática en 70%. Es metabolizado en hígado formando el metabolito activo responsable de la acción antihelmíntica sistémica. Su $C_{m\acute{a}x}$ sérica alcanza entre 2 a 5 h y su $t_{1/2}$ es de 8 a 12 h. Se excreta en orina como metabolito activo e inactivo.

Precauciones

Neurocisticercosis: control y seguimiento estricto, considerar hospitalización y uso de corticoides (posibilidad de inducir hipertensión intracraneana). Cisticercosis: antes del tratamiento investigar compromiso retinal (posibilidad de inducir reacción inflamatoria ocular).

(1) **Embarazo:** en tratamiento prolongado tomar medidas anticonceptivas no hormonales por lo menos hasta un mes después de culminado; en mujeres en edad fértil, debe administrarse 7 días luego de una menstruación normal. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta por leche materna; no se reportan problemas. (3) **Pediatría y geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. (4) **Insuficiencia hepática:** riesgo de acumulación y efectos adversos. (5) **Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco y a derivados benzimidazoles y cualquiera de los componentes del producto.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: trastornos en el TGI (dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito), cefalea, vértigo. Daño hepático (tratamiento prolongado).

Raras: hipersensibilidad (dérmica, febril), neutropenia o pancitopenia (generalmente reversible), alopecia (reversible), insuficiencia renal aguda.

En neurocisticercosis: hipertensión intracraneana, meningismo y convulsiones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Carbamazepina: acelera el metabolismo de albendazol.

Corticoides y praziquantel: incrementa la concentración plasmática del metabolito activo albendazol sulfóxido (> 50%).

Cimetidina: incrementa la concentración del sulfóxido a nivel biliar y dentro del contenido quístico en hidatidosis.

Alimentos

Ricos en grasa: incrementan su absorción hasta 5 veces.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Elevación de transaminasas y leucopenia (neutropenia), pueden ser transitorias.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener en ambientes secos a temperaturas por debajo de 40°C, de preferencia entre 20 y 25°C, excepto que el fabricante recomiende otras especificaciones. Proteger de la luz solar directa y de la congelación.

Información básica para el paciente

La tableta puede ser triturada o masticada. Continuar la medicación hasta cumplir el tiempo de tratamiento.

Advertencia complementaria

Antes de un tratamiento prolongado solicitar hemograma y pruebas de función hepática (TGO, TGP); luego cada 2 semanas durante el tratamiento. Se recomienda monitorear pacientes que concomitantemente reciben fenitoína, teofilina y digoxina. En pacientes con neurocisticercosis, los corticoides deben administrarse 1 ó 2 días antes de la terapia con albendazol para minimizar reacciones inflamatorias.

IVERMECTINA**R: C****Liq. oral 6 mg/mL Gotas****Tableta 6 mg****Indicaciones**

(1) Strongiloidiasis intestinal, (2) Infección por *Onchocerca volvulus*, no la etapa adulta.

Dosis

Adultos: Estrongiloidiasis intestinal: 200 ug/kg/d VO en dosis única.

Infección por *Onchocerca volvulus*: 150 ug/kg dosis única; repetir el tratamiento cada 3 a 12 meses.

Niños: De 15 kg o más la dosis es igual a adultos.

Farmacocinética

Buena absorción en el TGI. No cruza la BHE. Aproximadamente 93% de UPP. Tiene un t_{1/2} de 15 a 36 h. Metabolismo hepático extenso (> 97%). Menos del 1% se elimina por orina y el resto por heces.

Precauciones

Pacientes con oncodermatitis hiper-reactiva son más propensos a experimentar severas reacciones adversas.

(1) **Embarazo.** (2) **Lactancia.** (3) **Pediatría:** no existen información disponible que garantice su inocuidad, por lo que debe ser usado con precaución justificando riesgo/beneficio. (4) **Geriatría:** riesgo de efectos adversos. (5) **Insuficiencia hepática:** riesgo de hepatotoxicidad por metabolismo hepático.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ivermectina o cualquiera de sus componentes.

Reacciones adversas

Se ha demostrado que causa efectos cutáneos y sistémicos manifestándose en forma leve y transitoria, generalmente aparecen entre las 2 y 8 horas después de su administración, la incidencia se incrementa con la dosis y el tiempo de tratamiento.

Frecuentes: dolor abdominal, visión borrosa, mareos,

Poco frecuentes: eosinofilia, diarrea, cefaleas, hipertermia, hipotensión, incremento de enzimas hepáticas, insomnio cansancio, adormecimiento e hipersensibilidad (cutánea, angioedema, anafilaxia), limbitis y conjuntivitis.

Raras: reacción de Mazzotti (es una reacción rara pero grave), cambios moderados en el ECG, mialgias, edema periférico y facial, reacción de Mazzotti (en oncocercosis), fiebre, linfadenopatía, daño ocular.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento de soporte, métodos usuales para desintoxicación.

Interacciones

Medicamentos

Barbitúricos, benzodiazepinas, valproato de sodio: la asociación con potenciadores de la actividad del GABA no esta recomendada.

Alcohol: incrementa la concentración plasmática de ivermectina.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a menos de 40°C, preferible entre 15 y 30°C. Conservar en envases herméticos.

Información básica para el paciente

En estrogiloidiasis, son necesarios exámenes repetidos de heces. En oncocercosis, puede ser necesario repetir tratamiento. Tomar el medicamento con el estomago vacío con un vaso de agua.

Advertencia complementaria

La reacción de Mazzotti puede presentar una severidad variada.

PRAZICUANTEL

R: B

Tableta 150 mg, 600 mg

Indicaciones

(1) Clonorchiasis. (2) Infección por viverrini *Opisthorchis*. (3) Esquistosomiasis.

Dosis

Adultos: Clonorchiasis: 25 mg/kg VO c/8 h durante 1 d.

Infección por viverrini *Opisthorchis*: 25 mg/kg VO c/8 h durante 1 d.

Esquistosomiasis: 20 mg/kg VO c/8 h durante 1 d.

Niños: En niños menores de 4 años de edad no se ha establecido la dosis, en mayores de 4 años igual a adultos.

Farmacocinética

Buena absorción en TGI (80%); sin embargo, por su alto metabolismo hepático de primer paso, sólo una pequeña cantidad llega a la circulación sistémica. Alcanza su concentración sérica máxima entre 1 - 3 h. Penetra LCR y se distribuye en leche materna. Tiene un t_{1/2} de 0,8 a 1,5 h. Es rápida y extensamente metabolizado sobretodo en el hígado. Se excreta en orina como metabolitos (80%) y fármaco libre (0,1%).

Precauciones

En el tratamiento de neurocisticercosis, puede inducir síntomas de hipertensión intracraneana; es importante un seguimiento cercano del caso considerando la posibilidad de hospitalización y el uso de corticoides.

(1) **Embarazo:** no hay estudios adecuados en humanos (en animales no se demostraron efectos adversos). Usar sólo en casos justificados. (2) **Lactancia:** se excreta por leche materna (25% de la concentración sérica materna); suspender la lactancia materna hasta 72 horas después de haber completado el

tratamiento. (3) **Pediatría:** no se ha establecido su seguridad en menores de 4 años. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados. (5) **Insuficiencia hepática:** aumenta concentración sérica y riesgo de reacciones adversas. (6) **Insuficiencia renal:** parece no ser necesario reajustar la dosis.

Contraindicaciones

El uso concomitante con inductores de CYP fuertes tales como rifampicina y biltricide, hipersensibilidad al prazicuantel o alguno de los excipientes, cisticercosis ocular (la destrucción de los parásitos puede resultar en un irreparable daño ocular), cisticercosis espinal.

Reacciones adversas

Es bien tolerado, las RAMs son transitorias, de leves a moderadas y no requieren tratamiento **Frecuentes:** mareos, somnolencia, cefalea, dolor abdominal, hiporexia, náusea, vómito, diarrea.

Poco frecuentes: diarrea con sangre, diaforesis, fiebre, fatiga, hipersensibilidad (cutánea), meningismo, hipertensión intracraneana, incremento leve a moderado de enzimas hepáticas, mialgia o artralgia, hipotensión. Las reacciones graves que requieren tratamiento: trastornos del ritmo cardiaco, reacción de hipersensibilidad y enfermedad inflamatoria aguda.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales, debe administrarse un laxante de acción rápida luego de una sobredosis de prazicuantel.

Interacciones

Medicamentos

Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína): pueden disminuir la concentración de prazicuantel por inducción enzimática.

Corticosteroides (dexametasona): disminuyen concentraciones séricas de prazicuantel en 50%.

Alimentos

Ricos en carbohidratos: incrementan su concentración sérica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a menos de 30°C, de preferencia entre 5 y 25°C. Conservar en envases herméticos.

Información básica para el paciente

Para que la parasitosis sea considerada erradicada, los exámenes de heces deben ser negativos por 3 meses. No se requiere preparación especial (dieta o ayuno, laxante, enema de limpieza) para su administración. No masticar la tableta, deglutirla entera con una pequeña cantidad de agua durante las comidas, para evitar el sabor amargo. Evitar actividades que requieran de concentración mental o coordinación física hasta 24 horas después de suspender prazicuantel (conducir automóvil, maquinaria, etc.).

Advertencia complementaria

No usar en niños menores de 4 años de edad. Usar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

6.1.2 Medicamentos contra los trematodos

PRAZICUANTEL

R: B

Tableta 600 mg

(Ver Sección 6.1.1 Antihelmínticos intestinales)

TRICLABENDAZOL

R: NO SE REPORTA

Tabletas 250 mg

Indicaciones

(1) Fascioliasis. (2) Paragonimiasis.

Dosis

Adultos: Fascioliasis: 10 mg/kg VO una sola dosis, en infecciones graves, 2 dosis de 10 mg/kg c/12 h de administración postprandial. Después de la única dosis.

Paragonimiasis: 20 mg/kg/d VO dividido en dos dosis en un solo día. Dosis máxima: 38 mg/kg.

Niños: Fasciolosis: La dosis exacta no se ha establecido; se sugiere: 10 mg/kg VO dosis única. En infecciones graves, 2 dosis de 10 mg/kg administrada postprandial c/12 h.

Paragonimiasis: la dosis exacta no se ha establecido; se sugiere: 20 mg/kg VO dividido en dos dosis en un solo día.

Farmacocinética

Se absorbe en el TGI; la absorción se incrementa después de los alimentos. Triclabendazol es oxidado a sulfoxido (primer metabolito) y sulfona, formados en las primeras 24 h. Se distribuye en elevada concentración a nivel de bilis e intestino. Su C_{máx} se alcanza en 8 h después de la administración. Excreción en las heces, 95% del fármaco de forma inalterado y cerca del 2% a nivel renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no hay estudios adecuados ni controlados en humanos. Evaluar la relación riesgo/beneficio. (2) **Lactancia:** menos del 1% de la dosis se distribuye en la leche materna. (3) **Pediatría:** no hay estudios adecuados ni controlados en humanos. Evaluar la relación riesgo/beneficio. (4) **Geriatría:** no hay estudios adecuados ni controlados en este grupo de edad. (5) **Insuficiencia hepática:** limitada información. (6) **Insuficiencia renal:** limitada información.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al triclabendazol o de otras drogas de la clase bencimidazol.

Reacciones adversas

Se ha reportado dolor en la región abdominal superior derecha, que puede durar hasta 5 días después del tratamiento; diarrea; mareos y dolor de cabeza persistente menor a 5 días. Otros: fiebre y tos, como secuela de la infección parasitaria.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No reportado.

Interacciones

Alimentos

Mejora la biodisponibilidad.

Almacenamiento y estabilidad

No reportada.

Información básica para el paciente

Reportar las reacciones adversas.

Advertencia complementaria

Fasciolosis: monitorizar presencia de huevos en muestras de heces hasta por un año después del tratamiento. Paragonimiasis: monitorizar presencia de huevos en muestras de esputo hasta por un año después del tratamiento.

Chequeo físico después de culminada la terapia.

6.2 Antibacterianos

6.2.1 Betalactámicos

6.2.1.1 Penicilinas

AMOXICILINA

R: B

Liq. oral 250 mg/5 mL, 500 mg/5 mL

Tableta 250 mg, 500 mg

Indicaciones

(1) Otitis media aguda. (2) Infecciones tracto respiratorio alto oído, nariz y garganta. (3) Infecciones gastrointestinales por *Helicobacter pylori* en terapia combinada. (4) Infecciones de la piel y/o tejido subcutáneo. (5) Infecciones no complicadas del tracto urinario, en organismos susceptibles. (6) Infección de las vías respiratorias bajas. (7) Faringitis - amigdalitis. (8) Faringitis estreptocócica.

Espectro

Son sensibles: gram (+): *Streptococcus* grupo A, B, C, G, *Streptococcus pneumoniae*, *milleri*, *Enterococcus faecalis*, Anaerobios: *Actinomyces*, *P. melaninogénica*, *Clostridium*

(no difíceiles), *Peptostreptococcus* gram (-): *Neisseria meningitidis*, *gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *P. multocida*. Pueden ser sensibles: Gram (+): *Streptococcus viridans*, *pyogenes*, *staph*, *epidermidis*, gram (-): *H. influenzae*, *E. coli*, *Salmonella*, *shigella*. No sensibles: gram (+): *Staphylococcus aureus* (amplia resistencia). Muchas cepas de *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella sp.*, y *Shigella sp.*, pueden ser resistentes como resultado de la producción de β -lactamasa.

Dosis

Duración promedio de un tratamiento convencional: 7 d.

Adultos: Infección bacteriana ótica, cutánea, genitourinaria o sinusitis leve a moderada: 250 mg c/8 h VO, ó 500 mg c/12 h VO. Severa: 875 mg c/12 h ó 500 mg c/8 h. Respiratoria baja: 875 mg c/12 h ó 500 mg c/8 h VO.

Infección respiratoria purulenta, recurrente o severa: 3 g c/12 h.

Infecciones cutáneas y de tracto urinario: leve a moderadas 250 mg c/8 h ó 500 mg c/12 h VO; severas: 875 mg c/12 h ó 500 mg c/8 h.

Infección gastrointestinal por *H. Pylori* (terapia triple): 1g 2v/d ó 500 mg c/6 h VO por 14 d en combinación con Claritromicina (500 mg 2v/d VO) y lansoprazol (30 mg 2v/d VO).

Faringitis/amigdalitis: 775 mg 1v/d VO, después de 1 h de terminados los alimentos, por 10 d. Faringitis estreptocócica: 1g 1v/d VO por 10 d.

Niños: Otitis media aguda: (2 meses de edad), 80 a 90 mg/kg/d por VO en 2 - 3 dosis, durante 5 a 7 d; menor de 6 años ó cuadro severo: por 10 d.

Infección del oído, nariz y garganta: menor de 3 meses de edad, el límite superior es de 30 mg/kg/d VO dividida c/12 h; más de 3 meses de edad, a menos de 40 kg, en infecciones leves a moderadas, 25 mg/kg/d VO divididas c/12 h ó 20 mg/kg/d dividido c/8 h. En infecciones graves, 45 mg/kg/d VO divididas c/12 h. ó 40 mg/kg/d dividido c/8 h.

Infección del oído, nariz y garganta, infecciones del sistema genitourinario, infección del

tracto respiratorio inferior, Infección respiratoria baja: más de 3 meses de edad, 40 kg o más, infección de leve a moderada, 500 mg por VO c/12 h ó 250 mg c/8 h; en una infección grave, 875 mg VO c/12 h ó 500 mg VO c/8 h.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo: menor de 3 meses de edad, el límite superior de 30 mg/kg/d VO dividida c/12 h. mayor de 3 meses de edad, menos de 40 kg, en infecciones leves a moderadas, 25 mg/kg/d VO divididas c/12 h ó 20 mg/kg/d dividido c/8 h. en infecciones graves, 45 mg/kg/d VO divididas c/12 h ó 40 mg/kg/d dividido c/8 h: más de 3 meses de edad, con 40 kg o más, en infecciones leves a moderadas, 500 mg VO c/12 h ó 250 mg VO c/8 h. En las infecciones graves, 875 mg VO c/12 h ó 500 mg VO c/8 h.

Faringitis - Amigdalitis: (tabletas de liberación prolongada) mayores de 12 años, 775 mg VO 1 v/d, tomada dentro de 1 h al terminar una comida, durante 10 d.

La faringitis estreptocócica: 50 mg/kg VO 1 v/d durante 10 d, máximo 1 g/d.

Farmacocinética

Es absorbida en un 75 a 90% en el TGI, produciendo concentraciones elevadas a nivel de plasma y tejido. Buena distribución, penetra en líquidos pleural, peritoneal y sinovial, LCR, secreciones sinomaxilares, bronquiales y oído medio. Atraviesa la barrera placentaria. Se une en un 17 - 20% a las proteínas plasmáticas. A diferencia de la ampicilina, su absorción no es afectada por la presencia de alimentos. Se excreta sin cambio un 80% de la dosis oral después de 6 h de su administración, menor en neonatos.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la barrera placentaria. No se ha establecido el uso seguro de amoxicilina durante la gestación, en estudios controlados; sin embargo tampoco existe evidencia de reacciones adversas en fetos, por lo que amoxicilina debe ser usada con precaución y sólo cuando sea realmente necesaria. **(2) Lactancia:** se distribuye en leche materna, puede sensibilizar al lactante.

Durante la terapia se recomienda un método de lactancia alternativo. **(3) Pediatría:** los estudios realizados no han documentado problemas, los neonatos y lactantes menores pueden tener una eliminación renal retardada, que debe considerarse para su dosificación. **(4) Geriatría:** dada la secreción tubular renal disminuida, la vida media del fármaco puede prolongarse. **(5) Insuficiencia hepática:** no requiere reajustes de dosis. **(6) Insuficiencia renal:** ajustar dosis, en las formas moderada y severa. **(7) Historia de alergia, asma, rinitis alérgica o urticaria:** la hipersensibilidad es más frecuente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad amoxicilina, penicilina o algún componente de su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea.

Poco frecuentes: síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, colitis hemorrágica y anafilaxia.

Raras: hepatotoxicidad, candidiasis oral y vaginal, nefritis intersticial, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, desórdenes en el SNC incluyendo convulsiones, reacción de Coombs positiva, colitis por antibiótico.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los signos clínicos de sobredosis incluyen sensibilidad neuromuscular o convulsiones. Luego de una ingestión reciente (4 horas o menos) limpiar el estómago induciendo emesis o lavado gástrico, seguido de carbón activado para reducir la absorción. El fármaco puede ser removido por hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Antibióticos como cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas, tetraciclinas: podrían interferir con el efecto bactericida de amoxicilina (significado clínico no bien documentado).

Anticonceptivos orales: disminución de su eficacia (riesgo de embarazo).

Probenecid: incrementa niveles plasmáticos y prolonga la vida media de amoxicilina al disminuir su secreción tubular.

Alopurinol: en pacientes con hiperuricemia incrementa el rash.

Anticoagulantes: INR alterado.

Citotóxicos: reducen la excreción de metotrexate (incrementan el riesgo de toxicidad).

Aminoglucósidos: incompatibilidad, administrar por separado, mínimo con una hora de diferencia

Alimentos

Pueden disminuir la absorción de amoxicilina, sin embargo otros datos sugieren que no es significativo.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

En gestantes, disminución transitoria de la concentración plasmática de estrógenos. Elevación moderada de transaminasas (significado desconocido). Prueba de Coombs falso positiva. Amoxicilina interfiere la determinación de glucosa en orina cuando se usa sulfato cúprico (Ej. Solución Benedict, clinitest), pero no afecta al método de glucosa oxidada.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 y 30°C. Suspensión oral: antes de su reconstitución mantener también a temperatura menor de 30°C, después de reconstituidos las suspensiones retienen su potencia por 7 días a T° ambiente y hasta 14 días refrigerada.

Información básica para el paciente

Explicar sobre la reconstitución de la suspensión oral, puede ser administrada directamente, mezclada con otros líquidos (pero siempre tomada en el tiempo recomendado). Advertir a los pacientes reportar la diarrea rápidamente e instruir al paciente completar su tratamiento.

Advertencia complementaria

Puede ser administrada en estómago vacío o lleno, e incluso con fórmulas, leche, jugo de frutas, aguas gaseosas o bebidas frías.

**AMOXICILINA + AC.
CLAVULANICO****R: B****Liq. oral 250 /62,5 mg/5 mL****Tableta 500/ 125 mg****Indicaciones**

(1) Otitis media aguda (2) Neumonía adquirida en la comunidad. (3) Infección de la piel y/o tejido subcutáneo. (4) Infección respiratoria baja. (5) Sinusitis. (6) Enfermedades infecciosas del tracto urinario.

Espectro

Sensibles: gram (+): *Strep. grupo A,B,C,G*, *Strep. pneumoniae*, *Strep. milleri*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staph. aureus* (miticillin sensible). Gram (-): *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Salmonella sp*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia sp*, *Aeromonas sp*, *P. multocida*, *H. ducreyi*. Aeróbios: *Actinomyces*, *Bacteroides fragilis*, *P. melaninogenica*, *Clostridium no difficile*, *Peptostreptococcus*.

Dosis

La relación de Amoxicilina/Ac. Clavulánico puede ser: 2:1, 4:1, 7:1 para las tabletas y de 7:1 para la suspensión respectivamente.

Adultos: Otitis media aguda: infecciones leve a moderadas; 500 mg c/12 h ó 250 mg c/ 8 h. Infecciones graves 750 mg c/12 h ó 500 mg c/8 h. Neumonía y otras infecciones severas: 2 000 mg c/12 h durante 7 a 10 d. Infecciones de piel y/o tejido subcutáneo, infección respiratoria baja y infecciones del tracto urinario: infección leve a moderada; 500 mg c/12 h ó 250 mg c/8 h. Infecciones graves 875 mg c/12 h ó 500 mg c/8 h. Sinusitis: Infección leve a moderada; 500 mg c/12 h ó 250 mg c/8 h. Infecciones graves; 875mg c/12 h ó 500 mg c/8 h en suspensión y en comprimidos 2 000 mg c/12 h por 10 d.

Niños: Otitis media aguda: Menores de 3 meses de edad, 30 mg/kg/d dividida c/12 h (suspensión). Otitis media grave 90 mg/kg/d dividido en 2 dosis durante 10 d. En niños más

de 3 meses a 3 años menores de 40 kg, 20 mg/kg/d c/8 h durante 10 días. En infecciones recurrentes de otitis media 90 mg/kg/d. Divididas c/12 h durante 10 d.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo, infección del tracto respiratorio inferior, Infección respiratoria baja: menores de 3 meses de edad 30 mg/kg/d, c/12 h (125 mg / 5 ml de suspensión). Tres años o más y de menos de 40 kg, 20 mg a 40 / kg/d por VO divididas c/8 h, dependiendo de la severidad de la infección. La infección de la piel y / o tejido subcutáneo: en niños mayor de 40 kg y en infecciones leves a moderadas, 500 mg VO c/12 h ó 250 mg VO c/8 h.

La infección de la piel y / o tejido subcutáneo: mayor de 40 kg en infecciones graves; 875 mg VO c/12 horas ó 500 mg VO c/8 h.

Infección del tracto respiratorio inferior: (suspensión de 125 mg / 5 ml) los niños menores de 3 meses de edad, 30 mg/kg/d VO dividida c/12 h.

Infección respiratoria baja: mayor de 3 años y menor de 40 kg (125 mg / 5 ml o 250 mg / 5 ml de suspensión, 125 mg ó 250 mg comprimidos masticables) 20 mg a 40 / kg/d por VO dividida c/8 h, dependiendo de la severidad de la infección.

Infección respiratoria baja: mayor de 3 años y mayor de 40 kg (200 mg / 5 ml ó 400 mg / 5 ml de suspensión, 200 mg ó 400 mg comprimidos masticables) 25 a 45 mg/kg/d VO c/12 h, dependiendo de la severidad.

Infección respiratoria baja: mayor de 40 kg, 875 mg VO c/12 h ó 500 mg VO c/8 h.

Sinusitis: (125 mg / 5 ml de suspensión) los niños menores de 3 meses de edad, 30 mg/kg/d por VO dividida c/12 h.

Sinusitis: 3 meses de edad y menor de 40 kg (125 mg / 5 ml ó 250 mg / 5 ml de suspensión, 125 mg ó 250 mg comprimidos masticables) 20 mg a 40 / kg/d por VO divididas c/8 h, dependiendo de la severidad de la infección.

Sinusitis: mayor de 3 meses y mayor de 40 kg (200 mg / 5 ml ó 400 mg / 5 ml de suspensión, 200 mg o 400 mg comprimidos masticables), 25 a 45 mg/kg/d VO dividida c/12 h, dependiendo de la severidad de la infección.

Sinusitis: mayores de 16 años (tabletas de liberación prolongada) 2 000 mg (dos comprimidos) VO c/12 h durante 10 d.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: niños menores de 3 años (125 mg/5 mL de suspensión), 30 mg/kg/d por VO dividida c/12 h, en mayores de 3 años y menor de 40 kg, 20 mg a 40 / kg/d VO c/8 h, mayor de 40 kg 500 mg VO c/12 h ó 250 mg VO c/8 h, en infecciones graves, 875 mg VO c/12 h ó 500 mg VO c/8 h.

Farmacocinética

Acido Clavulánico no afecta la farmacocinética de amoxicilina (ver amoxicilina), la absorción no es afectada por los alimentos. El ácido clavulánico se distribuye bien en todos los líquidos y tejidos corporales, incluyendo LCR, cruza la barrera placentaria. Se metaboliza parcialmente a nivel hepático. Su $t_{1/2}$ de amoxicilina/ácido clavulánico en neonatos: 3,7 h, infantes y niños: 1 - 2 h, adultos: 1 h y pacientes con depuración de creatinina < 10 mL/min: 7 - 21 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; no se han documentado problemas en el feto ni gestante. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna, puede sensibilizar al lactante. (3) **Pediatría:** los estudios realizados no han documentado problemas, los neonatos y lactantes menores pueden tener una eliminación renal retardada, que debe considerarse para su dosificación. (4) **Geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. (5) **Insuficiencia hepática:** no requiere reajustes de dosis, pero evaluar la función hepática en un uso prolongado. (6) **Insuficiencia renal:** ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min. (7) **Historia de alergia, asma:** la hipersensibilidad es más frecuente. (8) **Reacción de hipersensibilidad cruzada con cefalosporinas.**

Contraindicaciones

En pacientes con ictericia colestásica, antecedentes disfunción hepática, pacientes con

hemodiálisis, Hipersensibilidad a cualquier penicilina o algún otro componente en formulación, insuficiencia renal grave.

Reacciones adversas

Son generalmente similares a las reportadas por amoxicilina sola.

Frecuentes: dermatitis del pañal, erupciones, diarrea, heces sueltas, náuseas y vómitos; micosis, candidiasis y vaginitis.

Poco frecuentes: cefalea, anemia hemolítica, colitis pseudo membranosa, neutropenia, necrólisis epidérmica tóxica.

Raras: síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad (hepatitis, ictericia colestásica), nefritis intersticial, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, convulsiones y anafilaxia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Antes de las cuatro horas aplicar medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Tetraciclina: reduce el efecto terapéutico de las penicilinas.

Warfarina: riesgo que se produzca sangrado. Antibióticos como cloranfenicol, eritromicina, **sulfonamidas:** podrían interferir con el efecto bactericida de amoxicilina (significado clínico no bien documentado).

Anticonceptivos orales: disminución de su eficacia (riesgo de embarazo).

Probenecid: incrementa niveles plasmáticos y prolonga la vida media de amoxicilina al disminuir su secreción tubular, no afecta al ácido clavulánico.

Metotrexato: puede elevarse la concentración, incrementando el riesgo de toxicidad.

Anticonceptivos orales: disminuye la eficacia de los anticonceptivos (riesgo de embarazo).

Alimentos

No disminuye la absorción de amoxicilina y del ácido clavulánico.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

En gestantes, disminución transitoria de la concentración plasmática de estrógenos.

Elevación moderada de transaminasas (significado desconocido). Prueba de Coombs falso positiva.

Almacenamiento y estabilidad

Suspensión oral, es estable por 10 días en refrigeración luego de reconstituida la suspensión y debe ser guardada entre 2-8 a°C. En jeringas mantienen su estabilidad por 48 horas. Las tabletas deben ser almacenadas a 25 °C. Evitar la humedad excesiva.

Información básica para el paciente

Puede ser administrada en estómago vacío o lleno, e incluso con fórmulas, leche, jugo de frutas, aguas gaseosas o bebidas frías. Explicar sobre la reconstitución de la suspensión oral.

Advertencia complementaria

Explicar sobre la reconstitución de la suspensión oral (agregar agua en dos partes y agitar bien), puede ser administrada directamente. Evaluar la presencia de *C. difficile* en pacientes con diarrea.

En tratamiento prolongado monitorizar la función renal, hepática, hematológica. Monitorizar los signos de anafilaxia durante la primera dosis.

AMPICILINA (SAL
SÓDICA)

R: B

Inyectable 500 mg, 1 g

Indicaciones

Aprobado por la FDA para las siguientes indicaciones: (1) Meningitis bacteriana. (2) Gonorrea. (3) Infección del sistema digestivo. (4) Enfermedades infecciosas del sistema genitourinario. (5) Endocarditis infecciosa. (6) Infección del tracto respiratorio. (7) Septicemia.

Espectro

Son sensibles Gram (+): *Strept. Grupo A,B,C,G*, *Strept. pneumoniae*, *Strep. milleri*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *L. monocytogenes*. Gram (-): *N. meningitidis*,

Proteus mirabilis, *P. multocida*. *Anaerobios: Actinomyces*, *P. melaninogenica*, *Clostridium no difficile*, *Peptostreptococcus*. Pueden ser sensibles: *Viridans strep*, *Staph. epidermidis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*.

Dosis

Adultos: La meningitis bacteriana: 12 g/d c/4 h IV (pauta de dosificación). 150-200 mg/kg/d IV / IM divididas c/3 - 4 h (dosis fabricante).

Gonorrea: la dosis oral única de 3,5 g en combinación con 1 g de probenecid. En varones, 1 000 mg IV / IM dividido en 2 dosis administradas con un intervalo de 8 a 12 h. En mujeres 40 kg ó más, 500 mg IV / IM c/6 h.

La infección del sistema digestivo: 500 mg por VO c/6 h, ó 500 mg IV / IM c/6 h.

Las enfermedades infecciosas del sistema genitourinario: 500 mg VO c/6 h ó 500 mg IV / IM c/6 h.

Endocarditis infecciosa: (enterococos, cepas susceptibles a la penicilina, gentamicina y vancomicina) 2 g IV c/4 h y gentamicina sulfato de 1 mg/kg IV / IM c/8 h durante 4 a 6 sem.

Endocarditis infecciosa: (enterococos, cepas susceptibles a la penicilina, estreptomycin y vancomicina, y resistente a la gentamicina) 2 g IV c/4 h y estreptomycin 7,5 mg/kg IV / IM c/12 h durante 4 a 6 sem.

Infecciosa: (cepas de *Enterococcus faecalis* resistente a la penicilina, aminoglucósidos y vancomicina) 2 g IV c/4 h, en combinación con imipenem / cilastatina 500 mg IV c/6 h o ceftriaxona sódica 2 g IV / IM c/12 h durante un mínimo de 8 sem o más.

Infecciones del tracto respiratorio: 250 mg VO c/6 h ó 250 a 500 mg IV / IM c/6 h.

Septicemia: 150 a 200 mg/kg/d IV durante al menos 3 d, continuar IM c/3 a 4 h.

Streptococcus grupo B, la infección del recién nacido, durante el parto, la profilaxis: 2 g IV inicialmente (iniciado en el momento del parto o la rotura de membranas) y luego 1 g IV c/4 h hasta el parto.

Niños: Meningitis bacteriana: de 0 a 7 d, 150 mg/kg/d IV c/8 h, 8 a 28 d, 200 mg/kg/d IV di-

vidido c/6 a 8 h, con edad superior a 28 d, 300 mg/kg/d dividido c/6 h (dosis de referencia) y 150 - 200 mg/kg/d IV dividido c/3 - 4 h (dosis fabricante)

Gonorrea: más de 20 kg, 3,5 g dosis oral única, 1g relación con probenecid.

Gonorrea: menor de 20 kg, 100 mg/kg/d VO dividido c/6 h, en mujeres menos de 40 kg, 50 mg/kg/d IV / IM dividida c/6 a 8 h.

La infección del sistema digestivo: 100 mg/kg/d VO dividido c/6 h.

Las enfermedades infecciosas del sistema genitourinario: 100 mg/kg/d VO dividido c/6 h.

Endocarditis infecciosa: (enterococos, cepas susceptibles a la penicilina, gentamicina y vancomicina) 300 mg/kg/d IV en 4 - 6 dosis iguales (dosis máxima: 12 g/d) y sulfato de gentamicina 1 mg/kg IV / IM c/8 h durante 4 a 6 sem.

Endocarditis infecciosa: (enterococos, cepas susceptibles a la penicilina, estreptomycin y vancomicina, y resistente a la gentamicina) 300 mg/kg/d IV en 4 - 6 dosis iguales (dosis máxima: 12 g/d) y estreptomycin 10 a 15 mg/kg IV / IM c/12 h durante 4 a 6 sem.

Endocarditis infecciosa: (*Enterococcus faecalis* resistente a la penicilina, aminoglucósidos cepas, y vancomicina) 300 mg/kg/d IV en 4-6 dosis iguales (dosis máxima: 12 g/d), en combinación con imipenem/cilastatina 15 - 25 mg/kg IV c/6 h (dosis máxima: 2 g/d) o ceftriaxona sódica 100 mg/kg IV / IM c/12 h durante un mínimo de 8 sem o más.

Infección del tracto respiratorio: 50 mg/kg/d por VO dividido c/6 h.

Septicemia: 150 a 200 mg/kg/d IV durante al menos 3 días, continuar C/3 - 4 h IM.

Farmacocinética

Se distribuye en la bilis, meninges, barrera hematoencefálica, 15 a 25% de unión de proteínas plasmáticas, t_{1/2} en neonatos de 2 a 7 d es 4 h; de 8 a 14 d es 2,8 h; de 15 a 30 días es 1,7 h; en niños y adultos es 1 a 1,8 h, prolongándose el t_{1/2} hasta 7 - 20 h en pacientes con problemas renales, se excreta a nivel renal sin cambios cerca de un 90%.

Precauciones

(1) **Embarazo**: los estudios realizados no han demostrado problemas. (2) **Lactancia**: se excreta en leche materna en pequeñas cantidades que podrían ocasionar sensibilización alérgica al lactante. (3) **Pediatría**: eliminación retardada en neonatos. (4) **Geriatría**: los estudios realizados no han documentado problemas. (5) **Insuficiencia renal**: no requiere generalmente una disminución de la dosis. Requiere reajustes en casos severos. (6) **Insuficiencia hepática**: no requiere ajuste de dosis, en las formas moderada y severa. (7) **Historia de alergia, asma, rinitis alérgica o urticaria**: hipersensibilidad es más frecuente. (8) **Mononucleosis**: puede ocurrir rash dérmico. (9) **Reacción de hipersensibilidad cruzada con cefalosporinas**.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la ampicilina, penicilinas o algún otro componente en su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash, urticaria, eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), diarrea, náusea y vómito.

Poco frecuentes: anemia hemolítica, colitis pseudomembranosa, neutropenia, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones alérgicas, anafilaxia.

Raras: hepatotoxicidad, candidiasis oral y vaginal, nefritis intersticial, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, convulsiones. Dolor en el sitio de la administración. Compromiso neurovascular por microembolia tras administración intraarterial con trombosis y cambios isquémicos que incluyen necrosis. Reacción de Jarisch-Herxheimer.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales, la sobredosis puede ser removida por hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol: interactúa produciendo incremento de rash cutáneo.

Aminoglucósidos: incompatibilidad, administrar por separado, mínimo con una hora de diferencia.

Antibióticos como cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas: pueden interferir (probable antagonismo) con el efecto bactericida de ampicilina (significado clínico no bien documentado).

Anticonceptivos orales: disminución de su eficacia (riesgo de embarazo).

Anticoagulantes: afecta la absorción, prolonga el tiempo de sangrado, monitorizar INR.

Atenolol: disminuye la biodisponibilidad de atenolol.

Probenecid: incrementa niveles plasmáticos y prolonga la vida media de ampicilina la disminuir su secreción tubular.

Omeprazol, lansoprazol: disminuyen la biodisponibilidad de antibiótico.

Tetraciclina: reduce el efecto terapéutico de las penicilinas.

Alimentos

Disminuye la absorción.

Ateraciones en pruebas de laboratorio

Reacción falsa positiva con tiras para glucosuria que no emplean la reacción glucosa oxidasa. En gestantes, disminución transitoria de la concentración plasmática de estrógenos. Reacción de Coombs falso positiva.

Parámetros a monitorizar: en un tratamiento prolongado monitorizar: función renal, hepática, hemograma y observar signos y síntomas de anafilaxia durante la primera dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en envases herméticos. Mantener a temperatura inferior a 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C.

Después de reconstituido para uso IM ó IV directo, las soluciones retienen su potencia por 1 hora. Para infusión IV, soluciones superiores a los 30 mg/mL retiene por lo menos 90% de su potencia por 2 a 8 horas a T° ambiente o por 72 horas si está refrigerado con diluyentes apropiados.

Información básica para el paciente

Consumir el medicamento 1 ó 2 horas después

de los alimentos. Después de reconstituido retiene su potencia por 1 hora.

Advertencia complementaria

Mezclas extemporáneas de antibacterianos lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y aminoglucósidos puede producir una inactivación mutua significativa. Si estos medicamentos se administran conjuntamente, deben aplicarse en lugares separados con un mínimo de 1 hora de diferencia, a nivel sérico se produce una reducción de la concentración del aminoglucósido, la cual es clínicamente significativa en pacientes con insuficiencia renal severa.

BENCILPENICILINA R: B SODICA

(Penicilina G sódica)

Inyectable equivalente 1 000 000 UI Benicilpenicilina

Indicaciones

(1) Actinomicosis. (2) Antrax. (3) Bacteriemia por Gram negativos. (4) Meningitis bacteriana. (5) Infección por clostridium. (6) Sífilis congénita. (7) Tratamiento y profilaxis de la difteria. (8) Infección gonocócica diseminada. (9) Empiema por estreptococo o estafilococo. (10) Espiroquetosis. (11) Endocarditis infecciosas. (12) Neurosífilis. (13) Infección pasteurella. (14) Pericarditis. (15) Neumonía. (16) Fiebre por mordedura de rata. (17) Septicemia.

Espectro

Son sensibles: Bacterias gram positivas: *Streptococcus grupos A, B, C, G; S. pneumoniae, S. milleri, Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes*. Bacterias gram negativas: *N. meningitidis, P. multocida, H. ducrei*. Anaerobios: *Actinomyces, P. melaninogenica, Clostridium sp, Peptostreptococcus sp*.

Pueden ser sensibles: *Streptococcus viridans, Enterococcus faecium*.

Dosis

La administración puede ser IM o IV diluida en dextrosa 5%, 50 a 100 mL para infusión en 30 a 60 min. Dilución mínima: 1 000 000 UI/mL.

Adultos: De 1 000 000 a 5 000 000 UI c/4 a 6 h.

Actinomicosis, infección por *Clostridium*: 10 000 000 a 20 000 000 UI/d c/4 a 6h.

Ántrax: 2 000 000 UI c/6 h. Bacteriemia por Gram-negativos: 5 000 000 a 24 000 000 UI em dosis divididas c/6 h.

Meningitis bacteriana: 24 000 000 UI/d dividido c/4 h.

Infección clostridial: 20 000 000 UI/d IV dosis Divididas c/4 h.

Tratamiento y profilaxis de La difteria: 2 a 3 millones de UI divididas c/6 h.

Infección gonocócica diseminada: 10 000 000 UI divididas C/ 4 a 6 h.

Empiema por estreptococo o estafilococo: 5 000 000 a 24 000 000 UI divididas c/4 a 6 h.

Fusoespiroquetosis: 5 000 000 a 10 000 000 UI divididas c/4 a 6 h.

Neurosifilis: 3 000 000 a 4 000 000 UI c/4 h por 10 a 14 d.

Infección por pasteurilla: 4 000 000 a 6 000 000 UI divididas c/4 a 6 h.

Endocarditis bacteriana: 20 000 000 a 30 000 000 UI/d por 4 a 6 sem. Dosis máxima: 24 millones UI/d IV lenta.

Pericarditis y Neumonía: 5 000 000 a 24 000 000 UI divididas c/4 a 6 h.

Fiebre por mordedura de rata: 12 000 000 a 20 000 000 UI divididas c/4 a 6 h de 3 a 4 semanas.

Septicemia: 5 000 000 a 24 000 000 UI / divididas c/4 a 6 h.

Niños: Meningitis bacteriana: hasta 7 d de nacido; 150 000 UI/kg/d IV dividido c/8 - 12 h (dosis de referencia). 8 a 28 d 200 000 UI/kg/d IV dividido c/6 a 8 horas (dosis de referencia); mas de 28 d, 300 000 UI / kg/d IV dividido c/4 a 6 horas (dosis de referencia).

Sifilis congénita: Recién nacidos, 50 000 UI/kg/ dosis IV c/12 h durante los primeros 7 d de vida y c/8 h a partir de entonces, para un total de 10 d. Niños mayores de 1 mes de edad, 50 000 UI/kg IV c/4 - 6 h durante 10 d. Tratamiento y profilaxis de la difteria: 150 000 a 250 000 UI/kg/d IV en dosis iguales c/6 h durante 7 a 10 d.

Infección gonocócica diseminada: < 45 kg, 100 000 UI/kg/d IV dividido en 4 dosis iguales durante 7 a 10 d, 45 kg y más, 10 millones de UI/d IV dividido en 4 dosis iguales.

Endocarditis infecciosas: (válvula nativa, estreptococos altamente susceptibles a la penicilina) tratamiento de elección, 200 000 UI/kg/d IV en 4 - 6 dosis iguales durante 4 sem (pauta de dosificación).

Neurosifilis: (después del período de recién nacido) de 200 000 a 300 000 UI/kg/d IV (administrada como 50 000 UI/kg IV cada 4 - 6 h) durante 10 a 14 d.

Fiebre por mordedura de rata.

Septicemia: 150 000 a 250 000 UI/kg/d IV en dosis iguales c/4 h durante 4 sem.

Farmacocinética

Es una sal soluble que alcanza concentraciones plasmáticas pico a los 15 ó 30 minutos luego de una administración IM. Se une a proteínas plasmáticas en un 45 a 68%. Posee un t_{1/2} de 30 minutos incrementándose en neonatos y ancianos por su función renal incompleta. Es rápidamente excretada en orina, cerca del 60 á 90% en 1 hora. Concentraciones significativas también se hallan en bilis.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la barrera placentaria; no hay estudios adecuados en humanos, estudios en animales no evidencian efectos adversos de significancia. **(2) Lactancia:** puede modificar la flora intestinal, producir reacción alérgica o inducir hipersensibilidad en el lactante. **(3) Pediatría:** los estudios realizados no han documentado problemas, en neonatos existe vida media prolongada por incompleta función renal. **(4) Geriatría:** puede aumentar su vida media por alteración de la función renal. **(5) Insuficiencia renal:** altas dosis aumenta el riesgo de neurotoxicidad y alteración hidroelectrolítica. En forma severa (dep. creat. < 10 mL/min) emplear 20 a 50% de la dosis usual. Hemodiálisis: usar dosis suplementaria 50% de la usual. **(6) Insuficiencia hepática:** no requiere ajuste de dosis. **(7) Historia de alergia, asma, rinitis alérgica**

o urticaria: hipersensibilidad es más frecuente. (8) **Reacción de hipersensibilidad cruzada con cefalosporinas.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a penicilina (en casos especiales, si el tratamiento con penicilinas es esencial, la desensibilización puede ser necesaria) o algún otro componente en su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacciones alérgicas, eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), diarrea, náusea y vómito.

Poco frecuentes: anemia hemolítica, colitis pseudomembranosa, neutropenia, necrólisis epidérmica tóxica.

Raras: hepatotoxicidad, candidiasis oral y vaginal, nefritis intersticial, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, convulsiones. Dolor en el sitio de la administración. Compromiso neurovascular por microembolia tras administración intraarterial con trombosis y cambios isquémicos que incluyen necrosis. Reacción de Jarisch-Herxheimer.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Puede presentarse convulsiones. Es removida por hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol: incrementa rash cutáneo.

Aminoglicósidos: incompatibilidad, administrar por separado, mínimo con una hora de diferencia.

Antibióticos como cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, sulfonamidas, fármacos bacteriostáticos: podrían interferir con el efecto bactericida de penicilina (significado clínico no bien documentado).

Anticoagulantes, agentes trombolíticos y AINE: por inhibición de la agregación plaquetaria.

Anticonceptivos orales: puede disminuir eficacia anticonceptiva (riesgo de embarazo).

Colestiramina o colestipol: dificultan absorción oral de penicilinas

IECA, diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: por acumulación de potasio sérico.

Probenecid: incrementa los niveles plasmáticos y prolonga la vida media de la penicilina al disminuir su secreción tubular.

Tetraciclina: reduce el efecto terapéutico de las penicilinas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Elevadas concentraciones de penicilinas producen falso positivo en test de glucosa y proteínas en orina. Prueba de Coombs positivo. Falso positivo en proteínas séricas. El uso prolongado incrementa la concentración de sodio plasmático. Enzimas ALT, AST y LDH pueden incrementar sus valores.

Parámetros a monitorizar

Observar signos y síntomas de anafilaxia durante la primera dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener a temperaturas no mayores de los 30°C. Conservar en envases herméticos. Después de reconstituídas las soluciones guardan su potencia por 24 horas a temperatura ambiente o por 7 días si están refrigeradas (2 - 8°C).

Información básica para el paciente

Reportar rash, reacción de hipersensibilidad.

Advertencia complementaria

Si se sospecha de infección meningocócica se recomienda la administración de bencilpenicilina por inyección intramuscular o endovenosa. En alergia confirmada a penicilina, cefotaxima podría ser una alternativa. No recomendable para inyección intratecal. Profilaxis en amputación de miembros.

BENCILPENICILINA R: B
PROCAINICA

(Penicilina G procaínica)

Inyectable equivalente 1 000 000 UI Bencilpenicilina

Indicaciones

(1) Ántrax. (2) Infección bacteriana del aparato respiratorio superior - infección por estreptococo del grupo A. (3) Bejel. (4) Sífilis congénita. (5) Tratamiento y profilaxis de Difteria. (6) Endocarditis por estreptococo del grupo A. (7) Erisipela, estreptococos. (8) Erisipeloide. (9) Infección de la piel y/o tejido subcutáneo. (10) La neurosífilis. (11) Pinta. (12) Neumonía. (13) Fiebre por mordedura de rata. (14) Escarlatina - Infección por estreptococo del grupo A. (15) Amigdalitis estreptocócica. (16) Sífilis primaria, secundaria o tardía. (17) Infección de Vincent (18) Pian.

Espectro

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarcaba inicialmente los cocos gram positivos, los cocos gram negativos y los bacilos gram positivos (tanto facultativos como anaerobios), así como las espiroquetas y algunos bacilos gram negativos anaerobios.

Sensibles: Bacterias gram positivas: *Streptococcus grupo A, B, C, G*; *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. milleri*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, Anaerobios: *Actinomyces*, *P. melaninogénica*, *Clostridium (no difficile)*, *Peptostreptococcus*. Bacterias gram negativas: *H. ducrey* *P. multocida*.

Pueden ser sensibles: Bacterias gram positivas: *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecium*.

Dosis

Su administración es únicamente IM profunda. Usar técnica adecuada para evitar administración accidental IV, IA, SC o cerca de un nervio periférico, debido a que puede producir daño neurovascular.

Adultos: En ántrax: 600 000 a 1 000 000 UI IM 1 v/d.

Infección respiratoria superior por streptococo del grupo A: 600 000 a 1 000 000 UI/d IM por 10 d.

Bejel: 1 200 000 UI/d durante 8 d.

Bejel: última fase; 600 000 UI 1 v/d durante 10 a 15 d.

Tratamiento y profilaxis de la difteria: 300 000 a 600 000 UI 1 v/d durante 10 d.

Endocarditis causados por *Streptococcus* Grupo A: 600 000 a 1 000 000 UI IM 1 v/d.

Eripsela: 600 000 a 1 000 000 UI 1 v/d durante 10 d.

Erisipeloide: 600 000 a 1 000 000 UI 1 v/d durante 10 d.

Infección de la piel y tejido subcutáneo: 600 000 a 1 000 000 UI 1 v/d durante 10 días.

Neurosífilis: 2 400 000 UI/d IM y probenecid 500 mg VO c/6 h por 10 a 14 d.

Pinta: primaria, secundaria y latente con LCR negativo 600 000 UI, IM 1 v/d durante 8 d.

Pinta : última fase, 600 000 a 1 000 000 UI 1 v/d durante 10 a 15 d.

Neumonía: de 600 000 a 1 000 000 UI IM diariamente.

Fiebre por mordedura de rata: de 600 000 a 1 000 000 UI IM diariamente.

Escarlatina: de 600 000 a 1 000 000 UI IM diariamente por 10 d.

Amigdalitis estreptocócica: de 600 000 a 1 000 000 UI IM diariamente durante 10 d.

Sífilis, primaria, secundaria o tardía: con el líquido cefalorraquídeo negativos; 600 000 UI IM 1 v/d durante 8 d, total 4 800 000 UI.

Infección de Vincent: 600 000 a 1 000 000 UI IM 1 v/d.

El pian: primaria, secundaria y latente con el líquido cefalorraquídeo negativos; 600 000 UI IM 1 v/d durante 8 d; total de 4 800 000 UI.

El pian: fase tardía; 600 000 unidades IM 1 v/d durante 10 a 15 d, total 6 a 9 000 000 UI.

Límites de prescripción en adulto 600 000 a 4 800 000 UI/d.

Niños: Infantes y niños administrar en el muslo.

Ántrax: por inhalación (post-exposición), 25 000 UI / kg IM c/12 h por 14 a 60 d; máx dosis de 1 200 000 UI.

En sífilis congénita (neonato): 50 000 UI/kg/d IM dosis única diaria por 10 a 14 d.

Neumonía: 300 000 UI IM 1 v/d.

Infecciones por *Streptococcus* grupo A: 25 000 a 50 000 UI/kg/d IM en 1 ó 2 dosis por 10 d.

Más de 45 kg de peso: igual a adultos.

Farmacocinética

Es una sal de benzilpenicilina escasamente soluble, de acción más prolongada que la forma sódica, en la administración intramuscular se absorbe lentamente, alcanzando concentraciones séricas pico a las 4 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 65%. Cruza la barrera hematoencefalica. El 60 á 90% de una dosis es excretada por orina en 24 a 36 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no ha sido asociada con efectos teratogénicos en humanos. (2) **Lactancia:** puede modificar la flora intestinal, producir reacción alérgica o inducir hipersensibilidad en el lactante. (3) **Pediatría y geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. (4) **Insuficiencia renal:** en la forma severa (dep. creat. < 10 mL/min), emplear 20 a 50% de la dosis usual; forma moderada (dep. creat. 10 - 50 mL/min), emplear 75% de la dosis usual. Hemodiálisis: dosis suplementaria 50% de la usual. (5) **Insuficiencia hepática:** no requiere ajuste de dosis. (6) **Historia de alergia, asma, rinitis alérgica o urticaria:** hipersensibilidad es más frecuente. (7) **Reacción de hipersensibilidad cruzada con cefalosporinas y otros anes-tésicos locales de tipo éster.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a penicilina y procaína o algún otro componente en la formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacciones alérgicas, eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), diarrea, náusea y vómito.

Poco frecuentes: anemia hemolítica, colitis pseudomembranosa, neutropenia, necrólsis epidérmica tóxica.

Raras: hepatotoxicidad, candidiasis oral y vaginal, nefritis intersticial, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, convulsiones, reacción de Coombs positiva. Dolor en el sitio de la administración. Compromiso neurovascular por microembolia tras administración intraarterial con trombosis y cambios isquémicos

que incluyen necrosis. Reacción de Jarisch-Herxheimer.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Signos de sobredosis incluye irritabilidad neuromuscular, convulsiones, la sobredosis puede ser removida con hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Antibióticos como cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas: podrían interferir con el efecto bactericida de penicilina (significado clínico no bien documentado).

Anticonceptivos orales: disminución de su eficacia (riesgo de embarazo).

Probenecid: incrementa los niveles plasmáticos y prolonga la vida media de la penicilina al disminuir su secreción tubular.

Tetraciclina: reduce el efecto terapéutico de las penicilinas.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener a temperaturas no mayores de los 30°C. Conservar en envases herméticos. Después de reconstituídas las soluciones guardan su potencia por 24 horas a temperatura ambiente o por 7 días si están refrigeradas (2 - 8°C).

Información básica para el paciente

Comunicar al paciente para que reporte las reacciones adversas.

Advertencia complementaria

Sólo para uso por vía intramuscular profunda. No administrar por vía intraarterial, endovenosa o dentro o cerca de un nervio. La inyección endovenosa podría causar reacciones embólicas o tóxicas. Inyección intraarterial podría causar extensa necrosis de las extremidades u órganos, especialmente en niños. Algunos pacientes pueden presentar reacciones tóxicas inmediatas a procaína, especialmente cuando es administrada en grandes dosis únicas. Estas reacciones, generalmente transitorias, se pueden caracterizar por ansiedad, confusión, agitación, depresión y crisis convulsivas.

**BENCILPENICILINA R: B
BENZATINA****(Penicilina Benzatínica)****Inyectable equivalente 1 200 000 UI y 2 400 000 UI Bencilpenicilina****Indicaciones**

(1) Bejel. (2) Sífilis congénita. (3) Sífilis: latente tardía o sífilis latente de duración desconocida. (4) Neurosífilis. (5) Pinta. (6) profilaxis de la corea reumática. (7) Faringitis estreptocócica. (8) Sífilis: primaria, secundaria y latente temprana.

Dosis**Adultos:** Bejel: 1 200 000 de UI

Faringitis estreptocócica: 1 200 000 UI IM dosis única.

Sífilis (primaria, secundaria y latente): 2 400 000 UI IM dosis única.

Sífilis (terciaria y latente con más de un año): 2 400 000 UI/sem por 3 sem IM.

Neurosífilis (opcional): 2 400 000 UI/sem por 3 sem IM, sólo después de tratamiento con Penicilina G potásica o Sódica IV (18 a 24 000 000 UI/d por 10 a 14 d).

La faringitis estreptocócica: 1,2 millones UI IM
Pian: 1 200 000 UI IM dosis única.**Niños:** Infecciones estreptocócicas (faringitis): menos de 27 kg pc 300 000 a 600 000 UI dosis única IM, niños con peso mayor de 27 kg 900 000 UI dosis única IM.

Faringitis y prevención inicial: menos de 27 kg pc 600 000 UI dosis única IM, mayor a 27 kg pc 1 200 000 UI IM. Prevención de Difteria: niños menores de 6 años con peso menor a 30 kg 600 000 UI dosis única IM; con peso mayor a 30 kg: 1 200 000 UI dosis única IM.

Sífilis y sífilis congénita (opcional): 50 000 UI/kg dosis única IM (hasta 2 400 000 UI).

Niños mayores de 4 años de edad con sospecha de sífilis congénita o con compromiso neurológico, o mayores de 1 año de edad con sífilis congénita previa o tardía no tratada: 50 000 UI/kg/sem por 1 - 3 sem, sólo después de

tratamiento con Penicilina G potásica o sódica (200 000 - 300 000 UI/kg/d por 10 d IV.

Bejel: 6 - 15 años 1 200 000 UI dosis única IM, menor 6 años 300 000 UI dosis única IM.

Farmacocinética

Se libera lentamente del lugar de aplicación hidrolizándose a bencilpenicilina. Alcanza concentraciones inferiores pero más prolongadas que cualquiera de las otras penicilinas. Concentraciones séricas varían de acuerdo las características del paciente se alcanzan entre 12 - 24 h. para los recién nacidos y niños mientras que en los adultos es 48 h. Y son detectadas hasta 4 semanas siguientes a la administración. Escasa penetración a LCR. 60% de unión a proteínas plasmáticas. Dosis mayores producen concentraciones más sostenidas, pero no más elevadas. Se elimina a nivel renal, encontrándose 12 semanas después de administración IM.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria; no hay estudios adecuados en humanos, estudios en animales no evidencian efectos adversos. (2) **Lactancia:** puede modificar la flora intestinal, producir reacción alérgica o inducir hipersensibilidad en el lactante. (3) **Pediatría:** los estudios realizados no han documentado problemas, en neonatos existe vida media prolongada por función renal incompleta. (4) **Geriatría:** puede aumentar su vida media por alteración de la función renal. (5) **Insuficiencia renal:** altas dosis aumenta el riesgo de neurotoxicidad y alteración hipoelectrolítica. En forma severa (dep. creat. < 10 mL/min) emplear 20 a 50% de la dosis usual. Hemodiálisis: usar dosis suplementaria 50% de la usual. (6) **Insuficiencia hepática:** no requiere ajuste de dosis. (7) **Historia de alergia, asma, rinitis alérgica o urticaria:** hipersensibilidad es más frecuente. (8) **Reacción de hipersensibilidad cruzada con cefalosporinas.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a penicilina (en casos especiales, si el tratamiento con penicilinas

es esencial, la desensibilización puede ser necesaria) o algún otro componente en su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash, urticaria, náusea y vómito, Eosinofilia, Fatiga y fiebre.

Poco frecuentes: anemia hemolítica, colitis pseudomembranosa, neutropenia, necrólisis epidérmica tóxica.

Poco frecuentes pero graves: enterocolitis pseudomembranosa, anafilaxia, agitación, miedo a la muerte, alucinaciones, convulsiones, insuficiencia renal, edema de laringe.

Raras: hepatotoxicidad, candidiasis oral y vaginal, nefritis intersticial, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, convulsiones, reacción de Coombs positiva. Dolor en el sitio de la administración. Compromiso neurovascular por microembolia tras administración intraarterial con trombosis y cambios isquémicos que incluyen necrosis. Reacción de Jarisch-Herxheimer.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Puede presentarse convulsiones. Es removida por hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol: incrementa rash cutáneo.

Antibióticos como cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, sulfonamidas, fármacos bacteriostáticos: podrían interferir con el efecto bactericida de penicilina (significado clínico no bien documentado).

Anticoagulantes, agentes trombolíticos y AINE: por inhibición de la agregación plaquetaria.

Anticonceptivos orales: puede disminuir la efectividad anticonceptiva (riesgo de embarazo).

Colestiramina o colestipol: dificultan absorción oral de penicilinas.

IECA, diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: por acumulación de potasio sérico.

Metroxate: La administración concomitante puede inducir a la toxicidad por metroxate

Probenecid: incrementa los niveles plasmáticos y prolonga la vida media de la penicilina al disminuir su secreción tubular.

Tetraciclinas: disminuye el efecto terapéutico de las penicilinas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Elevadas concentraciones de penicilinas producen falso positivo en test de glucosa y proteínas en orina. Prueba de Coombs positivo. Falso positivo en proteínas séricas. El uso prolongado incrementa la concentración de sodio plasmático.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener a temperaturas no mayores de los 30°C. Conservar en envases herméticos.

Después de reconstituidas las soluciones guardan su potencia por 24 horas a temperatura ambiente o por 7 días si están refrigeradas (2 - 8°C).

Información básica para el paciente

Existe incompatibilidad *in vitro* de los aminoglucósidos en asociación con penicilinas, produciéndose inactivación mutua; por lo que, deberán ser administrados en lugares separados y con por lo menos una hora de diferencia.

Advertencia complementaria

Administrar sólo por vía intramuscular profunda, a ritmo lento y uniforme. No por vía endovenosa, intraarterial, subcutánea o inyección en capa de tejido graso.

Rotar el lugar de administración si se requiere varias dosis. En menores de 2 años de edad preferir la región mediolateral del muslo. Usar técnica adecuada para evitar administración accidental IV, IA, SC o cerca de un nervio; pues, pueden causar dolor, induración, necrosis extensa de la extremidad, daño neurológico permanente, mielitis transversa, reacción embólica tóxica. Produce concentraciones séricas menores pero más prolongadas que las que se obtienen con otras penicilinas parenterales.

DICLOXACILINA**R: B****Liq. oral 250 mg/5 mL****Tableta 250, 500 mg****Indicaciones**Infección por *Staphylococcus aureus*.**Espectro**

Son sensibles: Bacterias gram positivas: *Streptococcus* grupos A, B, C, G; *S. Pneumoniae*, *S. milleri*, *Staphylococcus aureus* (metilic sensibles) y Anaerobios: *Peptostreptococcus sp.*

Pueden ser sensibles: *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*.

Dosis

Adultos: Infección por h.; 125 - 250 mg VO c/6 h, máximo 2 g/d.

Niños: Uso en neonatos no es recomendado.

Infección por *Staphylococcus aureus*: recién nacidos, de 4 - 8 mg/kg VO c/6 h

Infección por *Staphylococcus aureus*: inferior a 40 kg, 12,5 a 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h

Infección por *Staphylococcus aureus*: mayor de 40 kg, 125 - 500 mg VO c/6 h.

Farmacocinética

Tiene buena absorción en el TGI, pero disminuye su absorción en presencia de alimentos. Cerca del 95 - 99% se une a proteínas plasmáticas, con un t_{1/2} de 0,6 a 1 h, prolongándose en neonatos. Se distribuye en tejidos y fluidos corporales. Se metaboliza parcialmente. Cerca del 60% se excreta en forma inalterada y en metabolitos por filtración glomerular y secreción tubular, y sólo una pequeña cantidad en heces. La concentración se reduce en paciente con fibrosis quística.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; los estudios realizados no han demostrado problemas. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna, los estudios realizados no han documentado problemas. Los neonatos y lactantes, tienen una eliminación renal retardada, considerar para su dosificación. (3) **Pedia-**

tría: los estudios realizados no han documentado problemas, monitorizar por evidencias de toxicidad y efectos adversos. (4) **Geriatría:** el tiempo de vida media puede prolongarse. (5) **Insuficiencia renal:** no requiere reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** reducción de la dosis o prolongación del intervalo puede ser requerida en enfermedad hepática severa. (7) **Fibrosis quística:** incrementar la dosis. (8) **Hipersensibilidad:** es más frecuente si hay historia de alergia, asma, rinitis alérgica o urticaria, asociada a alopurinol. (9) **Reacción de hipersensibilidad cruzada con cefalosporinas.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la dicloxacilina, penicilina o a sus componentes.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, náusea, vómito, cefalea, dolor abdominal.

Poco frecuentes: anemia hemolítica, colitis pseudomembranosa, neutropenia, necrólisis epidérmica tóxica, reacción tipo enfermedad del suero (eritema, artralgia y fiebre).

Raras: hepatotoxicidad, candidiasis oral y vaginal, nefritis intersticial, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, convulsiones y hepatotoxicidad (hepatitis colestásica).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Síntomas: irritabilidad muscular y convulsiones. Medidas generales (inducción a emesis y lavado gástrico), no es recomendable la hemodiálisis.

Interacciones**Medicamentos**

Aminoglucósidos, eritromicina y polimixina

B: son incompatibles con dicloxacilina.

Anticonceptivos orales: disminución de su eficacia (riesgo de embarazo).

Probenecid: incrementa la concentración plasmática de dicloxacilina.

Tetraciclina: reduce el efecto terapéutico de las penicilinas (significancia clínica 1).

Warfarina: dicloxacilina reduce el efecto anticoagulante.

Alimentos

Disminuyen su absorción, **los cítricos y carbonatos pueden inactivar al fármaco.**

Alteración de las pruebas de laboratorio

Falsos positivos en: proteína sérica, orina, ácido úrico y esteroides en orina; puede interferir con la glucosa en orina usando el Reactivo de Benedict. Reacción de Coombs positiva.

Parámetros a monitorizar: tiempo de protrombina si el paciente se encuentra consumiendo warfarina, signos y síntomas de anafilaxia en la primera dosis del tratamiento.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener a menos de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en envases herméticos. Después de reconstituido las suspensiones retienen su potencia por 7 días a temperatura ambiente y por 14 días si es refrigerado (2 - 8°C). La dosis oral en jeringa es estable por 48 h.

Información básica para el paciente

Administrar sin alimentos: no administrar junto a cítricos; de preferencia 1 h antes o 2 h después de comidas, no administrar junto a cítricos.

Advertencia complementaria

Reportar las reacciones adversas severas, instruir al paciente a cumplir con el tratamiento.

FENOXIMETILPENICILINA R: B
(COMO SAL POTÁSICA)

Tableta 1 000 000 UI

Liq. oral 300 000 UI/5 mL

Indicaciones

(1) profilaxis de la Endocarditis bacteriana en pacientes con enfermedad cardíaca congénita o reumática o enfermedad cardíaca valvular adquirida. (2) Profilaxis corea. (3) Erisipela causada por estreptococos. (4) Infección de

piel y/o tejido subcutáneo (leve), causada por estafilococos. (5) Otitis media (de leve a moderada) neumocócica. (6) Profilaxis de la Fiebre reumática recurrente. (7) Escarlatina (de leve a moderada) causada por estreptococos. (8) Faringitis estreptocócica. (9) Infección del tracto respiratorio superior (de leve a moderada) causado por estreptococos. (10) Infección de Vincent (de leve a moderada), gingivitis y faringitis (Fusospiroquetosis).

Espectro

Su espectro antibacteriano, similar al de la bencilpenicilina, le permite ser activa frente a muchos organismos grampositivos, cocos gramnegativos y otros organismos gramnegativos, incluso especies de estafilococos y estreptococos.

Son sensibles: Bacterias gram positivas: *Strept. grupo: A,B,C,G, Strept. pneumoniae, Strept. milleri, Enterococcus faecalis*. Bacterias gram negativas: *P. multocida*. Anaerobios: *Clostridium (no difficile), Peptostreptococcus*.

Pueden ser sensibles: *Streptococcus viridans, Enterococcus, Actinomyces y Bacteroides fragilis*.

Dosis

Debe ser determinada de acuerdo a la sensibilidad del microorganismo causal, severidad de la infección y ajustada a la respuesta clínica.

Adultos: Profilaxis de la endocarditis bacteriana, en pacientes con enfermedad cardíaca congénita o reumática o enfermedad cardíaca valvular adquirida: 2 g VO una hora antes del procedimiento y luego 1 g VO 6 horas después. Profilaxis Corea: 125 a 250 mg VO 2 v/d.

Erisipelas leve estreptocócica: 125 a 250 mg VO C/6 - 8 h por 10 d.

Infección estafilocócica de piel y/o tejido blando: 250 a 500 mg VO C/6 - 8 h.

Otitis media (leve a moderado), Infección del tracto respiratorio Neumocócica: 250 a 500 mg VO c/6 - 8 h. hasta que el paciente se muestre afebril.

Fiebre Reumática recurrente (Profilaxis): 250 mg VO c/12 h.

Escarlatina (de leve a moderada), causada por estreptococos: 125 a 250 mg VO c/6 - 8 h durante 10 d.

Infecciones por estreptococos: 125 - 500 mg (200 000 a 800 000 UI) VO c/6 - 8 h por 10 d. Dosis máxima 11 520 000 UI/d (7,2 g).

Infección del tracto respiratorio superior (de leve a moderada) causada por estreptococos: 125 a 250 mg VO c/6 - 8 h durante 10 d.

Infección de Vincent (de leve a moderada), gingivitis y faringitis (Fusospiroquetosis): 250 a 500 mg VO c/6 - 8 h.

Niños: Menores de 12 años: 15 - 62,5 mg/kg (25 000 a 100 000 UI) VO c/6 - 8 h. Dosis máxima: 3g/d (4 800 000 UI).

Mayores de 12 años: 125 - 500 mg (200 000 - 800 000 UI) VO c/6 - 8 h: similar a la dosis de un adulto.

Farmacocinética

Se absorbe por VO entre un 60 á 73%. Se une a proteínas plasmáticas en un 80% detectándose en leche materna. Tiene un t_{1/2} de 0,5 h, prolongándose en pacientes con insuficiencia renal. El 26 a 65% de la dosis se excreta sin alteración, principalmente por secreción tubular en orina.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados ni controlados, no ha sido asociado con efectos teratogénicos en humanos. **(2) Lactancia:** se distribuye en la leche materna, puede modificar la flora intestinal produciendo diarrea, candidiasis, producir reacciones alérgicas o inducir hipersensibilidad en el lactante. **(3) Pediatría y geriatría:** los estudios realizados no han demostrado problemas; eliminación renal retardada en neonatos y lactantes menores. **(4) Insuficiencia renal:** en la forma severa (depuración de creatinina < 10 mL/min), disminuir el intervalo de la dosis habitual a c/8 h. **(5) Insuficiencia hepática:** no requiere ajuste de dosis. **(6) Historia de alergia, asma, rinitis alérgica o urticaria:** la hipersensibilidad es más frecuente. **(7) Reacción de hipersensibilidad cruzada con cefalosporinas.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la penicilina y cefalosporina o algún otro componente en su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacciones alérgicas, eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), diarrea, náusea y vómito.

Poco frecuentes: reacción de hipersensibilidad inmune (grave), anemia hemolítica, colitis pseudomembranosa, neutropenia, necrólisis epidérmica tóxica.

Raras: hepatotoxicidad, candidiasis oral y vaginal, nefritis intersticial, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, convulsiones. Dolor en el sitio de la administración. Compromiso neurovascular por microembolia tras administración intraarterial con trombosis y cambios isquémicos que incluyen necrosis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Síntomas: hipersensibilidad neuromuscular (alucinación, agitación, confusión, encefalopatía y convulsiones), desequilibrio de electrolitos. Medidas generales: hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Antibióticos como aminoglucósidos, cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas: podrían interferir con el efecto bactericida de la penicilina. (Significado clínico no bien documentado).

Anticonceptivos orales: disminución de su eficacia (riesgo de embarazo).

Probenecid: incrementa la concentración plasmática de fenoximetilpenicilina.

Metotrexato: incremento de toxicidad por metotrexato.

Tetraciclina: reduce el efecto terapéutico de las penicilinas (significancia clínica 1).

Alimentos

Los alimentos disminuyen la concentración sérica máxima; sin embargo, no se altera la biodisponibilidad absoluta.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Falso positivo o negativo de glucosa en orina, Reacción de Combos' positivo. 0,7 MEq de po-

tasio equivale a 250 mg penicilina V y también equivale a 400 000 UI penicilina V. Parámetros a monitorizar: función renal, hemograma durante el tratamiento prolongado, monitorizar signos y síntomas de anafilaxia durante la primera dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener a menos de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en envases herméticos. Después de reconstituido las suspensiones retienen su potencia por 14 días si es refrigerada (2 - 8°C).

Información básica para el paciente

Administrar el medicamento con el estómago vacío, una hora antes de los alimentos o dos horas después.

Advertencia complementaria

Pacientes con daño renal no requieren reducción de dosis, a excepción de daño severo, reportar reacciones adversas.

OXACILINA

R: B

Inyectable 1g

Indicaciones

(1) Endocarditis infecciosa por cepas de estafilococos sensibles a oxacilina. (2) Enfermedad infecciosa estafilocócica debido a estafilococos productoras de penicilinas.

Espectro

Sensibles: Gram (+): *Strep. Grupo: A,B,C,G, Strep. pneumoniae, Strep. milleri, Staph. aureus* meticilin sensible. Anaerobios: *Peptostreptococcus*. Pueden ser sensibles: *Viridans strep, Stap. epidermidis*.

Dosis

El tiempo de tratamiento debe ser ajustado de acuerdo al tipo y severidad de la infección. En infecciones estafilocócicas severas la terapia debe ser administrada por un lapso mínimo de 1 a 2 sem. El tratamiento en osteomielitis crónica, endocarditis o infecciones metastásicas se administra generalmente por 4 - 8 sem.

Adultos: Endocarditis infecciosa por cepas de estafilococos sensibles a la oxacilina: (válvula nativa) 12 g/d IV en 4 - 6 dosis iguales durante 6 semanas con o sin sulfato de gentamicina 3 mg/kg/d IV / IM en 2 ó 3 dosis iguales de 3 a 5 d.

Enfermedades infecciosas estafilocócicas, debido a estafilococos productores de penicilinas: infecciones leves a moderadas, de 250 a 500 mg IM o IV c/ 4 - 6 h.

Enfermedades infecciosas estafilocócicas, debido a estafilococos productores de penicilinas: infecciones graves, 1 g IM o IV c/ 4 - 6 h.

Niños: Endocarditis infecciosa por cepas de estafilococos sensibles a la oxacilina: (válvula nativa) 200 mg/kg/d (dosis máxima: 12 g/d) IV en 4 - 6 dosis iguales durante 6 semanas con o sin gentamicina sulfato de 1 mg/kg IV / IM c/8 h durante 3 a 5 d.

Endocarditis infecciosa por cepas de estafilococos sensibles a la oxacilina: (prótesis valvular) 200 mg/kg/d (dosis máxima: 12 g/d) IV en 4 - 6 dosis iguales y rifampicina 20 mg/kg/d (dosis máx: 900 mg/d) IV o VO en 3 dosis iguales durante un mínimo de 6 sem y gentamicina sulfato de 1 mg/kg IV / IM c/8 h durante 2 sem.

Enfermedades infecciosas estafilocócicas, debido a estafilococos productores de penicilinas: menos de 40 kg (88 libras), infecciones leves a moderadas, 50 mg/kg/d IM o IV en dosis iguales c/6 h.

Enfermedades infecciosas estafilocócicas, debido a estafilococos productores de penicilinas: menos de 40 kg (88 libras), infecciones graves, 100 mg/kg/d IM o IV en dosis igualmente divididas c/4 - 6 h.

Enfermedades infecciosas estafilocócicas, debido a estafilococos productores de penicilinas: prematuros y recién nacidos, 25 mg/kg/d IM o IV.

Farmacocinética

Una dosis intramuscular de 500 mg alcanza C_{máx} de 5,3 a 10,9 µg/mL después de 30 a 60 min. Un pico aproximado de 52 - 63 g/mL se alcanza posterior a una dosis endovenosa de 500 mg. Se une a proteínas plasmáticas en

un 89 - 94%. Tiene un t_{1/2} de 0,5 a 1 h, prolongándose a 2 h en pacientes con insuficiencia renal severa. Es metabolizada parcialmente a nivel hepático. Se requiere ajustes de dosis en pacientes con depuración de creatinina < 10 mL/min.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; los estudios realizados no han documentado problemas. (2) **Lactancia:** se elimina en pequeñas cantidades en leche materna, pero no ha sido asociado a efectos adversos en el lactante. (3) **Pediatría:** eliminación renal retardada en neonatos y el lactante menor, que debe considerarse para su dosificación. (4) **Geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. (5) **Insuficiencia renal:** considerar reducción de dosis o prolongación del intervalo en caso de depuración de creatinina < 10 mL/min. (6) **Insuficiencia hepática:** reducción de la dosis o prolongación del intervalo puede ser requerida en enfermedad hepática severa; hay mayor riesgo de hepatotoxicidad en las personas infectadas por el HIV. (7) **Hipersensibilidad:** es más frecuente si hay historia de alergia, asma, rinitis alérgica o urticaria, asociada a alopurinol. (8) **Reacción de hipersensibilidad cruzada con cefalosporinas.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a oxacilina, penicilinas o algún otro componente en su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea leve, cefalea, candidiasis oral o vaginal.

Poco frecuentes: hipersensibilidad incluyendo anafilaxia (alteración en la respiración, edema angioneurítico, hipotensión arterial), dermatitis exfoliativa, reacción tipo enfermedad del suero (eritema, artralgia, fiebre), eritema.

Raras: colitis asociada al uso de antibiótico, hepatotoxicidad (hepatitis colestásica reversible), nefritis intersticial (grave), leucopenia o neutropenia, alteración plaquetaria, altera-

ciones neuropsiquiátricas, dolor en el sitio de administración parenteral.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Considerar hemodiálisis (remueve mínimamente al principio activo).

Interacciones

Medicamentos

Tetraciclinas: reducción del efecto farmacológico y terapéutico de la oxacilina.

Aminoglucósidos: inactivación mutua al administrarse conjuntamente. Actividad sinérgica in vitro contra *S. aureus* resistentes.

Anticonceptivos orales: disminución de su eficacia (riesgo de embarazo).

Probenecid: incrementa la concentración plasmática de oxacilina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede producir proteinuria, incremento de enzimas hepáticas (AST, ALT). Se muestran resultados anormales de ensayos de función hepática cuando se discontinúa el fármaco. Parámetros a monitorizar: observar signos y síntomas de anafilaxia.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 30°C. Conservar en envase hermético. Después de reconstituida las soluciones retienen su potencia por 4 días a temperatura ambiente, o por 7 días si es refrigerada. Las reconstituidas para administración IV retienen su potencia por 24 horas. a temperatura ambiente.

Información básica para el paciente

Administrar con una diferencia mínima de 1 h de los antibióticos aminoglucósidos y en zonas diferentes.

Advertencia complementaria

Se recomienda diluir en 50 a 100 mL de dextrosa al 5% para infusión en 20 a 30 minutos. No combinarlos en envases de aplicación endovenosa con antibacterianos β-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y aminoglucósidos, ya que pueden producir inactivación mutua.

AMPICILINA (COMO R: B
SAL SÓDICA) +
SULBACTAM (COMO
SAL SÓDICA)

Inyectable 1g + 500 mg

Indicaciones

(1) Infección de piel y/o tejido subcutáneo. (2) Enfermedades Infecciosas del abdomen. (3) Enfermedad pélvica inflamatoria.

Espectro

Tiene espectro de actividad amplio, es activo in vitro contra bacterias aerobias (gram positivas y gram negativas) y anaerobias. Es activo in vitro contra organismos productores de β -lactamasas que son resistentes a ampicilina sola incluyendo las cepas de *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria* y *Bacteroides*.

Dosis

Adultos: Infección de piel y / o tejido subcutáneo: 1,5 a 3 gramos (ampicilina más sulbactam) IV / IM c/6 h; sulbactam máximo 4 g/d, dependiendo del tipo y gravedad de la infección.

Las enfermedades infecciosas del abdomen: 1,5 a 3 gramos (ampicilina más sulbactam) IV / IM c/6 h; sulbactam máximo 4 g/d.

Enfermedad inflamatoria pélvica: 1,5 a 3 gramos (ampicilina más sulbactam componente) IV / IM c/6 h; sulbactam máximo 4 g/d

Niños: Infección de piel y/o tejido subcutáneo: (peso de 40 kg o más) de 1,5 a 3 gramos (ampicilina más sulbactam) IV c/6 h; sulbactam máx 4 g/d, dependiendo del tipo y gravedad de la infección.

Infección de la piel y/o tejido subcutáneo: (peso inferior a 40 kg) de 300 mg/kg/d (ampicilina más sulbactam) de infusión intravenosa, en igualdad de condiciones, dosis divididas c/6 h; máximo 4 g/d de sulbactam.

Farmacocinética

La ampicilina se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente 28% y el sulbactam en

un 38%. Se excretan por vía renal en aproximadamente 75 a 85% sin cambios. Tiempo de vida media aproximadamente 1 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** la seguridad no ha sido establecida definitivamente, deben ser usados solo cuando hay una clara necesidad. (2) **Lactancia:** se excretan por leche materna en bajas concentraciones, usar con precaución durante la lactancia. (3) **Pediatría:** la eficacia y seguridad de la administración IM no ha sido establecido en niños. (4) **Geriatría:** la vida media puede prolongarse. (5) **Insuficiencia hepática:** no requiere reajustes de dosis, pero se recomienda evaluar la función hepática en uso prolongado. (6) **Insuficiencia renal:** la dosificación puede ser disminuida en base al ClCr. (7) **Mononucleosis:** puede ocurrir rash dérmico. (8) **Superinfección:** puede ocurrir sobrecrecimiento de organismos susceptibles (*Pseudomonas* o *Candida*). (9) **Reacción de hipersensibilidad cruzada a otros β -lactámicos.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de las penicilinas.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, rash, dolor en el sitio de la inyección, tromboflebitis. Incremento transitorio de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina, LDH, bilirrubina y glutamiltransferasa.

Poco frecuentes: flatulencia, malestar abdominal, sangrado rectal y glositis, diarrea y colitis asociada a *Clostridium difficile*. Urticaria, prurito, piel seca y eritema. Cefalea, fatiga, confusión, vértigo, cambios de percepción de olor y sabor, dolor de pecho, edema.

Raras: anafilaxia, dolor retroesternal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales, en sobredosis ampicilina y sulbactam pueden ser removidos por hemodiálisis

Interacciones**Medicamentos**

Aminoglucósidos: no deben reconstituirse juntos debido a la inactivación de los aminoglucósidos por los componentes de ampicilina, son física y/o químicamente incompatibles.

Probenecid: administrado antes o conjuntamente con ampicilina y sulbactam inhibe competitivamente la secreción tubular renal de ambos antibacterianos y aumentar o prolongar su concentración sérica.

Alopurinol: incremento de la incidencia de rash en pacientes que reciben ambos medicamentos.

Alimentos

Disminuyen la concentración de ampicilina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Determinación de glucosa en orina usando sulfato cúprico (solución Benedict) pero no afecta el método de glucosa oxidasa.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 20 a 25°C. La estabilidad de ampicilina sodio en solución es concentración dependiente, disminuyendo cuando la concentración del fármaco se incrementa. La estabilidad de la solución de ampicilina sodio/sulbactam sodio es similar a la solución de ampicilina sodio.

Información básica para el paciente

La diarrea es un problema común causado por el antibiótico, que usualmente finaliza cuando el antibiótico es discontinuado.

Advertencia complementaria

Los fabricantes recomiendan que la duración de la terapia con ampicilina/sulbactam IV en pacientes pediátricos no debe exceder los 14 días de tratamiento.

6.2.1.2 Cefalosporinas**CEFALEXINA****R: B****Tableta 500 mg****Indicaciones**

(1) Infecciones cutáneas y tejidos blandos. (2) Osteomielitis. (3) Otitis media. (4) Infecciones de tracto respiratorio. (5) Faringitis estreptocócica. (6) Infecciones del tracto urinario.

Espectro

Cefalosporina de primera generación

Son sensibles: Bacterias gram positivas: *Streptococcus grupos A, B, C, D; S. pneumoniae, S. viridans. Staphylococcus aureus* meticillin sensibles. La cobertura es limitada para bacterias gram negativas: *E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis*. Anaerobios: *Peptostreptococcus sp.*

Pueden ser sensibles: *Staphylococcus epidermidis*.

Dosis

Adultos: Infecciones cutáneas y tejidos blandos: 500 mg VO c/12 h.

Osteomielitis, Otitis media e infección de tracto respiratorio bajo: 250 mg a 1g VO c/6 h; dependiendo de la severidad de la infección.

Faringitis estreptocócica: 500 mg VO c/12 h por 10 d.

Infecciones del tracto urinario: 250 mg VO c/6 h. Dependiendo del tipo y severidad de la infección el intervalo de dosis puede ir de 250 mg a 1 g VO c/6 h. Reajustar dosis en insuficiencia renal, según depuración de creatinina,

de 10 - 40 mL/min: 250 - 500 mg VO c/8 - 12 h, depuración de creatinina < 10 mL/min: 250 mg VO c/12 - 24 h. Dosis máxima: 4g/d.

Niños: Infección de la piel y tejidos blandos: 25 a 50 mg/kg/d dividido c/12 h.

Osteomielitis: 25 a 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h; infecciones severas: de 50 a 100 mg/kg/d VO dividido c/6 h, dosis máxima 4 g/d.

Otitis media: de 75 a 100 mg/kg/d VO dividido c/6 h.

Infecciones del tracto respiratorio: 25 a 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h, infecciones severas: 50 a 100 mg/kg/d dividido c/6 h; dosis máxima 4 g/d.

Faringitis estreptocócica: 25 a 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h, durante 10 días. En mayores de 1 año de edad administrar la dosis diaria total en dos tomas, c/12 h. Dosis máxima 4 g/d.

Faringitis estreptocócica: 25 a 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h, durante 10 días. En mayores de 1 año de edad administrar la dosis diaria total en dos tomas, c/12 h. Dosis máxima 4 g/d.

Infección del tracto urinario: 25 a 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h; infecciones severas: 50 a 100 mg/kg/d VO dividido c/6 h. Dosis máxima 4 g/d.

Farmacocinética

Absorción retardada en niños, puede disminuir hasta un 50% en neonatos. Se distribuye en tejidos y fluidos corporales incluyendo vesícula biliar, hígado, riñón, hueso, esputo, fluidos pleural y sinovial. Atraviesa en pequeña proporción la BHE. Se une entre 6 a 15% a PP, alcanza el $C_{m\acute{a}x}$ después de 1 h de su administración; el $t_{1/2}$ en adultos es 0,5 a 1,2 h. Su metabolismo no está establecido. Se excreta por vía renal sin cambios entre 80 - 100% después de 8 h de su administración.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la barrera placentaria; no se han reportado problemas en el embarazo. **(2) Lactancia:** es excretado por la leche materna, usar con precaución. **(3) Pediatría:** el tiempo de vida media es elevado en lactantes y neonatos menores de 1 año. Seguridad y eficacia en este grupo no se han establecido. **(4) Geriatría:** reajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. **(5) Insuficiencia renal:** requiere reajustar la dosis según la depuración de creatinina. **(6) Insuficiencia hepática:** no requiere reajustar la dosis. **(7) Uso prolongado:** aumenta el riesgo de otras infecciones (súper infección).

Contraindicación

Hipersensibilidad a cefalexina, penicilinas y otras cefalosporinas o algún otro componente en su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: cólicos gastrointestinales, aumento de las enzimas hepáticas.

Poco frecuentes: dolor abdominal, agitación, anemia, angioedema, artralgia, colestasis, confusión, dispepsia, eritema multiforme, fatiga, gastritis, alucinaciones, cefalea, hepatitis, nefritis intersticial, neutropenia, náuseas, colitis pseudomembranosa, rash, síndrome de

Stevens-Johnson, trombocitopenia, urticaria y vómitos.

Raras: agranulocitosis, anafilaxia, anemia aplásica, encefalopatía, excitabilidad neuromuscular, pancitopenia, prolongación PT, convulsión, súper infección.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales; considerar hemodiálisis, remueve parcialmente el principio activo.

Interacciones

Medicamentos

Agentes nefrotóxicos (vancomicina, polimixina B, colistin, aminoglucósidos) diuréticos: pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad, reajustar la dosis según la depuración de creatinina.

Aminoglucósidos, penicilinas o cloranfenicol: puede ocurrir sinergismo al administrar cefalosporinas y otros agentes antibacterianos.

Metformina: El uso concomitante de cefalexina y metformina puede dar lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de metformina, aumentando el riesgo de efectos secundarios de ésta (náuseas, vómitos, diarrea, astenia, dolor de cabeza).

Probenecid: prolonga el tiempo de vida media.

Alimentos

Los alimentos retardan la $C_{m\acute{a}x}$ del antibiótico, pero no alteran la absorción total del fármaco. Tomar con el estómago vacío.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Reacción falso positiva en la determinación de glucosa, esteroides y proteína en orina (Glucosuria falso positiva), reacción de coombs positivo.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C.

Información básica para el paciente

Paciente debe reportar las reacciones adversas: diarrea persistente a causa de la medi-

cación por 10 a 14 días de tratamiento, en el cual debe ser erradicado el microorganismo, interfiere con anticonceptivos orales, también puede reportar vaginitis.

Advertencia complementaria

Puede ser administrada en estómago vacío preferiblemente, si consumiera con el estómago lleno se disminuyen los problemas gastrointestinales. En tratamiento prolongado monitorizar la función renal, hepática, hemograma y monitorizar los signos y síntomas de anafilaxis durante la primera dosis.

CEFAZOLINA (SAL SÓDICA)

R: B

Inyectable 250 mg, 1 g

Indicaciones

(1) Infecciones del tracto respiratorio. (2) Infecciones del tracto urinario. (3) Infecciones de la piel y/o tejido subcutáneo. (4) Infección genital. (5) Infecciones óseas y de articulaciones. (6) Septicemia. (7) Endocarditis infecciosa asociada a microorganismos susceptibles. (8) Profilaxis e infección post-quirúrgica. (9) Colangitis infecciosa. (10) Neumonía neumocócica.

Espectro

(Cefalosporina de primera generación).

Son sensibles: Gram positivos: *Streptococcus* grupos A, B, C, G; *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *Staphylococcus aureus* meticillin sensible. Gram negativos: *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus mirabilis*.

Pueden ser sensibles:

Staphylococcus epidermidis, *M. catarrhalis*.

Dosis

Cefazolina también puede ser administrada por vía intraperitoneal, junto con la solución de hemodiálisis.

Adultos: Infecciones del tracto respiratorio: leve: 250 a 500 mg IV/IM c/8 h; moderada a severa: 0,5 a 1 g IV/IM c/ 6 a 8 h; grave

a potencialmente mortal: 1 a 1,5 g IV/IM c/6 h, las infecciones deberán dependiendo de la severidad y tipo de infección. Ocasionalmente hasta 12 g/d.

Infección de vías urinarias: 1 g IV/IM c/ 12 h. Infección de piel y/o tejido subcutáneo: leve: 250 a 500 mg IV/IM c/ 8 h; moderada a severa: 0,5 a 1 g IV/IM c/ 6 a 8 h; grave a potencialmente mortal: 1 a 1,5 g IV/IM c/6 h; las infecciones deberán tratarse dependiendo de la severidad y tipo de infección. Ocasionalmente hasta 12 g/d.

Infección genital leve: 250 a 500 mg IV/IM c/8 h, moderada a severa: 0,5 a 1 g IV/IM c/ 6 a 8 h, las infecciones deberán tratarse dependiendo de la severidad y tipo de infección.

Infección ósea y de articulaciones: leve: 250 a 500 mg IV/IM c/ 8 h; moderada a grave: 0,5 a 1 g IV/IM c/ 6 a 8 h; grave a potencialmente mortal: 1 a 1,5 g IV/IM c/6 h. Ocasionalmente podría usarse hasta 12 g/d. Las infecciones deberán tratarse dependiendo de la severidad y tipo de infección.

Septicemia: 1 a 1,5 g IV/IM c/6 h.

Endocarditis bacteriana: Profilaxis (pacientes de alto riesgo, procedimientos dentales, respiratorios o piel infectada/afección de estructura de la piel, o tejido del músculo esquelético) 1 g IV ó IM 30 a 60 min antes del procedimiento. Endocarditis infecciosa: en válvula nativa, estafilococos sensible a oxacilina: 2 g IV c/ 8 h por 6 semanas con o sin aminoglucósido (gentamicina sulfato) 3 mg/kg/d IV/IM en 2 ó 3 dividido en dosis iguales por 3 a 5 d. En válvula protésica, estafilococos sensible a oxacilina: 2 g IV c/ 8 h con rifampicina 300 mg IV ó VO c/ 8 h por un mínimo de 6 semanas y gentamicina sulfato de 3 mg/kg/d IV/IM dividido en 2 ó 3 dosis iguales por 2 sem.

Endocarditis infecciosa: 1 a 1,5 g IV/IM c/6 h (dosis fabricante).

Colangitis infecciosa: leve: 250 a 500 mg IV/IM c/ 8 h. Moderada a severa: 0,5 a 1 g IV/IM c/6 - 8 h, el tratamiento dependerá de la severidad y tipo de infección.

Infección postoperatoria; Profilaxis: 1 g IV/IM media a 1 h antes de la cirugía, seguido de 0,5

a 1 g IV/ IM c/ 6 a 8 h por 24 h después de la cirugía, en cirugías mayores de 2 h puede administrarse de 0,5 a 1 g IV/ IM durante la cirugía. En histerectomía: 1 g IV dosis única. En pacientes obesos: 2 g IV dosis única. Neumonía neumocócica: 500 mg IV/ IM c/ 12 h. Bacteremia asociada a línea intravascular: (originada por staphylococcus aureus sensible a meticilina) 2 g IV c/8 h.

Niños: Infecciones del tracto respiratorio: 1 mes y mayores, administrarle 25 a 50 mg/kg/d IV/ IM dividido en 3 ó 4 dosis iguales, dependiendo de la severidad de la infección. En infecciones severas la dosis puede incrementarse a 100 mg/kg/d. Septicemia: 1 mes y mayores, administrar 100 mg/kg/d IV/ IM dividida c/6 h. Infección de vías urinarias: 1 mes y mayores, administrar 25 a 50 mg/kg/d IV/ IM dividida en 3 ó 4 dosis iguales, dependiendo de la severidad de la infección. En infecciones severas la dosis puede incrementarse a 100 mg/kg/d. Infección cutánea o de tejido blando: 1 mes y mayores: 25 a 50 mg/kg/d IV/ IM dividida en 3 o 4 dosis iguales, dependiendo de la severidad de la infección. En infecciones graves la dosis puede incrementarse a 100 mg/kg/d. Infección genital: 1 mes y mayores, administra 25 a 50 mg/kg/d IV/ IM dividida en 3 ó 4 dosis iguales, dependiendo de la severidad de la infección. En infecciones severas la dosis puede incrementarse a 100 mg/kg/d. Infección ósea y de articulaciones: 1 mes y mayores, administrar 25 a 50 mg/kg/d IV/ IM dividida 3 ó 4 dosis iguales, en infecciones severas la dosis puede incrementarse a 100 mg/kg/d.

Endocarditis bacteriana; Profilaxis: (pacientes de alto riesgo, procedimientos dentales, respiratorios o piel infectada/afección de estructura de la piel, o tejido del músculo esquelético) 50 mg/kg IV ó IM 30 a 60 min antes del procedimiento.

Endocarditis infecciosa: válvula nativa, estafilococos sensible a oxacilina, administrar 100 mg/kg/d IV dividido en 3 dosis iguales (dosis máxima 6 g/d) por 6 sem con o sin aminoglucósidos (gentamicina sulfato) 1 mg/kg IV/

IM c/ 8 h por 3 a 5 d. Válvula protésica, estafilococos sensible a oxacilina: 100 mg/kg/d IV dividido en 3 dosis iguales (dosis máxima 6 g/d) con rifampicina 20 mg/kg/d IV u Oral dividido en 3 dosis iguales (dosis máxima 900 mg/d) por un mínimo de 6 sem y gentamicina sulfato 1 mg/kg IV/ IM c/ 8 h por 2 sem.

Endocarditis infecciosa: 1 mes y mayores administrar 100 mg/kg/d IV/ IM dividido c/6 h (dosis fabricante).

Neumonía neumocócica: 1 mes y mayores, administrar 25 a 50 mg/kg/d IV/ IM dividido en 3 ó 4 dosis iguales, dependiendo de la severidad de la infección. En infecciones severas la dosis puede incrementarse a 100 mg/kg/d. Colangitis infecciosa: 1 mes de edad y mayores, 25 a 50 mg/kg/d IV/ IM dividido en 3 o 4 dosis iguales, dependiendo de la severidad de la infección. En infecciones severas la dosis puede incrementarse a 100 mg/kg/d.

Farmacocinética

No presenta buena absorción por TGI, debe ser administrada parenteralmente. Se distribuye ampliamente dentro de los tejidos y fluidos corporales incluyendo vesícula biliar, hígado, riñones, huesos, esputo, bilis, pleura y líquido sinovial. Baja penetración a LCR, atraviesa placenta. Se une a proteínas plasmáticas en 74 a 86%. No se metaboliza. Se excreta principalmente por la orina en forma inalterada, pequeñas cantidades se excretan por la leche materna. Su $t_{1/2}$ es de 1 - 2 horas en pacientes con función renal normal. En enfermedad renal terminal se prolonga la vida media de 12 a 50 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria, no se han reportado problemas en embarazo. (2) **Lactancia:** se recomienda usar con precaución ya que es excretado por leche materna. (3) **Pediatría:** no se han documentado problemas en los estudios realizados. (4) **Geriatría:** evaluar función renal del paciente. (5) **Insuficiencia renal:** requiere reajustar dosis según la depuración de creatinina. (6) **Insuficiencia hepática:** no requiere reajuste

de dosis. **(7) Uso prolongado:** incrementa riesgo de infecciones oportunistas o superinfecciones. **(8) Enfermedades gastrointestinales:** usar con precaución en pacientes con antecedentes de colitis pseudomembranosa.

Contraindicación

Hipersensibilidad a cefazolina, penicilinas y otras cefalosporinas o algún otro componente en su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: prurito, diarrea, náuseas, eosinofilia producida por medicamentos.

Poco frecuentes: retortijones abdominales, vómito, anorexia, reacciones alérgicas, eosinofilia, leucopenia, reacción positiva al test de coombs', candidiasis oral, flebitis, vaginitis.

Raras: anemia hemolítica, problemas hepáticos, colitis pseudomembranosa, anafilaxia, convulsiones (dosis elevada en insuficiencia renal), síndrome de Stevens-Johnson, neutropenia, trombocitopenia, confusión, desorientación, alucinaciones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento es sintomático y de soporte directo. La hemodiálisis puede ser de ayuda para remover el fármaco de circulación.

Interacciones

Medicamentos

Agentes nefrotóxicos (vancomicina, polimixina B, colistin, aminoglucósidos), diuréticos: pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad, reajustar la dosis según la depuración de creatinina.

Agentes bacteriostáticos (cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina): uso conjunto puede interferir con la actividad bactericida, evitar uso conjunto.

Probenecid: prolonga el tiempo de vida media a nivel plasmático, inhibe la secreción tubular renal de la cefalosporina.

Warfarina: existe riesgo moderado en el uso concomitante de los dos medicamentos, cefazolina incrementa el riesgo de hemorragias.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Reacción falso positiva en la determinación de glucosa en orina (Glucosuria falso positiva: reactivo Benedict), reacción de Coombs' positivo (3% de los pacientes). Falso incremento de creatinina sérica y urinaria (Test de Jaffé). Eleva las transaminasas plasmáticas.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener de preferencia entre 15 a 30°C. Una vez reconstituido, la solución puede ser estable por 24 horas a temperatura ambiente y por 10 días a 5°C.

Información básica para el paciente

Paciente debe reportar las reacciones adversas: diarrea persistente a causa de la medicación por 10 a 14 días de tratamiento. Interfiere con anticonceptivos orales, también puede reportar vaginitis.

Advertencia complementaria

Al administrar conjuntamente con aminoglucósidos, seguir las precauciones establecidas. Observar señales o síntomas de anafilaxia en la primera dosis.

CEFUROXIMA AXETIL R: B

Liq. oral 250 mg/5 mL

Tableta 500 mg

Indicaciones

(1) Exacerbación infecciosa aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **(2)** Otitis media aguda. **(3)** Gonorrea no complicada. **(4)** Infección no complicada de piel y/o tejido subcutáneo. **(5)** Enfermedad de Lyme temprana. **(6)** Faringitis. **(7)** Sinusitis maxilar aguda. **(8)** Amigdalitis. **(9)** Infección no complicada del tracto urinario. **(10)** Sinusitis aguda bacteriana del maxilar. **(11)** Impétigo. **(12)** Bronquitis aguda.

Espectro

Sensibles: Gram (+): *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus β-hemolítico*, *Strep-*

tococcus β-hemolítico. Gram (-): *Citrobacter diversus*, *C. freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Salmonella*, *Shigella*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *E. aerogenes*. Anaerobios: *Actinomyce*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobasillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Veillonella*. No sensibles: gram (+): *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*. gram (-): *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas*, *Campylobacter spp.*, *Serratia marcescens*. Anaerobios: *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*.

Dosis

Adultos y niños mayores de 13 años: exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica: 250 - 500 mg 2 v/d VO por 10 d. Bronquitis, infección bacteriana secundaria aguda: 250 - 500 mg 2 v/d VO por 5 a 10 d. Gonorrea no complicada: 1g dosis única VO. Infección no complicada de piel y/o tejido subcutáneo: 250 - 500 mg 2 v/d VO por 10 d. Enfermedad de Lyme: 500 mg 2 v/d VO por 14 - 21 d. Faringitis y amigdalitis: 250 mg 2 v/d VO por 10 d. Sinusitis: 250 mg 2v/d VO por 10 d. Infección no complicada del tracto urinario: 250 mg 2 v/d VO por 7 a 10 d.

Niños 3 meses a 12 años: otitis media aguda: 30 mg/kg/d VO dividido c/12 h por 10 d, dosis máxima 1g/d. Enfermedad de Lyme: 30 mg/kg/d VO dividido c/12 h por 14 d, dosis máxima 1g/d. Faringitis y amigdalitis: 20 mg/kg/d VO dividido c/12 h por 10 d, dosis máxima 500 mg/d. Sinusitis: 30 mg/kg/d VO dividido c/12 h por 10 d, dosis máxima 1g/d.

Farmacocinética

Alcanza su concentración máxima entre las 2,2 - 3,6 h. Biodisponibilidad del 37%. Su absorción es afectada por la presencia de alimentos, aumentando su biodisponibilidad a 52%. Se une en un 50% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza a nivel de la mucosa

intestinal y la sangre por esterasas no específicas, por hidrólisis. Tiene como metabolitos al acetaldehído y al ácido acético. Tiempo de vida media de eliminación de 1,2 - 1,9 h.

Precauciones

(1) Embarazo: usar solo si el beneficio en el feto es mayor que el riesgo. **(2) Lactancia:** se excreta en leche materna. **(3) Pediatría:** La seguridad y eficacia en niños menores de 3 meses no ha sido establecida. **(4) Geriatría:** la vida media del fármaco puede prolongarse. **(5) Insuficiencia hepática e insuficiencia renal:** aumenta el riesgo de falla en la actividad de la protrombina. **(6) Hipersensibilidad a penicilinas:** riesgo de hasta 10% de hipersensibilidad cruzada. **(7) Pacientes que están recibiendo tratamiento concurrentemente con diuréticos potentes.** **(8) Pacientes con colitis y fenilcetonúricos.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, vaginitis, náuseas y vómitos.

Poco frecuentes: hipersensibilidad, rash, prurito, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, angioedema y anafilaxia.

Raras: daño hepático, renal, genitourinario y a nivel del sistema nervioso central.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los signos clínicos de sobredosis incluyen irritación a nivel del sistema nervioso central originando convulsiones. El uso de carbón activado es necesario en pacientes con insuficiencia renal subyacente. El fármaco puede ser removido por hemodiálisis y/o diálisis peritoneal.

Interacciones

Medicamentos

Probenecid: incrementa niveles plasmáticos y prolonga la vida media de cefuroxima al disminuir su secreción tubular.

Aminoglucósidos: genera sinergismo actuarial sobre *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* y *Serratia marcescens*.

Diuréticos: incrementa el riesgo de daño renal.

Fármacos que reducen la acidez gástrica pueden disminuir la biodisponibilidad de cefuroxima axetil.

Anticonceptivos orales combinados estrógeno/progesterona: cefuroxima axetil puede disminuir la reabsorción de estrógenos y reducir la eficacia de los anticonceptivos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Prueba de Coombs falso positiva. Interfiere en la determinación de glucosa en orina cuando se usa sulfato cúprico (solución Benedict), pero no afecta al método de glucosa oxidada. Causa resultados falsos negativos cuando es usado el método de cianuro férrico en la determinación de glucosa en sangre. Cuando la reacción de Jaffe es usada, ocasiona que los niveles de creatinina en suero o plasma sean falsamente elevados.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 y 30°C, Suspensión oral: antes de su reconstitución mantener también a temperatura de 2 - 30°C, después de reconstituidos se deberá conservar en refrigeración a temperatura de 2 - 8°C, el fármaco es estable por 24 h a temperatura ambiente y hasta 10 días refrigerado.

Información básica para el paciente

Explicar sobre la reconstitución de la suspensión oral. Advertir a los pacientes reportar rápidamente la diarrea e instruir al paciente completar su tratamiento.

Advertencia complementaria

Administrar la suspensión oral junto con las comidas. Las tabletas y suspensión no son bioequivalentes.

(1) Meningitis bacteriana. (2) Septicemia bacteriana. (3) Profilaxis de infección postoperatoria - cesárea. (4) Gonorrea. (5) Infecciones de los huesos. (6) Infecciones de piel y tejido subcutáneo. (7) Enfermedades infecciosas del abdomen. (8) Infección respiratoria baja (9) Enfermedad pélvica inflamatoria. (10) Profilaxis de infección postoperatoria. (11) Enfermedad infecciosa del tracto urinario.

Espectro

Infecciones causadas por bacterias gram (-): *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*, *Salmonella sp*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia sp*, *Morganella sp*, *C. Diversus*, *Citobacter*, *Aeromona sp*, *Acinetobacter sp*, *Y. enterocolitica*, *H. ducrei*, pueden ser resistentes: *N. gonorrhoeae*, *Pseudomonas aureoginosa*, *B. cepacia*. Bacterias gram (+): *Strep. Grupo A,B,C,G*; *Strep. pneumoniae*, *Viridans strep*, *Staphylococcus aureus* *meticillin* sensibles.

Puede ser resistentes: *Staphylococcus epidermidis*; Otros: *P. melanogenica*, *Clostridium (no difficile)*, *Peptotryptococcus sp*.

Dosis

Adultos: En infecciones no complicadas: 1 g IM o IV c/12 h. Infecciones moderadas a severas: 1 - 2 g IM o IV c/8 h. Infecciones severas: 2 g IV c/4 h.

Meningitis bacteriana: 8 a 12 g/d IV dividido c/4 a 6 h.

Septicemia bacteriana: 2 g IV c/ 6 - 8 h hasta 2 g c/ 4 h.

Profilaxis de infección postoperatoria - cesárea: 1 g IV tan pronto como el cordón umbilical se pinza y luego 1 g IV / IM a los 6 y 12 horas después de la primera dosis de un total de 3 dosis.

Infecciones de tracto respiratorio bajo: no complicada: 1g IV/IM c/ 12 h. Moderada a severa: 1 - 2 g IM o IV c/ 8h, hasta 2 g IV c/ 4 a 6 h.

Infecciones óseas y de articulaciones: no complicadas: 1 g IV/IM c/ 12 h. Moderadas a severas: 1 a 2 g IV/IM c/ 8 h, hasta 2 g IV c/ 4 a 6 h.

CEFOTAXIMA

C: B

inyectable 500 mg

Indicaciones

Infecciones abdominales: no complicadas: 1 g IV/IM c/ 12 h. Moderadas a severas: 1 a 2 g IV/IM c/8 h, hasta 2 g IV c/ 4 a 6 h.

Infecciones de piel y/o tejido subcutáneo: no complicadas: 1 g IV/IM c/ 12 h. Moderadas a severas: 1 a 2 g IV/IM c/ 8 h, hasta 2 g IV c/ 4 a 6 h.

Infecciones pélvicas: no complicadas: 1 g IV/IM c/ 12 h. Moderadas a severas: 1 a 2 g IV/IM c/ 8 h, hasta 2 g IV c/ 4 a 6 h, considerar la asociación de doxiciclina 100 mg VO, 2 v/d por 14 d, con o sin metronidazol 500 mg VO 2 v/d por 14 d.

Gonorrea: cervical/uretral y rectal: 0,5 a 1 g IM como dosis única. Diseminada: (alternativa a ceftriaxona) 1 g IV c/ 8 h por 24 - 48 h, luego de que se inicie la recuperación cambiar a una terapia oral apropiada hasta completar por lo menos 1 semana de tratamiento.

Infección del tracto urinario: no complicada: 1 g IV/IM c/ 12 h. Moderada a severa: 1 a 2 g IV/IM c/ 8 h, hasta 2 g IV c/ 4 a 6 h.

Profilaxis de Infección postoperatoria: 1g IV/IM 30 a 90 min previos al inicio de la cirugía. Cesárea: 1 g IV tan pronto como el cordón umbilical se haya pinzado, luego 1 g IV/IM a las 6 y 12 h después de la primera dosis por un total de 3 dosis. Dosis máxima en adulto: 12 g/d.

Niños: Meningitis bacteriana: De 0 a 7 días de edad: 100 a 150 mg/kg/d IV dividido c/ 8 a 12 h. De 8 a 28 días de edad: 150 a 200 mg/kg/d IV dividido c/ 6 a 8 h. Infantes y niños: 225 a 300 mg/kg/d dividido c/ 6 a 8 h.

Septicemia bacteriana: Neonatos (0 a 4 sem, menos de 1 200 g): 50 mg/kg IV c/ 12 h. (Menor de 1 sem, 1200 a 2000 g) 50 mg/kg IV c/ 12 h. (Menor de 1 sem, mayor a 2000 g): 50 mg/kg IV cada 8 a 12 h. (De 1 sem a más, 1 200 a 2 000 g): 50 mg/kg IV c/ 8 h. (De 1 sem a más, mayor de 2 000 g): 50 mg/kg IV c/ 6 a 8 h.

Gonorrea: difusión y abscesos del cuero cabelludo (recién nacidos), 25 mg/kg IV / IM c/12 h durante 7 d, el tratamiento de 10 - 14 d para la meningitis.

Infección de los huesos - trastorno de la articulación Infecciosas: recién nacidos (de 0 a 4

sem, menos de 1 200 g) 50 mg/kg IV c/12 h; (menos de 1 sem, desde 1 200 hasta 2 000 g) 50 mg/kg IV c/12 h; (menos de una semana, más de 2.000 g) 50 mg/kg IV c/8 a 12 h (1 sem o más, desde 1 200 hasta 2 000 g) 50 mg/kg IV c/8 h; (1 sem o más, superior a 2 000 g) de 50 mg/kg IV c/6 - 8 h.

Infección de la piel y/o tejido subcutáneo: recién nacidos (de 0 a 4 sem, menos de 1 200 g) de 50 mg/kg IV c/12 h; (menos de 1 sem, desde 1 200 hasta 2 000 g) 50 mg/kg IV c/12 h; (menos de 1 sem, más de 2 000 g) 50 mg/kg IV c/8 a 12 h (1 sem o más, desde 1 200 hasta 2 000 g) 50 mg/kg IV c/8 h; (1 sem o más, superior a 2 000 g) de 50 mg/kg IV c/6 - 8 h.

Enfermedades infecciosas del abdomen: recién nacidos (de 0 a 4 sem, menos de 1 200 g) 50 mg/kg IV c/12 h; (menos de 1 sem, desde 1 200 hasta 2 000 g) 50 mg/kg IV c/12 h; (menos de 1 sem, más de 2 000 g) 50 mg/kg IV c/8 a 12 h (1 sem o más, desde 1 200 hasta 2 000 g) 50 mg/kg IV c/8 h; (1 sem o más, superior a 2 000 g) 50 mg/kg. IV c/6 - 8 h.

Infección del tracto respiratorio inferior: los recién nacidos (de 0 a 4 sem, menos de 1 200 g) de 50 mg/kg. IV c/12 h; (menos de 1 sem, desde 1 200 hasta 2 000 g) 50 mg/kg IV c/12 h; (menos de 1 sem, más de 2 000 g) 50 mg/kg. IV c/8 a 12 h (1 sem o más, desde 1 200 hasta 2 000 g) 50 mg/kg IV c/8 h; (1 sem o más, superior a 2 000 g) 50 mg/kg IV c/6 - 8 h.

Infección respiratoria baja: los lactantes y los niños (1 mes o más) de leve a moderada infección, de 75 a 100 mg/kg/d IV / IM en 3 o 4 dosis divididas, máximo 4 a 6 g/d, infección severa, 150 a 200 mg/kg/d IV / IM en 3 o 4 dosis divididas, máximo 8 a 10 g/d

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: los recién nacidos (de 0 a 4 sem, menos de 1 200 g) 50 mg/kg IV c/12 h; (menos de 1 sem, desde 1 200 hasta 2 000 g) 50 mg/kg IV c/12 h; (menos de 1 sem, más de 2 000 g) 50 mg/kg IV c/8 a 12 h (1 sem o más, desde 1 200 hasta 2 000 g) 50 mg/kg IV c/8 h; (1 sem o más, superior a 2 000 g) 50 mg/kg IV c/6 - 8 h. Enfermedades infecciosas del tracto urinario: los lactantes y los niños (1 mes o más) de leve

a moderada infección, de 75 a 100 mg/kg/d IV / IM en 3 o 4 dosis divididas, máx 4 a 6 g/d, infección severa, 150 a 200 mg/kg/d IV / IM en 3 o 4 dosis divididas, máximo 8 a 10 g/d

Farmacocinética

No se absorbe en el TGI, su uso es parenteral. Se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos corporales, cruza la barrera hematoencefálica, la placenta, alcanza concentraciones máximas a los 30 minutos después de una aplicación IM. Se unen a proteínas plasmáticas en 13 - 38%. Se metaboliza parcialmente a nivel hepático generando un metabolito activo, su $t_{1/2}$ es de 1 - 1,5 h, más su metabolito activo permanece un $t_{1/2}$ ligeramente mayor. Se excreta por vía renal; entre 40 a 60% sin cambios. En pacientes con insuficiencia renal severa el $t_{1/2}$ se prolonga a 11,5 h y el de su metabolito a 56 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria, no se han realizado estudios adecuados que documenten problemas en el feto. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna, puede sensibilizar al lactante. (3) **Pediatría:** el reporte de las reacciones adversas es similar a los adultos. (4) **Geriatría:** uso con precaución en pacientes geriatras, debido a una reducción de la función renal. (5) **Insuficiencia hepática:** reducir la dosis. (6) **Insuficiencia renal:** ajustar la dosis y frecuencia de administración en pacientes con depuración de creatinina < 20 mL/min. (7) **En pacientes con problemas en el TGI:** particularmente colitis y diarrea, causado por *Clostridium difficile*.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad cefotaxima, penicilinas y otras cefalosporinas o algún otro componente de su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, rash, prurito, colitis, reacciones de hipersensibilidad, administración IV causa inflamación,

flebitis, tromboflebitis; la administración IM causa dolor en el lugar de la inyección,

Poco frecuentes: arritmias (después de una inyección rápida vía IV), candidiasis, urticaria, nefritis intersticial.

Raras: anemia hemolítica, problemas hepáticos, colitis pseudomembranosa, vaginitis, convulsiones (dosis elevada en insuficiencia renal), neutropenia, trombocitopenia, confusión, desorientación, alucinaciones, incremento BUN, transaminasas y fosfatasa alcalina. Reacciones alérgicas (raramente anafilaxia), eosinofilia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Se recomienda hemodiálisis para remover el fármaco.

Interacciones

Medicamentos

Probencid: incrementa el tiempo de vida media de cefotaxima.

Aminoglucósidos (gentamicina, amikacina), tobramicina, kanamicina, neomicina, streptomycin, netilmicina: efecto sinérgico (*Pseudomona aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* y *Serratia marcescens*), también incrementa el riesgo de nefrotóxicidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Reacción positiva al test de coombs, incremento BUN, incremento de transaminasas y niveles de creatinina en orina y plasma (reacción de Jaffé).

Parámetros a monitorizar: observar signos y síntomas de anafilaxia a la primera dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Reconstituida la solución para la vía IM retiene su potencia en 90% por 12 horas a temperatura 22°C, 7 a 10 días en refrigeración y 13 semanas en congelación. Para la vía IV retiene su potencia por 12 horas (2 g vial) o por 24 horas (500 mg y 1 g vial) a temperatura ambiente, por 5 días en jeringas o 7 días refrigeradas en el envase original (o 13 semanas en jeringas o envase). La solución es estable a un pH 5 a 7. No debe ser reconstituido con diluyentes a pH 7,5 (bicarbonato de sodio).

Es estable con solución de cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%.

Información básica para el paciente

No usar con otros antibacterianos como aminoglucósidos, reportar las reacciones adversas y si hubiera disconformidad con la vía IV.

Advertencia complementaria

No administrar conjuntamente con aminoglucósidos. La mezcla o administración conjunta de antibióticos β -lactámicos (penicilina y cefalosporinas) con aminoglucósidos se inactivan, por lo que deben ser administrados en forma separada y en diferentes tiempos y lugar, si fuese posible. La administración por vía IV debe realizarse en un tiempo no menor de 3 a 5 min ó en infusión intermitente con soluciones compatibles entre 15 a 30 min. Observar lo signos y síntomas de anafilaxis durante la primera dosis.

CEFTAZIDIMA

C: B

Inyectable 1g

Indicaciones

(1) Septicemia bacteriana. (2) Meningitis bacteriana. (3) Fibrosis quística - neumonía por *Pseudomonas*. (4) Infección genital. (5) Infección de los huesos - trastorno de la articulación Infecciosas. (6) Infección de la piel y/o tejido subcutáneo. (7) Enfermedades infecciosas del abdomen. (8) Enfermedad infecciosa del tracto urinario.

Espectro

cefalosporina de tercera generación:
Infecciones causadas por bacterias gram (-): *M. catarralis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia sp*, *Morganella sp*, *C. diversus*, *Citobacter sp*, *Aeromonas sp*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B.(Ps) cepacia*, *H. ducreyi*, puede ser resistente: *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *S.(X)malitophilia*, *Y. enterocolitica*. Bacterias gram (+): *Strep. grupo A,B,C,G*, *Strep.*

pneumoniae, *Viridans strep*, *Staphylococcus aureus* *meticillin sensibles*; pueden ser resistentes: *Staphylococcus epidermidis*. y otras *Inf. causadas por: Clostridium (no difficile)*, *Peptostreptococcus sp*, *P. melaninogenica*.

Dosis

Adultos: Septicemia bacteriana: infección muy severa que pone en riesgo la vida, administrar 2 g IV c/8 h. Hasta 6 g/d.

Meningitis bacteriana: 2 g IV c/8 h.

Infecciones del tracto urinario no complicadas: 250 mg IV/IM c/12 h. Complicadas: 500 mg IV/IM c/ 8 a 12 h.

Fibrosis quística - neumonía por *Pseudomonas*: infecciones muy graves que amenazan la vida, especialmente en inmunocomprometidos, 2 g IV c/8 h

Infecciones de tracto respiratorio bajo: infección muy severa que pone en riesgo la vida, en especial inmunocomprometidos administrar 2 g IV c/8 h. Neumonía no complicada: 0,5 g a 1 g IV/ IM c/8 h.

Infección intraabdominal: 2 g IV c/8 h.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo: infecciones graves que amenazan la vida, 2 g IV c/8 h.

Infecciones óseas y de articulaciones, 2 g IV c/12 h. Infección muy severa que pone en riesgo la vida, en especial inmunocomprometidos, 2 g IV c/ 8 h. Infecciones ginecológicas, 2 g IV c/8 h.

Infecciones cutáneas y tejido subcutáneo leves: 0,5 g a 1 g IV/IM c/8 h. Severas, que pone en riesgo la vida, 2 g IV c/8 h.

Neumonía por *Pseudomonas* y fibrosis quística, 30 a 50 mg/kg IV c/8 h; dosis máxima 6 g/d. Infección muy severa que ponga en riesgo la vida, en especial inmunocomprometidos, 2 g IV c/8 h.

Niños: Meningitis bacteriana: recién nacidos 0 - 7 días de edad, de 100 a 150 mg/kg/d IV dividido c/ 8 - 12 h; neonatos 8 - 28 d, 150 mg/kg/d IV dividido c/8 h (dosis de referencia). Meningitis bacteriana: los lactantes y los niños, 150 mg/kg/d IV dividido c/8 h (dosis de referencia); máximo 6 g/d.

Septicemia bacteriana: los recién nacidos (de 0 a 4 semanas), 30 mg/kg IV c/12 h.

Septicemia bacteriana: 1 mes a 12 años, 30 a 50 mg/kg IV c/8 h; máximo 6 g/d.

Infección genital femenina: los recién nacidos (de 0 a 4 semanas), 30 mg/kg IV c/12 h.

Infección genital femenina: 1 mes a 12 años, 30 a 50 mg/kg IV c/8 h; máximo 6 g/d.

Infección de los huesos - trastorno de la articulación Infecciosas: recién nacidos (de 0 a 4 semanas), 30 mg/kg IV c/12 h.

Infección de los huesos - trastorno de la articulación Infecciosas: 1 mes a 12 años, 30 a 50 mg/kg IV c/8 h; máximo 6 g/d.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo: recién nacidos (de 0 a 4 semanas), 30 mg/kg IV c/12 h.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo: 1 mes - 12 años, 30 a 50 mg/kg IV c/8 h; máximo 6 g/d.

Enfermedades infecciosas del abdomen: recién nacidos (de 0 a 4 semanas), 30 mg/kg IV c/12 h.

Enfermedades infecciosas del abdomen: 1 mes a 12 años, 30 a 50 mg/kg IV c/8 h; máximo 6 g/d.

Infección respiratoria baja: los recién nacidos (de 0 a 4 semanas), 30 mg/kg IV c/12 h.

Infección del tracto respiratorio inferior: 1 mes a 12 años, 30 a 50 mg/kg IV c/8 h; máximo 6 g/d.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: los recién nacidos (de 0 a 4 semanas), 30 mg/kg IV c/12 h.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: 1 mes a 12 años, 30 a 50 mg/kg IV c/8 h; máximo 6 g/d.

Farmacocinética

No se absorbe en el TGI, su uso es parenteral. Presenta buena distribución en órganos y fluidos corporales (atravesada la barrera hematoencefálica y la placentaria) Se une a proteínas plasmáticas en 5 a 24%. Su $t_{1/2}$ es de 1 - 2 horas; incrementándose en pacientes con insuficiencia renal ($t_{1/2}$ 235 horas). Metabolismo poco conocido, cerca del 80 a 90% se excreta

a nivel renal sin cambios, por un mecanismo de filtración glomerular.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas para el feto. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna, usualmente en bajas concentraciones, los estudios realizados no han documentado problemas. (3) **Pediatría:** los estudios no han reportado problemas. (4) **Geriatría:** observar funcionamiento renal. (5) **Insuficiencia renal:** se requiere reducir la dosis de acuerdo al grado de disminución de la función renal, reajustar la frecuencia de toma, según depuración de creatinina, monitorizar en pacientes con insuficiencia renal severa, existe riesgo de neurotoxicidad (convulsiones, encefalopatía, temblor y excitabilidad neuromuscular) relacionados con concentraciones elevadas. (6) **Insuficiencia hepática:** en general no requiere reajustar la dosis.

Reacciones adversas

Frecuentes: flebitis, diarrea, náusea, vómito, eosinofilia, trombocitosis, leucopenia, tromboflebitis por IV.

Poco frecuentes: reacciones alérgicas, coleditiásis, hipoprotrombinemia, colitis pseudomenbranosa.

Raras: anemia hemolítica, problemas hepáticos y renales (nefritis intersticial), discrasia sanguínea, convulsiones, necrosis epidérmica, trombocitopenia, desorientación, confusión, alucinaciones, hipersensibilidad tipo anafilaxia, muco cutánea, fiebre, candidiasis oral y vaginal, reacciones tipo enfermedad del suero. Síndrome de Stevens-Johnson.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ceftazidima, penicilina y otras cefalosporinas o algún otro componente de su formulación.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Se recomienda hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Interacciones**Medicamentos**

Aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina, kanamicina, neomicina, streptomycin, netilmicina): efecto sinérgico, también incrementa el riesgo de nefrotoxicidad.

Warfarina: incremento del efecto anticoagulante.

Anticonceptivos orales: riesgo de embarazo, se reduce el efecto anticonceptivo.

Furosemida: incrementa el riesgo de nefrotoxicidad.

Probenecid: aumenta el tiempo de vida media de Ceftazidima.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Reacción falso positiva: prueba de coombs', glucosuria y niveles de creatinina en orina y plasma (reacción de Jaffé). Incremento de fosfatasa alcalina, bilirrubina y transaminasas. 1 g contiene 2,3 mEq de sodio. Parámetros a monitorizar: observar los signos y síntomas de anafilaxia durante la primera dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Después de reconstituida la solución para las vías IM (puede usarse lidocaína) e IV, retiene su potencia 18 horas a 25°C ó por 7 días en refrigeración, en congelación retienen su potencia hasta por 3 meses a -20°C. Una vez descongelada la solución no debe ser congelada nuevamente, esta solución retiene su potencia por 8 horas a 25°C o 4 días en refrigeración 4°C. Después de reconstituida con formulación de carbonato de sodio, requiere ventilación para disminuir la presión por eliminación del dióxido de carbono.

Información básica al paciente

Paciente debe reportar rash, síntomas de superinfección o discorformidad por la vía IV.

Advertencia complementaria

La mezcla de ceftazidima con: pentamidina isotionato no es recomendada, antibióticos beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporina) con aminoglucósidos se inactivan (deben ser administrados separadamente), la asociación

a vancomicina puede precipitar dependiendo de las concentraciones.

CEFTRIAJONA (COMO R: B SAL SÓDICA)**Inyectable 250 mg, 1g****Indicaciones**

Antibiótico de reserva en infecciones por bacterias gram negativas intrahospitalarias: (1) Otitis media aguda. (2) Meningitis bacteriana. (3) Infección bacteriana del tejido musculoesquelético. (4) Gonorrea. (5) Infecciones Intra abdominales. (6) Infección de la piel y/o tejido subcutáneo. (7) Infección respiratoria baja. (8) Enfermedad pélvica inflamatoria. (9) Profilaxis de la infección postoperatoria. (10) Septicemia. (11) Enfermedad infecciosa del tracto urinario.

Espectro

Infecciones causadas por bacterias gram (-): *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*, *Salmonella sp*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia sp*, *Morganella sp*, *C. diversus*, *Citobacter sp*, *Aeromonas sp*, *Acinetobacter*, *Y. enterocolitica*, *P. multocida*, *H. ducreyi*, puede ser resistente: *Pseudomonas aureoginosa*. Bacterias gram (+): *Strep. grupo A,B,C,G*, *Strep. pneumoniae*, *Viridans strep*, *Sthapylococcus aureus* *meticillin sensibles*; pueden ser resistentes: *Staphylococcus epidermidis*, y otras *Inf. Causadas por: Actinomycetos, Clostridium (no difficile)*, *Peptostreptococcus sp*, pueden ser resistentes: *P. mellaninogenica*.

Dosis

Duración de tratamiento: se recomienda continuar el tratamiento por 1 a 2 d después de iniciar la mejoría (desaparezcan los signos y síntomas de la infección). Administración IV directa en 2 a 4 min, por infusión intermitente IV (adultos 15 a 30 min, neonatos y niños 10 a 30 min.), aplicación IM profunda (no mayor de 1 g en el lugar de aplicación).

Adultos: Otitis media aguda: 1 a 2 g IV / IM c/24 h o en dosis divididas 2 v/d, máximo 4 g/d. Meningitis bacteriana: 4 g/d IV dividida c/12 a 24 h; un máximo de 4 g/d.

Infección bacteriana del tejido musculoesquelético: 1 a 2 g IV / IM c/ 24 h o en dosis divididas 2 v/d, máx 4 g/d.

Gonorrea: sin complicaciones, 250 mg IM en una sola dosis, más una dosis única de azitromicina 1 g VO o doxiciclina 100 mg VO 2 v/d durante 7 d.

Gonorrea: conjuntivitis, 1 g IM en una sola dosis.

Gonorrea: difusión, 1 g IV o IM cada 24 h durante 24 a 48 h después de la mejoría comienza a continuación, cambiar a una terapia oral apropiada para completar por lo menos 1 sem de terapia.

Gonorrea: meningitis y endocarditis, 1 a 2 g IV c/12 h, durante 10 a 14 d (meningitis) o por lo menos 4 sem (endocarditis).

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo, Enfermedades infecciosas del abdomen: 1 a 2 g IV / IM c/24 h o en dosis divididas 2 v/d, máximo 4 g/d.

Infección respiratoria baja: 1 a 2 g IV / IM c/ 24 horas o en dosis divididas 2 v/d, máximo 4 g/d.

Enfermedad inflamatoria pélvica: 1 a 2 g IV / IM c/24 h o en dosis divididas 2 v/d, máximo 4 g/d.

Enfermedad inflamatoria pélvica: 250 mg IM en dosis única más doxiciclina 100 mg 2 v/d durante 14 d VO, con o sin metronidazol 500 mg VO 2 v/d durante 14 d.

Profilaxis de infección postoperatoria: 1 g IV 0,5 a 2 h antes de la cirugía.

Septicemia: 1 a 2 g IV c/ 24 horas o en dosis divididas 2 v/d, máximo 4 g/d.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: 1 a 2 g IV / IM cada 24 horas o en dosis divididas 2 v/d, máximo 4 g/d.

Niños: Otitis media aguda: 50 mg/kg IV / IM en una sola dosis o 1 v/d durante 3 d (dosis de referencia).

Otitis media aguda: 50 mg/kg IM en una sola dosis, máximo 1 g / dosis (dosis fabricante).

Meningitis bacteriana: mayor de 28 d, 80 a 100 mg/kg/d IV dividida c/12 a 24 h; un máximo de 4 g/d.

Infección bacteriana del tejido musculoesquelético: 50 - 75 mg/kg/d IV / IM en dosis divididas c/12 h, máximo 2 g/d. Gonorrea sin complicaciones (45 kg o menos), 125 mg por vía IM en dosis única.

Gonorrea bacteriemia concomitante o la artritis, 50 mg/kg IM o IV en una sola dosis al día durante 7 d, máximo 1 g / dosis.

Gonorrea: difusión y abscesos del cuero cabelludo (recién nacidos), de 25 a 50 mg/kg IV o IM 1 v/d durante 7 d, el tratamiento de 10 a 14 d para la meningitis.

La infección de la piel y / o tejido subcutáneo: 50 - 75 mg/kg/d IV / IM 1 v/d o en dosis divididas c/12 h; máximo 2 g/d.

Enfermedades infecciosas del abdomen: 50 - 75 mg/kg/d IV / IM en dosis divididas c/12 h, máximo 2 g/d.

Infección respiratoria baja: 50 a 75 mg/kg/d IV / IM en dosis divididas c/12 h, máximo 2 g/d

Septicemia: 50 a 75 mg/kg/d IV en dosis divididas c/12 h; máximo 2 g/d.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: 50 a 75 mg/kg/d IV / IM en dosis divididas c/12 h, máximo 2 g/d.

Farmacocinética

Buena absorción IM. Buena distribución en órganos y fluidos corporales (cruza la BHE, placenta, líquido amniótico y leche materna). Entre 85 a 95% se encuentra UPP, dependiendo de su concentración en el plasma, el t_{1/2} es de 6 a 11 horas. Se metaboliza parcialmente a nivel hepático. Cerca del 33 a 65% de la dosis se excreta sin cambios en la orina por un mecanismo de filtración glomerular, el resto es excretado a nivel biliar.

Precauciones

Cepas de *Enterobacter* sp. y *Pseudomonas* aureoginosa, pueden desarrollar resistencia durante el tratamiento (por inducir la producción de β-lactamasa de tipo I).

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria; no se han reportado problemas para el feto.

(2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna, usualmente en bajas concentraciones, los estudios realizados no han documentado problemas. (3) **Pediatría:** vida media prolongada, en relación al adulto; neonatos: puede producir hiperbilirrubinemia, especialmente prematuros (desplaza a bilirrubina). (4) **Geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. (5) **Insuficiencia renal:** reajustar la dosis y monitorizar en pacientes con insuficiencia renal severa. (6) **Insuficiencia hepática:** requiere reajuste de dosis, monitorizar a estos pacientes.

Contraindicaciones

Administración simultánea de soluciones que contengan calcio IV, incluyendo infusiones continuas que contienen calcio, tales como la nutrición parenteral en neonatos (de 28 días o menos), el riesgo de precipitación de sales fatales en los pulmones y los riñones.

Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

Recién nacidos, hiperbilirrubinémicos, aumento del riesgo de encefalopatía por bilirrubina (ictericia nuclear), especialmente en los recién nacidos prematuros.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos.

Poco frecuentes: reacciones alérgicas, coelitis, hipoprotrombinemia, colitis pseudimembranosa.

Raras: anemia hemolítica, problemas hepáticos y renales (nefritis intersticial), discrasia sanguínea, convulsiones, necrosis epidérmica, trombocitopenia, desorientación, confusión, alucinaciones, hipersensibilidad tipo anafilaxia, mucocutánea, fiebre, candidiasis oral y vaginal, reacciones tipo enfermedad del suero, síndrome de Stevens-Johnson.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Síntomas de sobredosis incluye: hipersensibilidad neuromuscular, principalmente convulsiones con insuficiencia renal. Realizar Hemodiálisis para remover el fármaco a nivel sanguíneo.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglucoídicos (gentamicina, amikacina, tobramicina, kanamicina, neomicina, streptomycin, netilmicina): efecto sinérgico (*Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*) también incrementa el riesgo de nefrotóxicidad.

Warfarina: incremento del efecto anticoagulante.

Quinolonas: efecto sinérgico in vitro (*S. pneumoniae*).

Anticonceptivos orales: riesgo de embarazo, se reduce el efecto anticonceptivo.

Probenecid: aumenta el tiempo de vida media de Ceftriaxona.

Furosemida: incremento del riesgo de nefrotoxicidad.

Ciclosporina: se incrementa el riesgo de toxicidad de ciclosporina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Reacción falso positiva: prueba de coombs, incremento de fosfatasa alcalina, bilirrubina, transaminasas, glucosuria.

Almacenamiento y estabilidad

Ceftriaxona puede ser diluido con agua o (1% lidocaína para IM) en una proporción de 1:1 para IM, retiene su potencia en 90% por 1 a 3 días a 25°C y 3 a 10 días en refrigeración a 4°C, dependiendo de la concentración del diluyente. Para la vía IV retienen su potencia por 3 días a 25°C y por 10 días en refrigeración a 4°C, cuando el recipiente es vidrio o polivinilo. Después de reconstituida la suspensión por vía IV con dextrosa 5% o cloruro de sodio 0,9%, retienen su potencia por 26 semanas a una temperatura de -20°C.

Información básica al paciente

Reporte las reacciones adversas y si hubiera disconformidad con la vía IV.

Advertencia complementaria

La mezcla de ceftriaxona con: pentamidina isotionato, labetalol hidrocloretrato, no es recomendado. La mezcla de antibióticos (beta lactámicos y cefalosporina) con aminoglucoídicos.

dos se inactiva. Ellos deben ser administrados separadamente. Para la inyección IM la dosis máxima es 250 mg/mL. La administración vía IV debe ser en un rango de 3 a 5 minutos. No usar con otros antibacterianos como aminoglicósidos, de ser necesario, administrarlo en zonas diferentes.

6.2.1.3 Carbapenems

IMIPENEM - CILASTATINA (COMO SAL SÓDICA) R: B

Inyectable 500 mg + 500 mg

Indicaciones

Antibiótico estrictamente de reserva en infecciones causadas principalmente por bacterias gram negativas, gram positivas y anaerobios a nivel intrahospitalario: Infecciones polimicrobianas. (1) Septicemia bacteriana. (2) Infección genital. (3) Infección de los huesos - trastorno infeccioso de la articulación. (4) Infección de la piel y / o tejido subcutáneo. (5) Las enfermedades infecciosas del abdomen. (6) Endocarditis infecciosa, debido a *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinas). Infección respiratoria baja. Enfermedad infecciosa mixta del tracto urinario enfermedades infecciosas.

Espectro

Sensibles a: gram (+): *Strep. grupo A,B,C,G, Strep. pneumoniae, Viridans strep, Strep. milleri, Enterococcus faecalis, Staph. aureus metcillin sensible, Staph. epidermidis, L. monocytogenes*. Gram (-): *N. gonorrhoeae, N. meningitidis, M. catarrhalis, H. influenzae, E. coli, Klebsiella sp, Enterobacter sp, Serratia sp, Salmonella sp, Shigella sp, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia sp, Morganella sp, Citrobacter sp, Aeromonas sp, Acinetobacter sp, Ps aeruginosa, Y enterocolitica, H. ducrey*. Aeróbicos: *Actinomyces, Bacteroides fragilis, P. melaninogenica,*

Clostridium difficile, Clostridium no difficile, Peptostreptococcus sp. Pueden ser sensibles: *Enterococcus faecalis.*

Dosis

Adultos:

Infección leve a moderada: 250 - 500 mg IV c/6 - 8 h. Infecciones severas: 1 g c/6 h. Infección Leve a modera: 500 - 750 mg IM c/12 h (750 mg es recomendado par infecciones intraabdominal e infección severa del tracto respiratorio, dermatológico o ginecológico: Dosis IM mayor de 1500 mg no es recomendado). Ajustar la dosis según la depuración de creatinina:

Depuración de creatinina (mL/min/1,73m ²)	Frecuencia	Dosis (mg)
30 - 70	c/8 h	500
20 - 30	c/12 h	500
5 - 20	c/12 h	250

Niños: De 3 meses a 3 años: 25 mg/kg IV c/6 h. Niños mayores de 3 años de edad: 15 mg/kg c/6 h. Dosis máxima: 2 g/d.

Farmacocinética

La absorción IM de imepenem y cilastatina es de 60 a 75% y 95 a 100% respectivamente, Imepenem se distribuye rápidamente en tejidos y fluidos corporales, incluyendo esputo, líquido pleural, peritoneal, intersticial, vesícula, humor acuoso, órganos reproductores y hueso, baja concentración en el fluido cerebro espinal. Imepenem se metaboliza a nivel renal, esta actividad es bloqueada por cilastatin quien se metaboliza parcialmente a nivel renal. t_{1/2} de 60 min. Ambos moléculas se excretan cerca del 70% nivel renal sin cambios

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han descrito problemas hasta la fecha. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna. Usar con precaución. (3) **Pediatría:** seguridad y eficacia en niños menores de 12 años no se han establecido, sin embargo este fármaco se usa en niños de 3

meses a 13 años, en un rango de dosis: 15 a 25 mg/kg c/6 h. **(4) Geriatria:** usar con precaución teniendo en cuenta la disminución de la función renal. **(5) Insuficiencia renal:** ajustar dosis de acuerdo a la gravedad del daño. **(6) Insuficiencia hepática:** usar con precaución.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a imipenem-cilastatino u otras drogas de la misma clase y en quienes han demostrado reacción anafiláctica a beta-lactámicos o algún componente en su formulación.

Hipersensibilidad a los anestésicos locales de tipo amida y en pacientes con shock grave o bloqueo cardíaco.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, tromboflebitis dolor en lugar de la inyección.

Raras: anemia, eosinofilia, hipotensión, neutropenia (incluyendo agranulocitosis), dolor en el sitio de la inyección, palpitaciones, colitis pseudomembranosa, rash, convulsiones y trombocitopenia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Soporte hasta que se elimine. Imipenem y cilastatina son removidos por hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Probenecid: reduce la excreción del Imepem.

Cloranfenicol: interfiere con el efecto bactericida, dar pocas horas después de la administración de Imipenem cilastatina.

Glanciclovir: suele ocurrir convulsión.

Ciclosporina: incrementa riesgo de toxicidad de ciclosporina

Alimentos

No se han reportado problemas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Interfiere con la determinación de glucosa en orina, incremento del BUN/creatinina, Reacción de Coombs' positivo. 1 g imipenem/

cilastatina contiene: IM 64,4 mg (2,8 mEq) o IV 73,6 mg (3,2 mEq).

Almacenamiento y estabilidad

La combinación de estos fármacos debe mantenerse a una temperatura menor a 30°C, reconstituida la solución es estable por 10 horas a temperatura ambiente y 48 horas si es refrigerada a 4°C. Si se reconstituye con 5% ó 10% de dextrosa o 5% dextrosa y bicarbonato de sodio o 5% dextrosa y 0,9% cloruro de sodio; es estable 4 horas a temperatura ambiente o 24 horas si es refrigerada. Imipenem/cilastatina es estable a un pH de 6,5 - 7,5, son fácilmente inactivados a pH ácido o básico.

Información básica para el paciente

No tomar algún otro medicamento sin antes consultar al medico, avisar al medico si ocurre convulsiones, rash, diarrea u otros síntomas nuevos.

Advertencia complementaria

Averiguar historia de convulsiones. Imepem/cilastatina puede causar sobrecrecimiento de hongos ó bacterias no susceptibles, monitorizar signos y síntomas de sobre infección.

Parámetros a monitorizar: Función renal, hepática, hematológica, monitorizar signos y síntomas de anafilaxia durante la primera dosis.

MEROPENEM

R: B

Inyectable 500 mg

Indicaciones

Antibiótico estrictamente de reserva en infecciones causadas principalmente por bacterias gram negativas, gram positivas y anaerobios a nivel intrahospitalario: Infecciones polimicrobianas: **(1)** Meningitis bacterina. **(2)** Infección complicada de piel y/o tejido sub cutáneo. **(3)** Enfermedades infecciosas complicadas del abdomen.

Espectro

Son sensibles a: gram (+): *Strep. grupo A,B,C,G*, *Strep. pneumoniae*, *Viridans strep*,

Strep. milleri, *Staph. aureus metcillin sensible*, *Staph. epidermidis*, *L. monocytogenes*. Gram (-): *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia sp*, *Morganella sp*, *Citrobacter sp*, *Aeromonas sp*, *Acinetobacter sp*, *Ps aeruginosa*, *B. (Ps) cepacia*. Aerobios: *Bacteroides fragilis*, *P. melaninogenica*, *Clostridium difficile*, *Clostridium no difficile*, *Peptostreptococcus sp*. Pueden ser sensibles: *Enterococcus faecalis*.

Dosis

Adultos: Meningitis bacteriana: 6 g/d IV dividido c/8 h (dosis de referencia)

Infección complicada de la piel y/o tejido subcutáneo: 500 mg IV c/ 8 h

Enfermedades infecciosas complicadas del abdomen: 1 g IV c/8 h.

Niños: Meningitis bacteriana: (edad mayor de 28 días) 120 mg/kg/d IV dividido c/8 h (dosis de referencia); un máximo de 2 g c/8 h.

Infección complicada de la piel y/o tejido subcutáneo: 3 meses de edad, 10 mg/kg IV c/8 h; máxima dosis de 500 mg c/8 h.

Infección complicada de la piel y/o tejido subcutáneo: mayor de 50 kg, 500 mg IV c/8 h

Enfermedades infecciosas complicadas del abdomen: 3 meses de edad, 20 mg/kg IV c/8 h, la dosis máxima 1 g c/8 h.

Enfermedades infecciosas complicadas del abdomen: mayor de 50 kg, 1 g IV c/8 h.

Farmacocinética

Administración solo IV. Se distribuye en los tejidos y fluidos corporales, incluyendo líquido cefalorraquídeo. Se une a proteínas plasmáticas solo el 2%. Se metaboliza a nivel hepático. Su $t_{1/2}$ en adultos con función renal normal y niños mayores de 2 años de edad es aproximadamente 1 hora y en niños entre 3 meses y 2 años es 1,5 horas. Se excreta aproximadamente un 25% como metabolitos inactivos.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han descrito problemas hasta la fecha. **(2) Lactancia:** no se conoce si la droga se distribuye en la leche materna, usar con precaución. **(3) Pediatría:** su eficacia y seguridad no han sido establecidas en niños menores de 3 meses de edad. **(4) Geriatría:** usar con precaución teniendo en cuenta la disminución de la función renal. **(5) Insuficiencia renal:** ajustar dosis de acuerdo a la gravedad del daño. **(6) Insuficiencia hepática:** usar con precaución.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a meropenem u otras drogas de la misma clase y en quienes han demostrado reacción anafiláctica a beta-lactámicos o algún componente en su formulación.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: cefalea, flebitis, dolor en el sitio de inyección, fiebre, urticaria, rash, prurito, vómitos, e hipotensión transitoria durante la administración, diarrea, disuria.

Raras: vértigo, confusión, delirio, alucinaciones, parestesia, somnolencia, ansiedad, convulsiones, colitis pseudomembranosa, ictericia colestática, insuficiencia cardíaca, paro cardíaco, embolia pulmonar, anemia, incremento o disminución de plaquetas.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Soporte hasta que se elimine. Meropenem y sus metabolitos son dializables.

Interacciones

Medicamentos

Ácido Valproico: disminuye las concentraciones de Ácido valproico.

Probenecid: reduce la excreción del Meropenem.

Alimentos

No se han reportado problemas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, amilasa y creatinina: pueden estar incrementadas.

Parámetros a monitorizar

Función renal, hepática, hematológica, monitorizar signos y síntomas de anafilaxia durante la primera dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Después de la reconstitución con NaCl al 0,9% es estable por 4 horas a temperatura ambiente y 24 horas en refrigeración; con dextrosa al 5% es estable por 1 hora y 4 horas en refrigeración.

Información básica para el paciente

No tomar algún otro medicamento sin antes consultar al médico, avisar al médico si ocurre convulsiones, rash, diarrea u otros síntomas nuevos.

Advertencia complementaria

Averiguar historia de convulsiones. Meropenem puede causar sobrecrecimiento de hongos ó bacterias no susceptibles, monitorizar signos y síntomas de súper infección.

6.2.2 Otros antibacterianos**6.2.2.1 Macrólidos y lincosamidas****AZITROMICINA****R: B****Tableta 500 mg****Liq. oral 200 mg/5 mL****Indicaciones**

(1) Exacerbación Infecciosa aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (leve a moderada). (2) Otitis media aguda. (3) Conjuntivitis bacteriana. (4) Sinusitis bacteriana aguda (leve a moderada). (5) Chancroide. (6) Neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada). (7) Gonorrea (uretritis o cervicitis gonocócica). (8) Infección de piel y/o tejido subcutáneo sin complicaciones. (9) Cervicitis no gonocócica. (10) Uretritis no gonocócica. (11) Enfermedad pélvica inflamatoria. (12) Faringitis estreptocócica.

Espectro

La azitromicina es de amplio espectro y tiene actividad contra muchas bacterias aerobias.

Sensibles: gram (+), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*; bacterias aerobias gram (-). *Haemophilus influenzae*, *H ducreyi*, *Moraxella catarrhalis* *Legionella pneumophila*, *Neisseria meningitidis*, *Legionella sp*; bacterias anaerobias, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp*, *Propionibacterium acnes*. *Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Spiroquetas*, *Mycobacterium avium*, *Astinomyces*. **Pueden ser sensibles:** *N. gonorrhoeae*, *Shigella sp*. **No sensibles:** *Enterococcus sp*, *S. aureus* metilino resistente, *E.coli*, *Klepsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia*, *Proteus*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*.

Dosis

Adultos: Exacerbación infecciosa aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (leve a moderada): 500 mg VO 1 v/d durante 3 d ó 500 mg/d VO 1 seguido de 250 mg/d VO en los días 2-5.

Conjuntivitis bacteriana: 1 gota de solución al 1% se instila en el ojo afectado (s) 2 v/d (de 8 a 12 h) durante 2 d, seguido de una caída de 1 v/d durante otros 5 d.

Sinusitis bacteriana aguda (leve a moderada): 500 mg/d VO durante 3 d.

Sinusitis bacteriana aguda (leve a moderada): Suspensión oral de liberación prolongada, una sola dosis oral de 2 g.

Chancroide: 1 g VO en dosis única.

Neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada): 500 mg VO el día 1 seguido de 250 mg/d VO en los días 2 - 5.

Neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada): suspensión de liberación prolongada, una sola dosis oral de 2 g.

Neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada): 500 mg/d IV durante al menos 2 d, seguido de 500 mg VO todos los días para completar un curso de 7 a 10 d de la terapia.

Gonorrea (uretritis o cervicitis gonocócica): una sola dosis de 2 g VO Infección no complicadas de la piel y / o tejido subcutáneo: 500

mg VO el día 1 seguido de 250 mg/d VO en los días 2 - 5.

Cervicitis no gonocócica: 1 g VO en dosis única.
Uretritis no gonocócica: 1 g VO en dosis única.
Enfermedad inflamatoria pélvica: 500 mg/dg IV durante 1 ó 2 d, seguido de 250 mg VO todos los días para completar un curso de 7 días de la terapia.

Faringitis estreptocócica: 500 mg VO el día 1 seguido de 250 mg/d VO en los días 2 - 5.

Niños: Otitis media aguda: 10 mg/kg VO el día 1 seguido de 5 mg/kg VO todos los días en los días 2 a 5 (dosis de referencia).

Otitis media aguda: (6 meses de edad) 30 mg/kg en una sola dosis oral ó 10 mg/kg VO cada día durante 3 días ó 10 mg/kg VO el día 1 seguido de 5 mg/kg VO todos los días durante 2 días a 5 (dosificación del fabricante).

Conjuntivitis bacteriana: (mayores de 1 año de edad) 1 gota de solución al 1% se instila en el ojo afectado (s) 2 v/d (de 8 a 12 h) durante 2 d, seguido de una caída de 1 v/d por otros 5 d.
Sinusitis bacteriana aguda (leve a moderada): (6 meses o más) de 10 mg/kg (máximo 500 mg / dosis) VO 1 v/d durante 3 d.

Neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada): (6 meses o más) en tabletas y suspensión de liberación inmediata, 10 mg/kg (máximo 500 mg / dosis) VO el día 1 seguido de 5 mg/kg (máximo 250 mg / dosis) vía oral los días 2 a 5.

Neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada): (6 meses o más) la suspensión de liberación prolongada, menos de 34 kg, una única de 60 mg/kg oral, más de 34 kg, una sola dosis oral de 2 g.

Faringitis estreptocócica: (mayores de 2 años) de 12 mg/kg (máximo 500 mg / dosis) VO 1 v/d durante 5 d.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente desde el TGI, y disminuye con los alimentos tanto la absorción como el nivel máximo en el plasma. Se distribuye ampliamente y rápidamente en el cuerpo, tiene buena distribución en piel, pulmones, amígdalas y cerviz, penetra pobremente en el LCR. De 7 a 50% se une a proteínas plasmá-

ticas. Metabolismo hepático. Menos del 10% se excreta en la orina y el 50% se excreta sin cambios en la bilis. Su t_{1/2} es 68 horas.

Precauciones

(1) Embarazo: hay datos insuficientes sobre el uso en gestantes. **(2) Lactancia:** no se conoce si se excreta en la leche materna. Usar cuidadosamente. **(3) Pediatría:** su seguridad y eficacia en niños menores de 6 meses de edad no ha sido establecidas. **(4) Geriatría:** no se han reportado problemas; sin embargo se recomienda usar con precaución. **(5) Insuficiencia renal:** no se han reportado problemas. **(6) Insuficiencia hepática:** no se han reportado problemas; sin embargo tener en cuenta su eliminación biliar.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a azitromicina u otros macrólidos.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y cefalea.

Poco frecuentes: vaginitis, candidiasis, cefalea, vértigo, somnolencia, leucopenia, neutropenia neutrofilia o trombocitopenia.

Raras: angioedema, anafilaxia, broncoespasmo, síndrome Stevens Johnson, fotosensibilidad, ictericia colestásica, incremento de enzimas hepáticas, pérdida reversible de la audición, arritmias.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Signos clínicos de sobredosis: náuseas, vómitos, diarrea, postración. Su tratamiento es sintomático.

Interacciones

Medicamentos

Antiácidos que contengan aluminio y magnesio: pueden disminuir la concentración plasmática de azitromicina.

Teofilina: los macrólidos pueden incrementar el nivel plasmático de teofilina por disminución de la depuración de teofilina.

Fenitoína, barbitúricos, carbamazepina y ciclosporina: drogas metabolizadas por el sistema citocromo hepático P-450, puede verse perjudicada el metabolismo de estos agentes e incrementar el riesgo de toxicidad.

Triazolam: puede disminuir la depuración de triazolam.

Ergotamina o dihidroergotamina: puede producir ergotoxicidad.

Estatinas (lovastatina): probable precipitación de la rabdomiólisis.

Alimentos

Disminuyen la absorción y la concentración sérica de azitromicina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar: las concentraciones de CPK, TGO, TGP.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. La suspensión reconstituida debe ser almacenada entre 5 y 30°C. La suspensión debe ser eliminada después de 10 días, si no se utiliza.

Información básica para el paciente

La azitromicina puede ser tomada con los alimentos para disminuir los efectos gastrointestinales. La administración con antiácidos que contengan aluminio o magnesio debe separarse por lo menos 2 horas.

Advertencia complementaria

Monitorizar las pruebas de función hepáticas, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Puede causar sobrecrecimiento de hongos y bacterias no susceptibles, superinfección.

CLARITROMICINA R: C

Liq. oral 250 mg/5 mL

Tableta 500 mg

Indicaciones

(1) Exacerbación infecciosa aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (2) Otitis media aguda. (3) Neumonía adquirida en comunidad. (4) Infección diseminada por *Mycobacterium avium*; en profilaxis de infec-

ción por VIH. (5) Infección del tracto gastrointestinal por *Helicobacter pylori*. (6) Infección no complicada de piel y/o tejido subcutáneo. (7) Sinusitis maxilar aguda. (8) Infección por *Mycobacterium avium*. (9) Faringitis y amigdalitis estreptocócica.

Espectro

son sensibles: gram (+): *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*. Gram (-): *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*. *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumoniae*. *Micobacterias*: *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. marinum*, *M. abscessus* y *M. avium*, *M. intracellulare*. No sensibles: la mayoría de cepas de *Staphylococcus* meticilino u oxacilino resistentes.

Dosis

Adultos: Exacerbación infecciosa aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 250 a 500 mg 2 v/d durante 7 a 14 d.

Neumonía adquirida en la comunidad: 250 mg VO 2 v/d durante 7-14 d.

Neumonía adquirida en la comunidad: tabletas de liberación prolongada, 1 000 mg VO 1 v/d durante 7 d.

Infección diseminada por *Mycobacterium avium*; Profilaxis en infección por el VIH: (prevención primaria) 500 mg VO 2 v/d.

Infección del tracto gastrointestinal por *Helicobacter pylori*: (triple terapia) claritromicina 500 mg, lansoprazol 30 mg y amoxicilina 1 gramo VO 2 v/d durante 10 a 14 d; otras dosis estándar de los inhibidores de la bomba de protones son aceptables en combinación con amoxicilina y claritromicina.

Infección del tracto gastrointestinal por *helicobacter pylori*: (triple terapia) claritromicina 500 mg, 20 mg de omeprazol y amoxicilina 1 gramo VO 2 v/d durante 10 d (un adicional de 18 días de omeprazol 20 mg 1 v/d para la curación de la úlcera y el alivio de los síntomas se recomienda cuando la úlcera presente en el momento de la iniciación de la terapia); otras dosis estándar-inhibidores de la bomba de

protones son aceptables en combinación con amoxicilina y claritromicina.

Infección del tracto gastrointestinal por *helicobacter pylori*: (triple terapia) claritromicina 500 mg, metronidazol 500, y una dosis estándar inhibidor de la bomba de protones VO 2 v/d durante 10 a 14 d.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo, no complicadas: 250 mg 2 v/d durante 7 a 14 d, VO. Sinusitis maxilar, aguda: 500 mg VO 2 v/d durante 14 d.

Sinusitis maxilar, aguda: comprimidos de liberación prolongada, 1 000 mg VO 1 v/d durante 14 d.

Infección por *Mycobacterium avium* compleja: (nodular, enfermedad bronquiectásicas) inicial, 1 000 mg VO 3 v/sem en combinación con etambutol 25 mg/kg 3 v/sem y rifampicina 600 mg 3 v/sem.

Faringitis estreptocócica: 250 mg VO 2 v/d durante 10 d.

Niños: Otitis media aguda: (más 6 meses) de 15 mg/kg/d (dividida c/12 h) durante 10 d; máximo 1 g/d.

Neumonía adquirida en la comunidad: (6 meses de edad) 15 mg/kg/d (dividida c/12 h) durante 10 d, máximo 1 g/d.

Diseminada por *Mycobacterium avium*-intracelular grupo de infección; Profilaxis - infección por el VIH: (prevención primaria) de 7,5 mg/kg VO 2 v/d (máximo 500 mg 2 v/d).

Infección diseminada por *Mycobacterium avium*; en profilaxis de infección por VIH: (prevención secundaria) de 7,5 mg/kg VO 2 v/d (máximo 500 mg 2 v/d) en combinación con etambutol 15 a 25 mg/kg/d VO (máximo 2,5 g/d), con o sin rifabutin 5 mg/kg/d VO (máximo 300 mg/d) (dosis de referencia).

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo, no complicada: (más de 6 meses) de 15 mg/kg/d (dividida c/12 h) durante 10 d, máximo 1 g/d.

Sinusitis maxilar, aguda: (mas de 6 meses de edad) 15 mg/kg/d (dividida c/12 h) durante 10 d, máximo 1 g/d.

Faringitis estreptocócica: (6 meses de edad) 15 mg/kg/d (dividida c/12 h) VO durante 10 d; máximo 1 g/d.

Farmacocinética

Su biodisponibilidad es del 50 - 55%. Su absorción es afectada por la presencia de alimentos, retrasan el inicio de la absorción. Su volumen de distribución es de 243 - 266 L. Se metaboliza en el hígado, teniendo como metabolito activo a la 14-hidroxiclaritromicina, quien se eliminada por orina. La claritromicina se elimina por heces y orina. Su tiempo de vida media de eliminación varía en función del daño renal entre 7 - 22 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** riesgo para el feto durante de embarazo, usar claritromicina cuando otros fármacos son inefectivos. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna. (3) **Pediatría:** la seguridad y eficacia en niños menores de 6 meses no ha sido establecida. (4) **Geriatría:** modificar la dosis en casos de pacientes con daño renal. (5) **Insuficiencia hepática:** claritromicina no requiere ajuste de dosis en pacientes con daño hepático y función renal normal. (6) **Insuficiencia renal:** prolonga el tiempo de vida media de eliminación, se requiere ajuste de dosis. (7) historia de porfiria aguda, colitis pseudomembranosa, administración concomitante con ranitidina bismuto citrato cuando el Clcr es menor a 25 mL/min.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a claritromicina, eritromicina y a cualquier otro macrólido. Uso concomitante de cisapride, astemizol, terfenadina, ergotamina o dihidroergotamina.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, indigestión, náusea, vómito, alteración del sentido del gusto, dolor de cabeza y rash.

Raras: daño hepático, hepatitis, hipersensibilidad, Síndrome de Stevens Johnson, anafilaxia y necrólisis epidérmica toxica.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Los signos clínicos de so-

breodosis incluyen dolor abdominal, dispepsia y desordenes en el sentido del gusto.

Interacciones

Medicamentos

Carbamazepina, cisaprida, ranitidina, rifampicina, teofilina, terfenadina y astemizol: el uso concomitante de claritromicina con dichos fármacos, incrementa las concentraciones séricas de estos.

Anticoagulantes: potencia el efecto del anti-coagulante.

Ritonavir: aumenta en un 77% el AUC de claritromicina y disminuye en 100% el AUC del 24-hidroxiclaritromicina.

Benzodiazepinas: incrementa el efecto farmacológico de triazolam.

Colchicina: se recomienda monitorizar síntomas clínicos de toxicidad por colchicina.

Digoxina: puede ocasionar toxicidad por digoxina, arritmias.

Alcaloides derivados del Ergot: genera vasoespasmo e isquemia.

Fluconazol: aumenta el AUC de claritromicina en un 18 a 33%.

Omeprazol: aumenta concentraciones en tejido gástrico de claritromicina.

Quinidina, disopiramida: acarrea torsade de pointes.

Sildenafil: incrementa el AUC de sildenafil, se recomienda modificar la dosis.

Alimentos

Retrasan la absorción.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 20 a 25°C. Suspensión oral: antes de su reconstitución mantener a temperatura de 15-30°C, después de ser reconstituido no se deberá refrigerar. Retiene su potencia hasta 14 días.

Información básica para el paciente

Explicar sobre la reconstitución de la suspensión oral. Advertir a los pacientes reportar rápidamente la diarrea y consultar ayuda profesional antes de tomar algún anti-diarreico.

Advertencia complementaria

Su administración es con o sin comidas.

CLINDAMICINA

R: B

Liq. oral 75 mg/5 mL (CLINDAMICINA palmitato)

Tableta 300 mg (CLINDAMICINA clorhidrato)

Inyectable 150 mg/mL / 4 mL (CLINDAMICINA fosfato)

Indicaciones

(1) Enfermedad bacteriana infecciosa severa, infecciones producidas por microorganismos sensibles como anaerobios, estafilococos, estreptococos, neumococos. (2) Infecciones severas de piel y/o tejido subcutáneo. (3) Enfermedades infecciosas de abdomen. (4) Infección del tracto respiratorio (severo), empiema, absceso, neumonitis. (5) Infección severa del tracto respiratorio, empiema, absceso, neumonitis. (6) Enfermedad inflamatoria pélvica. (7) Septicemia.

Espectro

Sensibles a la mayoría de cocos gram positivos aeróbicos incluyendo, *Strep.pneumoniae*, *Staphilococos* y otros *estreptococos*, excepto *Enterococcus faecalis*; *Prevotella*, *Porphyromonas*; *Mobiluncus*, *Clostridium perfringens*, *C. tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Toxoplasma* y *Micoplasma*. In vivo e in vitro contra *Gardnerella vaginalis*; anaeróbicos y microaerófilos gram positivos y negativos incluyendo: *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus microaerófilo*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Veillonella*. Alguna actividad contra *Plasmodium* in vitro; algunas cepas de *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*. Pueden ser sensibles: *Chlamydia* sp. No sensibles: *N. meningitidis*, *Enterobacteriaceae*, fungi, la mayoría de cepas de *C. difficile* y de *Staph. aureus* meticilino resistentes.

Dosis

Adultos: Enfermedad bacteriana infecciosa severa, infecciones producidas por microor-

ganismos sensibles como anaerobios, estafilococos, estreptococos, neumococos: 150 a 300 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección.

Enfermedad infecciosa bacteriana (grave), las infecciones debidas a microorganismos susceptibles anaeróbica, estafilococos, estreptococos, neumococos: infecciones más severas: 300 a 450 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo (grave): 150 a 300 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo (grave): infecciones más severas: 300 a 450 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección.

Enfermedades infecciosas del abdomen: 150 a 300 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección.

Enfermedades infecciosas del abdomen: infecciones más severas: 300 a 450 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección.

Infección respiratoria baja (grave), empiema, absceso, neumonitis: infecciones graves: 150 a 300 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección.

Enfermedad inflamatoria pélvica: infecciones graves: 150 a 300 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección.

Enfermedad inflamatoria pélvica: infecciones más severas: 300 a 450 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección infecciones graves: septicemia 150 a 300 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección.

Septicemia: infecciones más severas: 300 a 450 mg VO c/6 h, dependiendo del tipo de infección.

Niños: Enfermedad bacteriana infecciosa severa, infecciones producidas por microorganismos sensibles como anaerobios, estafilococos, estreptococos, neumococos: 8 - 16 mg/kg/d VO divididas c/6 - 8 h, dependiendo del tipo de infección.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo (grave): infecciones graves: 8 - 16 mg/kg/d VO divididas c/6 - 8 h, dependiendo del tipo

de infección.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo (grave): infecciones más severas: 16 - 20 mg/kg/d VO divididas c/6 - 8 h, dependiendo del tipo de infección.

Enfermedades infecciosas del abdomen: infecciones graves: 8 - 16 mg/kg/d VO divididas c/6 - 8 h, dependiendo del tipo de infección.

Enfermedades infecciosas del abdomen: Infecciones más severas, 16 - 20 mg/kg/d VO divididas c/6 - 8 h, dependiendo del tipo de infección.

Infección respiratoria baja (grave), empiema, absceso, neumonitis: Infecciones graves, de 8 a 16 mg/kg/d VO dividida c/6 a 8 h, dependiendo del tipo de infección.

infección del tracto respiratorio inferior (grave), empiema, absceso, neumonitis: infecciones más graves de 16 a 20 mg/kg/d VO divididas c/6 - 8 h, dependiendo del tipo de infección.

Enfermedad pélvica inflamatoria: infecciones graves 8 - 16 mg/kg/d VO divididas c/6 - 8 h, dependiendo del tipo de infección.

Enfermedad pélvica inflamatoria: infecciones más severas 16 - 20 mg/kg/d VO divididas c/6 - 8 h, dependiendo del tipo de infección.

Infecciones graves: septicemia 8 - 16 mg/kg/d VO divididas c/6 - 8 h, dependiendo del tipo de infección.

Septicemia: infecciones más severas 16 - 20 mg/kg/d VO divididas c/6 - 8 h, dependiendo del tipo de infección.

Farmacocinética

Aproximadamente 90% es absorbido desde el TGI. Su C_{máx} ocurre en 1 hora. Alcanza elevadas concentraciones en huesos, bilis, y orina. Aproximadamente el 93% se una a proteínas plasmáticas Metabolizada a derivados N-Demetil y sulfóxido activos bacteriológicamente. Solo el 10% de la dosis es eliminado como fármaco no metabolizado en orina. El t_{1/2} se encuentra prolongado en pacientes con severo daño hepático. Diálisis peritoneal y hemodiálisis no remueven el fármaco,

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria y puede concentrarse en el hígado fetal, no se han reportado problemas en humanos. (2) **Lactancia:** es excretado por la leche materna pero los estudios realizados no han documentado problemas; sin embargo, evaluar la relación beneficio/riesgo para su uso. (3) **Pediatría:** precaución en menores de 1 mes de edad; el inyectable contiene alcohol bencílico, el cual ha sido relacionado con acidosis metabólica, compromiso neurológico, respiratorio, renal, hipotensión arterial que puede ser fatal. (4) **Geriatría:** algunas experiencias clínicas reportadas indican mayor riesgo diarrea asociada al antibiótico, Colitis Pseudomembranosa por *Clostridium Difficile*. (5) **Insuficiencia renal:** no requiere reducción en la dosis; sin embargo, en casos severos especialmente aquellos acompañados de insuficiencia hepática con importante alteración metabólica, puede requerir una reducción de la dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** algunos metabolitos pueden tener actividad antibacteriana; en casos severos, debido al tiempo de vida media prolongada, puede requerirse ajuste de dosis. (7) **Historia de diarrea, colitis y enteritis:** ulcerativa o relacionada a antibiótico. (8) **Hipersensibilidad cruzada:** posible reacción cruzada con doxurubicina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a clindamicina y lincomicina.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea acuosa y severa asociada a antibiótico, dolor y calambre abdominal, náuseas, vómitos, tenesmo, erupción morbiliforme.

Poco frecuentes: sabor metálico o desagradable, hipersensibilidad, leucopenia: neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia y agranulocitosis, sobrecrecimiento micótico, daño hepático y aumento de enzimas hepáticas.

Raras: eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, tromboflebitis, poliartritis y disfunción renal, aumento de la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina, y la GOT.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. La diarrea asociada al antibiótico puede responder únicamente a la suspensión de la clindamicina e hidratación. Es casos severos, una alternativa es el uso de metronidazol 250 a 500 mg c/8 h por 5 a 10 d. No usar antidiarreicos tipo loperamida, difenoxilato, atropina, opiáceos.

Interacciones

Medicamentos

Antidiarreicos adsorbentes, Caolín: disminuye la absorción oral de clindamicina, separar el tiempo de administración.

Difenoxilato, opiáceos: Pueden prolongar o empeorar la diarrea inducida por clindamicina.

Antimicrobianos como aminoglucósidos, cloranfenicol y eritromicina: efecto antagónico de su actividad antibacteriana, evitar usar juntos.

Parasimpaticomiméticos como neostigmina y piridostigmina: Clindamicina antagoniza sus efectos.

Relajantes musculares no despolarizantes: pueden potenciar la acción bloqueante neuromusculares.

Ciclosporina: incrementa el riesgo de toxicidad de ciclosporina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Incremento de niveles séricos de transaminasas y fosfatasa alcalina.

Almacenamiento y estabilidad

Clindamicina clorhidrato tableta y fosfato inyectable debe ser guardada entre 20 - 25°C, evitar temperaturas mayor de 30°C. Concentraciones de 6, 9 y 12 mg/mL en NaCl 0,9% ó dextrosa 5% son estable por lo menos 16 días a 25°C y 32 días a 4°C, Incompatibilidad física: aminofilina, ampicilina, barbitúricos, fenitoína, sulfato magnesio y sales de calcio. Compatible con cefalotina, gentamicina, kanamicina y penicilina G (dependiendo de concentración, diluyente, pH, temperatura).

Información básica para el paciente

Tomar las tabletas con un vaso lleno de agua

o alimentos para evitar la irritación esofágica. Reportar alguna diarrea severa inmediatamente y no tomar antidiarreicos

Advertencia complementaria

El tratamiento de acné con clindamicina produce mejoramiento notable después de 6 semanas. Sin embargo, se requiere de 8 a 12 semanas de tratamiento antes de evidenciarse el máximo beneficio. En infusión IV, diluir cada 300 mg en 50 mL de dextrosa al 5%, solución salina o lactato ringer y administrar a una velocidad no mayor de 30 mg/min.

ERITROMICINA
(COMO ESTEARATO O
ETILSUCCINATO)

R: B

Liq. oral 200 - 250 mg/5 mL

Liq. oral 125 mg/5 mL

Tableta 500 mg

Indicaciones

(1) Acné vulgar. (2) Profilaxis de fiebre reumática en pacientes alérgicos a las penicilinas. (3) Profilaxis de la endocarditis bacteriana. (4) Infección bacteriana del ojo. (5) Infección bacteriana respiratoria baja causada por *S. pyogenes pneumoniae*. (6) Infección bacteriana del tracto respiratorio superior, causada por *Pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. (7) Infección por clamidia. (8) Difteria. (9) Eritrasma. (10) Enfermedad inflamatoria gonocócica. (11) Profilaxis de la conjuntivitis gonocócica neonatal. (12) Infección intestinal por la *Entamoeba histolytica*. (13) Infección del tracto respiratorio por *Mycobacterium pneumoniae*. (14) Infección de piel y/o tejidos subcutáneo. (15) Enfermedad del legionario. (16) Listeriosis. (17) Conjuntivitis neonatal por clamidia. (18) Profilaxis de la conjuntivitis neonatal por clamidia. (19) Neumonía neonatal por clamidia. (20) Uretritis no gonocócica. (21) La toserina. (22) Sífilis.

Espectro

Son sensibles: gram (+): *Strep. pyogenes* (*Strep. beta-hemoliticus* grupo A), *Strep.*

pneumoniae y *L.monocytogenes*. Gram (-): *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *Legionella* sp. *Chlamydia trachomatis*. *Micoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Campilobacter jejuni*, *H.ducreyi*, *Bordetella pertussis* y *Borrelia* sp. Anaerobios: Actinomyces.

Pueden ser sensibles: *Staph.aureus*, *N. gonorrhoeae*, *H. Influenzae*, *Rickettsia* sp. *Peptostreptococcus*.

No sensibles: *Enterococcus* sp. *Staph. aureus* metilicilino resistentes, *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *Proteus vulgaris* y *Bacteroides fragilis*. *Virus* y *fungi*.

Dosis

Adultos: Acné vulgar: (gel) se aplican por vía tópica en la zona afectada una o 2 v/d, o (solución, ungüento y pastillas) 2 v/d después de que la piel esté completamente limpia y secado.

Profilaxis de la Fiebre reumática en pacientes alérgicos a las penicilinas: 250 mg c/12 h VO. Infección bacteriana del ojo: 1 cm de cinta pomada oftálmica aplicada hasta 6 v/d (dependiendo de la severidad de la infección).

Infección bacteriana de la vía respiratoria baja (leve a moderada), causada por *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* 250 mg VO c/6 h ó 500 mg VO c/12 h; máx 4 g/d ó 250 mg por VOI c/6 h. Infección bacteriana del tracto respiratorio superior (leve a moderada), causada por *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*: 250 mg VO c/6 h ó 500 mg VO c/12 h; Max 4 g/d. Infección por clamidia: 500 mg VO 4 v/d durante al menos 7 d.

Difteria: 250 mg VO c/6 h ó 500 mg VO c/12 h. Eritrasma: 250 mg VO c/6 h ó 500 mg VO c/12 h; máximo 4 g/d.

Enfermedad inflamatoria gonocócica: 500 mg de eritromicina lactobionato IV c/6 h durante 3 días, seguido de la eritromicina oral, 250 mg c/6 h.

Infección por *Entamoeba histolytica* - enfermedades infecciosas intestinales: 250 mg VO c/6 h ó 500 mg VO c/12 h.

Infección por *Mycoplasma pneumoniae* - infección del tracto respiratorio: 250 mg VO c/6 h o 500 mg VO c/12 h; máximo 4 g/d.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo (de leve a moderada) - infección de tejidos blandos: 250 mg VO c/6 h ó 500 mg VO c/12 h; máximo 4 g/d.

Enfermedad de los legionarios: 1 a 4 g VO en dosis divididas.

Listeriosis: 250 mg VO c/6 h ó 500 mg VO c/12 h.

Tos ferina: de 40 a 50 mg/kg/d VO en 4 dosis divididas durante 14 d.

Sífilis: 30 a 40 g VO en dosis divididas en 10 a 15 d.

Niños: Dosis usual: 7,5 a 12,5 mg/kg c/6 h ó 15 a 25 mg/kg c/12 h. Infecciones severas: 15 a 25 mg/kg c/6 h.

Profilaxis de la fiebre reumática en pacientes alérgicos a la penicilina: 250 mg VO 2 v/d

Infección bacteriana del ojo: 1 cm de cinta pomada oftálmica aplicada hasta 6 v/d (dependiendo de la severidad de la infección).

Infección bacteriana de la vía respiratoria baja (leve a moderada), causada por *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*: 30 a 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h a 8; máximo 4 g/d como base, dependiendo del tipo y severidad de infección.

Infección bacteriana del tracto respiratorio superior (leve a moderada), causada por *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o: 30 - 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h a 8; máximo 4 g/d como base, según del tipo y gravedad de la infección.

Infección por clamidia: (menos de 45 kg) 50 mg/kg/d VO dividido en 4 dosis/d durante 14 días.

Difteria, complemento de la antitoxina: 30 a 50 mg/kg/d VO en dosis iguales, la dosis puede duplicarse para infecciones más graves, pero no debe exceder de 4 g/d, dependiendo del tipo y gravedad de la infección.

Eritrasma: 30 a 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h a 8; máximo 4 g/d como base, dependiendo del tipo y gravedad de la infección.

Profilaxis de la conjuntivitis gonocócica neonatal: 1 cm de cinta de pomada oftálmica

aplicada a cada saco conjuntival inferior, durante la escasez de medicamentos, de 1 a 2 gotas de azitromicina 1% solución oftálmica coloca en el saco conjuntival de cada ojo se recomienda.

Infección por *Entamoeba histolytica* - enfermedades infecciosas intestinales: 30 a 50 mg/kg/d VO en dosis divididas en 10 a 14 d.

Infección por *Mycoplasma pneumoniae* - infección del tracto respiratorio: 30 a 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h a 8; máximo 4 g/d como base, dependiendo del tipo y gravedad de la infección.

Infección de la piel y / o tejido subcutáneo (de leve a moderada) - infección de tejidos blandos: 30 - 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h a 8; máximo 4 g/d como base, dependiendo del tipo y gravedad de la infección.

Enfermedad de los legionarios: 1 a 4 g VO en dosis divididas.

Listeriosis: 30 a 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h a 8; máximo 4 g/d como base, dependiendo del tipo y gravedad de la infección.

Conjuntivitis neonatal por clamidias: 50 mg/kg/d VO en 4 dosis divididas durante 14 d.

Profilaxis de la conjuntivitis neonatal por clamidias: 1 cm de cinta de pomada oftálmica aplicada a cada saco conjuntival inferior. Durante la escasez de medicamentos, de 1 a 2 gotas de azitromicina 1% solución oftálmica coloca en el saco conjuntival de cada ojo.

Neumonía neonatal por clamidia: 50 mg/kg/d VO dividido en 4 dosis/d durante 14 d.

Tos ferina: de 40 a 50 mg/kg/d VO en 4 dosis divididas durante 14 d.

Sífilis: 30 a 40 g VO en dosis divididas en 10 a 15 d.

Farmacocinética

Biodisponibilidad entre 30 a 65%, dependiendo de la sal. Se distribuye en muchos tejidos y fluidos, incluyendo exudados de oído medio, fluido prostático y semen. Concentraciones elevadas se encuentran en hígado, bilis y bazo. Bajas concentraciones en LCR, pero su penetración se incrementa en inflamación meningea. Se une del 70 al 90% a proteínas plas-

mática. Metabolismo hepático mayor al 90%. Su $t_{1/2}$ es de 1,4 a 2 h en función renal normal. Principalmente excretada en bilis.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria, pero la concentración plasmática fetal es baja (5 a 10% de la concentración plasmática materna); la forma estolato no es recomendada en gestantes, debido a su probable relación con hepatotoxicidad subclínica y reversible en aproximadamente 10% de gestantes; no se han reportado problemas con otras eritromicinas. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna; sin embargo los estudios realizados no han documentado problemas. (3) **Pediatría:** estudios realizados no han demostrado problemas. (4) **Geriatría:** estudios realizados no han demostrado problemas, sin embargo, pueden tener un riesgo incrementado de hipoacusia (usualmente reversible), en caso de insuficiencia renal o hepática y en altas dosis. (5) **Insuficiencia renal:** con depuración de creatinina menor de 10 mL/min administrar 75 a 50% de la dosis usual, sin exceder de 2 g/d. (6) **Insuficiencia hepática:** más del 90% es metabolizado en hígado a metabolitos inactivos; puede acumularse en pacientes con insuficiencia hepática severa y ser necesario disminuir la dosis; en raras ocasiones, pero especialmente la forma estolato, puede ser hepatotóxico. (7) **Historia de arritmia cardíaca o QT prolongado:** riesgo de arritmia con dosis altas de eritromicina. (8) **Hipoacusia:** riesgo de incrementarla especialmente en casos de insuficiencia renal, hepática, edad avanzada, dosis altas de eritromicina (mayor o igual a 4 g/d). (9) **Porfiria:** considerado inseguro.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a eritromicina. Pacientes con disfunción hepática o enfermedad hepática preexistente (eritromicina estolato). Uso concomitante de astemizol, dihidroergotamina, pimozida, terfenadina, cisaprida (cardiotoxicidad): arritmias que pueden ser fatales.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida del apetito; urticaria, erupciones cutáneas; fiebre; disminución de la función hepática.

Poco frecuentes: hepatotoxicidad tipo colestásica (mayor riesgo como estolato, ictericia puede no estar presente), hipersensibilidad (cutánea), candidiasis oral y vaginal.

Raras: cardiotoxicidad (especialmente QT prolongado), arritmias tipo "torsades de pointes"; hipoacusia bilateral (ototoxicidad) usualmente reversible, pancreatitis, tinnitus, hipotensión.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Disminuir la absorción, evacuación de la droga no absorbida en el estómago, Administrar adrenalina, corticoides y antihistamínicos en reacción alérgica.

Interacciones

Medicamentos

Eritromicina: como inhibidor enzimático, incrementa la concentración en el organismo de los siguientes medicamentos:

Antiarrítmicos: disopiramida, amiodarona.

anticoagulantes: warfarina.

anticonvulsivantes: carbamazepina, ácido valproico.

Antieméticos: cisaprida.

Antihistamínicos: astemizol, terfenadina.

Antijaquecosos: ergotamina

Antipsicóticos: pimozida, clozapina

Benzodiazepinas: midazolam, triazolam.

Glicósidos cardíacos: digoxina.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa: lovastatina; atorvastatina (rabdomiólisis).

Inhibidores de la prolactina: bromocriptina.
Inmunosupresores: ciclosporina (nefrotoxicidad).

Xantinas: aminofilina, teofilina, cafeína.

Bloqueadores H₂ (cimetidina): incrementa las concentraciones de eritromicina.

Inhibidores de proteasa (amprenavir, ritonavir, nelfinavir): pueden incrementar los niveles séricos de eritromicina.

Antimicrobianos (cloranfenicol, clindamicina lincomicina): posible efecto antimicrobiano antagónico. Evitar usar juntos.

Midazolam y triazolam: aumento de efectos sedativos de midazolam oral. Aparentemente disminuye la depuración de triazolam.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, catecolaminas urinarias.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar las tabletas de eritromicina estearato por debajo de 30°C. Conservar en recipientes resistentes a la luz. La reconstitución de la suspensión oral de eritromicina etilsuccinato debe ser guardada entre 2 - 8°C hasta su dispensación para preservar el sabor, una vez dispensada, la suspensión es estable por 14 días a temperatura ambiente.

Información básica para el paciente

Tomarlo de preferencia sin alimentos (base y estearato son mejores absorbidos), excepto si presenta molestias gástricas (etilsuccinato es mejor absorbido). Tomar con un vaso lleno de agua 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos. Informar a su médico si ocurre diarrea persistente.

Advertencia complementaria

Tratamientos prolongados puede llevar al paciente a sufrir de candidiasis oral.

6.2.2.2 Aminoglucósidos

AMIKACINA (COMO R: D
SULFATO)

Inyectable 50 mg/mL / 2 mL, 250 mg/mL / 2 mL

Indicaciones

(1) Infección bacteriana severa. (2) Meningitis bacteriana. (3) Infecciones por quemaduras. (4) Infección del tracto respiratorio, fibrosis quística. (5) Infección de vías urinarias.

Espectro

Son sensibles: bacterias gram positivas: *Staphylococcus aureus meticillin resistente*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes* (usar en combinación con: penicilina, ampicilina, vancomicina). Bacterias gram negativas: *Acinetobacter*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Shigella sp*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *Y. enterocolitica*. *Mycobacterium avium*.

Pueden ser sensibles: *Staphylococcus epidermidis*, *V. vulnificus*.

Dosis

Adultos: En general se recomienda calcular la dosis en relación al peso ideal estimado.

Infección bacteriana severa: 15 mg/kg/d VI ó IM dividida c/8 a 12 h, dependiendo del tipo y gravedad de la infección. La dosis total diaria no debe exceder a 15 mg/kg/d. En pacientes con sobrepeso la dosis total diaria no debe exceder a 1,5 g/d.

Meningitis bacteriana: 15 mg/kg/d IV dividido c/8 h, no debe utilizarse como único agente en el tratamiento de meningitis bacteriana. Puede considerarse la administración intraventricular en pacientes que no responden a la administración parenteral en dosis de 5 a 50 mg/d, con una dosis usual de 30 mg/d.

Infecciones de vías urinarias: 250 mg IM ó IV 2 v/d. *Mycobacterium tuberculosis*: IM 15 mg/kg/d 5 v/sem como un fármaco adjunto al tratamiento de la tuberculosis. Reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, según la depuración de creatinina: ≥ 60 mL/min: c/8 h, 40 - 60 mL/min: c/12 h; 20 - 40 mL/min: c/24 h; < 20 mL/min: monitorizar los niveles de aminoglucósidos. Los pacientes con fibrosis quística excretan amikacina más rápido y podrían requerir mayores dosis para alcanzar el pico de concentración ideal.

Niños: Infección bacteriana severa (neonatos) dosis de carga: 10 mg/kg VI/IM seguido de 7,5 mg/kg c/12 h IV. La dosis total diaria no debe exceder a 15 mg/kg. En lactantes y niños la dosis recomendada es 15 mg/kg/d VI/IM divi-

dida cada 8 a 12 horas. La dosis total diaria no debe exceder a 15 mg/kg/d.

Meningitis bacteriana en edad de 0 a 7 días: 15 - 20 mg/kg/d IV dividido en 12 h; niños de 8 - 28 días: 30 mg/kg/d IV dividida cada 8 h; mayores de 28 días: 20 a 30 mg/kg/d IV dividido c/8 h. No debe usarse como agente único en el tratamiento de meningitis bacteriana.

Farmacocinética

Se administra por vía parenteral. Se distribuye ampliamente, aunque penetra mínimamente al líquido cefalorraquídeo e intraocular. Atraviesa la placenta y en oportunidades se concentra en cantidades significativas en el cordón umbilical y líquido amniótico. Se une pobremente a proteínas plasmáticas. No se metaboliza. Se excreta principalmente por orina, pequeñas cantidades pueden ser excretadas por bilis y leche materna. Su $t_{1/2}$ es 2 a 3 horas; pero en pacientes con daño renal severo puede incrementarse a 30 y hasta 86 horas.

Precauciones

Considerar siempre la relación beneficio/riesgo para su uso, debido a su estrecho rango terapéutico. Ya que la mayoría de reacciones adversas son dosis dependiente, es fundamental individualizar el cálculo de la dosis administrada y la duración del tratamiento (en lo posible no exceder de 7 días). Realizar un seguimiento clínico cercano evaluando la función renal y cócleo vestibular, especialmente en los casos de alto riesgo.

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, con riesgo de ser nefrotóxico en el feto humano y causar sordera congénita bilateral e irreversible. Se debe evitar su uso, considerar riesgo/beneficio. (2) **Lactancia:** es excretado por leche materna en pequeña, pero variable cantidad; sin embargo, es pobremente absorbida VO, usar con precaución. (3) **Pediatría:** los neonatos presentan eliminación renal prolongada y riesgo de toxicidad. (4) **Geriatría:** los gerontes tienen mayor riesgo de oto/nefrotoxicidad, controlar la función renal y reajustar dosis. (5) **Insuficiencia renal:** mayor riesgo

de oto/nefrotoxicidad, requiere reajustar dosis y de preferencia medir concentraciones plasmáticas. (6) **Insuficiencia hepática:** riesgo para nefrotoxicidad y posiblemente para ototoxicidad, usar con cautela; si hay ascitis, la dosis se calcula en base al peso real. (7) **Fibrosis quística, quemaduras:** pueden requerir dosis mayores e intervalos de administración acortados, de preferencia medir concentraciones plasmáticas. (8) **Deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca:** mayor riesgo de nefrotoxicidad. (9) **Obesidad:** estimar dosis basada en el peso ideal más factor de corrección, de preferencia medir concentraciones plasmáticas. (10) **Miastenia grave, botulismo:** puede exacerbar síntomas, evitar su uso. (11) **Alteraciones del VII nervio craneal:** evitar su uso.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a aminoglucósidos o algún otro componente en su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: nefrotoxicidad (poliuria, oliguria); neurotoxicidad (parestias, convulsiones); ototoxicidad (puede ser irreversible); auditiva (hipoacusia inicialmente a tonos de alta frecuencia, tinnitus), vestibular (vértigos, náusea, vómito, ataxia, inestabilidad en la marcha).

Poco frecuentes: hipersensibilidad (mayormente cutánea, muy raramente anafiláctica), algunas atribuibles a la presencia de bisulfito de sodio en las formulaciones parenterales, teniendo más riesgo las personas con asma bronquial.

Raras: bloqueo neuromuscular (depresión respiratoria, debilidad muscular).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Hemodiálisis para removerlo del organismo en caso de insuficiencia renal (la diálisis peritoneal lo elimina en menor extensión). Para el bloqueo neuromuscular: respiración artificial, sales de calcio, agentes anticolinesterasa (neostigmina).

Interacciones**Medicamentos**

Uso concurrente con otros aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina), furosemida, vancomicina: aumenta el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Amfotericina B, cefalosporinas, ciclosporina, cisplatino, metoxifluorano: aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

Succinilcolina, tubocurare o decametonio, anestésicos inhalantes halogenados, analgésicos opiáceos: se acentúa su actividad bloqueante neuromuscular. Observándose el mismo efecto cuando hay transfusiones sanguíneas masivas.

Antibióticos β -lactámicos (contra *P. aeruginosa* y otros gram negativos), penicilina y ampicilina (contra *Enterococcus sp.*): efectos sinérgicos.

Antibióticos β -lactámicos en insuficiencia renal: inactivación significativa in vitro e in vivo.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubina. Disminución de calcio, magnesio, potasio y sodio sérico.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Proteger de la congelación. Infusión IV retiene su potencia por 24 h a T° ambiente, en concentraciones de 0,25 y 5 mg/mL en inyección de dextrosa, dextrosa y cloruro de sodio, cloruro de sodio al 0,9%, Lactato Ringer.

Información básica para el paciente

Reportar las reacciones adversas: problemas auditivos, renales. Se recomienda no mezclar con otros medicamentos por su gran potencial de incompatibilidad. Si es necesario usar junto con β -lactámicos, administrar en zonas diferentes.

Advertencia complementaria

El riesgo de toxicidad parece ser menor con el "esquema de administración de intervalo

ampliado" (dosis única diaria); sin embargo, no está claro aún si es tan efectivo como el esquema convencional en todos los casos (niños, endocarditis, insuficiencia renal, inmunocomprometidos, entre otros).

Se recomienda monitorizar la función auditiva y renal, BUN, creatinina sérica, tiempo de C_{máx}, signos vitales, temperatura, peso.

GENTAMICINA (COMO R: C SULFATO)

Inyectable 10 mg/mL / 2 mL, 40 mg/mL / 2 mL

Indicaciones

(1) Infecciones bacteriana por *Klebsiella pneumoniae*. (2) Infecciones bacteriana por pseudomonas. (3) Meningitis bacteriana. (4) Sepsis bacteriana del recién nacido. (5) Septicemia bacteriana. (6) Infección por *Citrobacter*. (7) Infección de los ojos. (8) Infección por enterobacterias. (9) Infección por *Escherichia coli*. (10) Infección del hueso. (11) Infección de la piel y/o tejido subcutáneo. (12) Endocarditis infecciosa. (13) Diálisis peritoneal asociada a la peritonitis debido a pseudomonas y otros microorganismos gramnegativo. (14) Peritonitis y otras infecciones del aparato digestivo. (15) Infección por *Proteus*. (16) Infección del tracto respiratorio. (17) Infección por *Serratia marcescens*. (18) Enfermedades infecciosas por estafilococo. (19) Enfermedad infecciosa del tracto urinario.

Espectro

Son sensibles: bacterias gram positivas: *Staphylococcus aureus* meticillin sensible. *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Leuisteria monocytogenes* (se usa en combinación con penicilinas, ampicilina, vancomicina). Bacterias gram negativas: *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Enterococcus sp*, *Shigella sp*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *Y. enterocolitica*, *F. tularensis*, *Brucilla sp*.

Pueden ser sensibles: *Staphylococcus epidermidis*, *V. vulnificus*.

Dosis

Adultos: Infección bacteriana por *Klebsiella pneumoniae*: (dosificación tradicional) 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en 3 ó 4 dosis iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Meningitis bacteriana: 5 mg/kg/d IV dividido c/8 hora, no debe utilizarse en monoterapia para el tratamiento de la meningitis bacteriana (la dosis de referencia).

Meningitis bacteriana: de 4 a 8 mg/d Intraventricularmente; administración intraventricular puede ser considerado en pacientes que no responden a la administración parenteral.

Septicemia bacteriana: (dosificación tradicional) 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Infección por *Citrobacter*: (dosificación tradicional) 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Infección de los ojos: ungüento oftálmico 0,3%, aplique una pequeña cantidad (de media pulgada de cinta) 2 a 3 v/d.

Infección de los ojos: la solución oftálmica de 0,3%, inculcar 1 a 2 gotas en el ojo afectado c/4 h, hasta 2 gotas c/h para las infecciones graves.

Infección por enterobacterias: (dosificación tradicional) de 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Infección por *Escherichia coli*: (dosificación tradicional) 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Infección del hueso: (dosificación tradicional) de 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 par-

tes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Infección de piel y / o tejido subcutáneo: (tradicional administración IV) 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis según la las concentraciones séricas.

Endocarditis infecciosa: (estreptococo) 3 mg/kg IV / IM en 1 dosis (preferiblemente) ó en 3 dosis iguales, en combinación con la terapia antimicrobiana apropiada; ajustar la dosis sobre la base de las concentraciones séricas (dosis de referencia).

Endocarditis infecciosa: (dosificación tradicional) 3 mg/kg/d IV / IM en dosis iguales c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d IV / IM en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis sobre la base de las concentraciones séricas (fabricante de dosificación).

Peritonitis asociada a la diálisis peritoneal, debido a *Pseudomonas* y otros microorganismos gram-negativos: los pacientes con anuria, 0,6 mg/kg en un intercambio por día (intraperitoneal), los pacientes anuricos (volumen de orina residual de más de 100 mL/d), aumentar la dosis en un 25%.

Peritonitis y otras infecciones del aparato digestivo: (dosificación tradicional) 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Infección por *Proteus*: (dosificación tradicional) 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Infecciones del tracto respiratorio: (dosificación tradicional) 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Infección por *Serratia marcescens*: (dosificación tradicional) de 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Enfermedad infecciosa por *Estafilocóccico*: (dosificación tradicional) 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas. Enfermedades infecciosas del tracto urinario: (dosificación tradicional) 3 mg/kg/d en dosis igualmente divididas c/8 h ó hasta 5 mg/kg/d en dosis de 3 ó 4 partes iguales, ajustar la dosis en función de las concentraciones séricas.

Niños: Meningitis bacteriana (recién nacido hasta 7 días): 5 mg/kg/d VI dividido c/12 h, (a partir de 8 días): 7,5 mg/kg/d VI dividido c/8 h, no debe usarse como agente único en el tratamiento. En pacientes que no responden a la administración parenteral puede considerarse la administración intraventricular 1 a 2 mg diario. Sepsis bacteriana neonatal: 2,5 mg/kg VI c/24 - 36 h para menores de 28 semanas de edad gestacional; 2,5 mg/kg VI cada 18 h de 28 - 32 semanas de edad gestacional; 2,5 mg/kg VI c/12 h para 33 - 42 semanas de edad gestacional; y 2,5 mg/kg VI cada 8 h para neonatos a término, mayores de 1 semana, infantes y niños menores de 5 años de edad. Neonatos: 1 mg/d vía intratecal, infantes mayores de 3 meses, 1 - 2 mg/d vía intratecal. Niños menores de 5 años: 2,5 mg/kg/dosis IV o IM c/8 h. Fibrosis quística: 2,5 mg/kg/dosis c/6 h. Niños mayores de 5 años: 1,5 - 2,5 mg/kg/dosis c/8 h, profilaxis de endocarditis bacteriana, infecciones del tracto respiratorio bajo y 2 mg/kg con Ampicilina (50 mg/kg) 30 min antes del procedimiento quirúrgico. Algunos pacientes pueden requerir mayor frecuencia de dosis.

Farmacocinética

Rápida absorción por vía IM. Se distribuye ampliamente, atraviesa la placenta, su penetración intraocular y en LCR es baja. La administración intraventricular produce elevadas concentraciones a nivel del SNC. Su unión a proteínas es mínima. No es metabolizado. Se excreta principalmente en orina por filtración glomerular. Su $t_{1/2}$ en adultos es de 2 a 3 horas, en pacientes con daño renal severo su vida media puede extenderse de 24 a 60 horas.

Precauciones

Considerar siempre la relación beneficio/riesgo para su uso. Debido a su estrecho rango terapéutico, dado que la mayoría de reacciones adversas son dosis dependientes, es fundamental individualizar el cálculo de la dosis y la duración del tratamiento (en lo posible no exceder de 7 días). Realizar un seguimiento clínico cercano evaluando la función renal y cócleo vestibular, especialmente en los casos de alto riesgo.

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria, con riesgo de ser nefrotóxico en el feto humano y causar sordera congénita bilateral e irreversible; se debe evitar su uso. Riesgo/beneficio. (2) **Lactancia:** es excretado por la leche materna en pequeña pero variable cantidad; sin embargo, es pobremente absorbida VO, no reportándose problemas. (3) **Pediatría:** los neonatos tienen eliminación renal prolongada y riesgo de toxicidad. (4) **Geriatría:** los gerontes tienen mayor riesgo de oto/nefrototoxicidad, controlar la función renal y reajustar dosis. (5) **Insuficiencia renal:** mayor riesgo de oto/nefrototoxicidad, requiere reajustar dosis y de preferencia medir concentraciones plasmáticas. (6) **Insuficiencia hepática:** riesgo para nefrototoxicidad y posiblemente para ototoxicidad. (7) **Fibrosis quística, quemaduras:** pueden requerir dosis mayores e intervalos de administración acortados, de preferencia medir concentraciones plasmáticas. (8) **Deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca:** mayor riesgo de nefrototoxicidad. (9) **Obesidad:** estimar dosis basada en el peso ideal más factor de corrección, de preferencia medir concentraciones plasmáticas. (10) **Miastenia grave, botulismo:** puede exacerbar síntomas, evitar su uso. (11) **Alteraciones del VII nervio craneal:** evitar su uso.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a aminoglucósidos (reacción cruzada) o algún otro componente en su formulación, también esta contraindicado en tratamientos de uso sistémico en neonatos, infantes, ancianos o en pacientes con desordenes renal o neuromuscular.

Reacciones adversas

Frecuentes: nefrotoxicidad (poliuria, oliguria); neurotoxicidad (parestesias, convulsiones); ototoxicidad (puede ser irreversible): auditiva (hipoacusia inicialmente a tonos de alta frecuencia, tinnitus), vestibular (vértigos, náusea, vómito, ataxia, inestabilidad en la marcha).

Poco frecuentes: hipersensibilidad (mayormente cutánea, muy raramente anafiláctica), algunas atribuibles a la presencia de bisulfito de sodio en las formulaciones parenterales, teniendo más riesgo las personas con asma bronquial.

Raras: bloqueo neuromuscular (depresión respiratoria, debilidad muscular).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Hemodiálisis para removerlo del organismo en caso de insuficiencia renal (la diálisis peritoneal lo elimina en menor extensión). Para el bloqueo neuromuscular: respiración artificial, sales de calcio, agentes anticolinesterasa (neostigmina).

Interacciones**Medicamentos**

Uso concurrente con otros aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina), furosemida, vancomicina: aumenta el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Amfotericina B, cefalosporinas, ciclosporina, cisplatino, metoxiflurano: aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

Suxametonio, tubocurare o decametonio, anestésicos inhalantes halogenados, analgésicos opiáceos: se acentúa su actividad bloqueante neuromuscular. Observándose el mismo efecto cuando hay transfusiones sanguíneas masivas.

Antibióticos β -lactámicos (contra *P. aeruginosa* y otros gram negativos), penicilina y ampicilina (contra *Enterococcus sp.*): efectos sinérgicos.

Antibióticos β -lactámicos en insuficiencia renal: inactivación significativa in vitro e in vivo.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar niveles serológicos de transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubina, nitrógeno ureico y creatinina sérica. Disminución sérica de calcio, magnesio, potasio y sodio.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener a temperaturas inferiores a 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. No se recomienda almacenamiento prolongado a temperaturas de 4 a 25°C por disminuir la potencia del sulfato de gentamicina.

Información básica para el paciente

Reportar las reacciones adversas: problemas auditivos, renales. Se recomienda no mezclar con otros medicamentos por su gran potencial de incompatibilidad. Si es necesario usar junto con β -lactámicos, administrar en zonas diferentes.

Advertencia complementaria

El riesgo de toxicidad parece ser menor con el "esquema de administración de intervalo ampliado" (dosis única diaria); sin embargo, no está claro aún si es tan efectivo como el esquema convencional en todos los casos (niños, endocarditis, insuficiencia renal, inmunocomprometidos, entre otros).

Se recomienda monitorizar la función auditiva y renal, BUN, creatinina sérica. Monitorizar en tratamiento mayor de 2 semanas).

6.2.2.3 Sulfonamidas con diaminopirimidinas

SULFAMETOXAZOL + R: C
TRIMETOPRIMA

Liq. oral 200/40 mg / 5 mL

Tableta 400/80 mg y 800/160 mg

Inyectable 80 mg + 16 mg/mL

Indicaciones

(1) Exacerbación infecciosa aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (2) Otitis media aguda. (3) Neumonía por Pneu-

mocystis en infección por VIH. (4) Profilaxis de Neumonía por *Pneumocystis carinii* en infección por VIH. (5) Neumonía por *Pneumocystis*. (6) Profilaxis de Neumonía por *Pneumocystis*. (7) Shigelosis. (8) Diarrea del viajero. (9) Infección de las vías urinarias.

Espectro

Son sensibles, gram (+): *Strep. pneumoniae*, *Staph. aureus* metilino sensible. gram (-): *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *Aeromonas*, *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Y. enterocolitica*, *Bruceella* sp, *Legionella* sp.

Pueden ser sensibles: *Staph. epidermidis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenza*, *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *Serratia marcescens*, *H. ducreyi*. No sensibles: *Enterococcus faecium*, *Staph. aureus* metilino resistente, *C. jeikeium*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter* sp, *Ps. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*.

Dosis

Adultos: Dosis usual: 800/160 mg VO c/12 h por 5 a 14 d.

Exacerbación infecciosa aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 1 tableta de doble potencia o 2 tabletas de concentración simple o 20 mL de suspensión VO c/12 h durante 14 d.

Neumonía por *Pneumocystis carinii* moderada a grave en infección por VIH, de 75 a 100 mg/kg/d y sulfametoxazol 15 a 20 mg/kg/d trimetoprim IV divididas cada 6 - 8 h durante 21 d, puede cambiar a vía oral después de la mejoría clínica (directriz dosificación).

Profilaxis neumonía por *Pneumocystis*: La profilaxis primaria y secundaria, 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima vía oral 1 v/d o 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima vía oral 1 v/d; régimen alternativo, 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima oral 3 v/sem.

Neumonía por *Pneumocystis carinii*: 75 a 100 mg/kg/d y sulfametoxazol 15 a 20 mg/kg/d VO en dosis de trimetoprima empate c/6 h durante 14 a 21 d ó 15 a 20 mg/kg/d trimetoprim componente IV dividido en 3 o 4 dosis iguales c/6 h a 8 hasta 14 d.

Shigelosis: 1 tableta de doble potencia o 2 tabletas de concentración simple o 20 mL de suspensión VO c/12 h durante 5 d.

Diarrea del viajero: 1 tableta de doble potencia o 2 tabletas de una sola fuerza o 20 ml de suspensión VO c/12 h durante 5 d.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: 1 tableta de doble potencia o 2 comprimidos una sola fuerza o 20 mL de suspensión VO c/12 h durante 10 a 14 d.

Niños: Mayores de 2 meses hasta 40 kg de peso: dosis usual 40 a 60 mg/kg/d de sulfametoxazol y 8 a 12 mg/kg/d de trimetoprim, c/12 h.

Otitis media aguda: de 6 a 10 mg/kg de componente trimetoprima/d VO dividida c/12 h durante 5 a 7 d (6 años y mayores) ó 10 d (la enfermedad de menos de 6 años de edad o grave) (dosis de referencia).

Otitis media aguda: (2 meses de edad y mayores) de 8 mg/kg de componente trimetoprima / día VO dividida c/12 h durante 10 d (dosis fabricante).

Neumonía por *Pneumocystis*: 75 a 100 mg/kg/d de sulfametoxazol y 15 a 20 mg/kg/d de trimetoprim dividido c/6 h por 21 d.

Otitis media: niños mayores de 2 meses: 40 mg/kg/d de sulfametoxazol y 8 mg/kg/d de trimetoprim VO dividido c/12 h por 10 d.

Shigelosis: niños mayores de 2 meses de edad: 40 mg/kg/d de sulfametoxazol y 8 mg/kg/d de trimetoprim VO dividido en dosis c/12 h por 10 d. Infección de las vías urinarias: Niños mayores de 2 meses de edad: 8 mg/kg de trimetoprim y 40 mg/kg de sulfametoxazol VO dividido c/12 h durante 10 d.

Farmacocinética

Buena absorción en el TGI. Se distribuyen ampliamente en los tejidos y fluidos corporales incluyendo los del oído medio, prostático, humor acuoso, bilis y LCR. La unión a proteínas plasmáticas es del 44% para trimetoprim y 70% para sulfametoxazol. Se metaboliza a nivel hepático. T_{1/2} de 10 a 13 horas para sulfametoxazol y 8 a 11 horas para trimetoprim, ambos se prolongan en pacientes con daño

renal. Se excretan en forma de metabolitos y en forma inalterada principalmente por la orina.

Precauciones

(1) Embarazo: usar solamente si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto, por interferencia en el metabolismo del ácido fólico, riesgo de kernicterus al final del embarazo. **(2) Lactancia:** no recomendado. **(3) Pediatría:** no está recomendado en infantes menores de 2 meses. **(4) Geriatría:** la función renal disminuida puede prolongar la vida media. Se incrementa el riesgo a reacciones adversas (cutáneas, mielotoxicidad, trombocitopenia). **(5) Insuficiencia renal:** mayor riesgo de toxicidad, puede causar necrosis tubular o nefritis intersticial. No recomendable en insuficiencia severa, asegurar adecuada hidratación. **(6) Insuficiencia hepática:** puede causar necrosis hepática fulminante, evitar uso concomitante con fármacos hepatotóxicos. **(7) Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:** puede ocurrir hemólisis. **(8) Enfermedades sanguíneas:** exacerbación. **(9) SIDA e inmunocomprometidos:** alta frecuencia de reacciones adversas (eritema, fiebre, leucopenia, incremento de transaminasas, hipercalemia, hiponatremia). **(10) Hipersensibilidad cruzada:** con furosemida, tiazidas, sulfonilureas o inhibidores de la anhidrasa carbónica. **(11) Estados que predisponen a déficit de folato:** alcoholismo, terapia anticonvulsivante, síndrome de malabsorción, malnutrición, gerontes. Posibilidad de desarrollar anemia megaloblástica.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash, fiebre, náuseas y vómitos.
Poco frecuentes: hemólisis en deficiencia de G6PDH, anemia megaloblástica aguda, granulocitopenia, trombocitopenia, colitis pseudomembranosa, hipercalemia, kernicterus en el recién nacido.
Raras: agranulocitosis, anemia aplásica, hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad, meningitis aséptica, confusión, deterioro de la función renal, cristaluria,

depresión, pancreatitis, metahemoglobinemia, neurotoxicidad en pacientes con SIDA, ataxia.

Contraindicaciones

Historia de trombocitopenia inmunitaria inducida por las sulfamidas o trimetoprima. Hipersensibilidad a las sulfonamidas o trimetoprim. Niños menores de 2 meses de edad. Disfunción hepática. Anemia megaloblástica debido a deficiencia de folato. Madres en periodo de lactación. Pacientes embarazadas. Insuficiencia renal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas incluyen náuseas vómitos, disturbios gastrointestinales. Tratamiento sintomático y de soporte. La hemodiálisis puede remover solo cantidad moderada del fármaco, la diálisis peritoneal no es efectiva en la eliminación.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes orales: SMX/TMP puede inhibir el metabolismo hepático incrementando el efecto anticoagulante.

PABA: antagoniza el efecto de las sulfonamidas.

Sulfonilurias orales: se incrementa el efecto hipoglucemiante.

Fenitoína: SMX/TMP puede inhibir el metabolismo de la fenitoína.

Antidepresivos tricíclicos: puede disminuir el efecto antidepressivo.

Indometacina: puede incrementarse los niveles plasmáticos de SMX/TMP.

Digoxina: incrementa los niveles de digoxina sérica.

Pirimetamina: puede causar anemia megaloblástica.

Zidovudina: pueden ser incrementados los niveles séricos de zidovudina.

Ciclosporina: disminuye el efecto terapéutico y aumenta la nefrotoxicidad.

Alimentos

Los alimentos disminuyen la absorción del fármaco desde el TGI

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Trimetoprim puede interferir con análisis para la determinación sérica de metotrexato por la unión competitiva. No interfiere con radioinmunoensayos. Puede incrementar los niveles de TGO, TGP, fosfatasa alcalina y creatinina.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a la temperatura de 15 a 30°C en un envase bien cerrado. Los inyectables no deben ser refrigerados, son compatibles física y químicamente con dextrosa al 5%; si la mezcla para IV esta turbia o contienen precipitados, debe ser desechada.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con 240 mL de agua, cuando el estómago está vacío (1 hora antes o 2 horas después de los alimentos). Mantener adecuada hidratación (diuresis mayor de 1 200 mL) para prevenir cristaluria y formación de cálculos. Evitar la excesiva exposición al sol o luz ultravioleta artificial.

Advertencia complementaria

Los inyectables no deben ser usados por vía IM. Ajustar dosis en pacientes con daño renal.

6.2.2.4 Quinolonas**CIPROFLOXACINO R: C**

Inyectable 2 mg/mL / 100 mL (CIPROFLOXACINO como lactato)

Tableta 500 mg (CIPROFLOXACINO como clorhidrato)

Indicaciones

(1) Prostatitis bacteriana crónica. (2) Sinusitis bacteriana aguda. (3) Exacerbación aguda en bronquitis crónica. (4) Terapia empírica de neutropenia febril. (5) Gonorrea. (6) Infecciones óseas y de articulaciones. (7) Infección de piel y tejidos blandos. (8) Enfermedades infecciosas del abdomen (9) Profilaxis posterior a la exposición a ántrax. (10) Infección del tracto respiratorio bajo. (11) Neumonía nosocomial. (12) Enfermedades infecciosas

neumocócicas. (13) Enfermedades infecciosas del tracto urinario.

Espectro

Son sensibles la mayoría de bacterias aerobias gram (-) incluyendo *Enterobacteriaceae* y *Ps. aeruginosa*. La mayoría de bacteria aeróbicas gram (+) incluyendo las productoras de penicilinasas y *Bacillus anthracis*.

Pueden ser sensibles: *Strep. Grupo A, B, C, G, Strep. Pneumoniae, Acinetobacter sp, Clostridium no difficile, Peptostreptococcus sp, Mycoplasma, Mycobacterium, Plasmodium, Chlamydia sp y Rickettsia*.

No sensibles: *Enterococcus faecium, Staph. aureus* metililino resistente, *Actinomyces, Bacteroides fragilis, Clostridium difficile*, hongos y virus.

Dosis

Adultos: Prostatitis bacteriana: VO 500 mg c/12 h durante 28 d, IV 400 mg c/ 12 h durante 28 d.

Sinusitis bacteriana aguda: 400 mg IV c/12 h durante 10 d.

Sinusitis bacteriana aguda: VO 500 mg c/12 h durante 10 d.

Gonorrea: sin complicaciones, 250 mg VO en dosis única; fluoroquinolonas ya no son recomendados por los Centros para el Control y la Prevención de los Estados Unidos para el tratamiento de la gonorrea.

Sinusitis bacteriana aguda: IV 400 mg c/ 12 h durante 10 d, VO 500 mg c/12 h durante 10 d.

Exacerbación aguda en Bronquitis crónica: Leve / moderada, IV 400 mg c/ 12 h durante 7 - 14 d. Leve / moderada, VO 500 mg c/12 h durante 7 - 14 d. Grave / complicada, IV 400 mg c/ 8 h durante 7 - 14 d. Severo / complicadas, VO 750 mg c/12 h durante 7 - 14 d. Terapia empírica de neutropenia febril: IV 400 mg c/8 h durante 7 - 14 d, en combinación con piperacilina 50 mg/kg IV c/4 h (máximo 24 g/d).

Infecciones óseas y de articulaciones: VO 500 mg c/12 h para infecciones de leve a moderado y 750 mg c/12 h para infecciones severas durante 4 a 6 sem. Infecciones de piel y tejidos

blandos: leve / moderada, IV 400 mg c/12 h durante 7 - 14 d. Leve / moderada, VO 500 mg c/12 h durante 7 - 14 d. grave / complicada, IV 400 mg c/ 8h durante 7 - 14 d. Severo / complicadas, VO 750 mg c/12 h durante 7 - 14 d. Infecciones del tracto respiratorio bajo: VO 500 mg c/12 h por 7 - 14 d en infecciones de leve a moderado y de VO 750 mg c/12 h por 7 - 14 d en infecciones severas o complicadas. Neumonía nosocomial: 400 mg c/8 h IV por: 10 - 14 d en infección leve, moderado o severa. Infección intra-abdominal: iniciar con 400 mg c/12 h IV en asociación con metronidazol, luego cambiar a 500 mg c/12 h VO por 7 - 14 d.

Enfermedades infecciosas neumocócicas: IV 400 mg c/8 - 12 h, dependiendo del tipo y gravedad de la infección VO 500 - 750 mg c/12 h, dependiendo del tipo y gravedad de la infección.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: leve / moderada, 200 mg IV c/12 h durante 7 - 14 d.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: sin complicaciones, 250 mg VO c/12 h durante 3 d.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: leve / moderada, 250 mg VO c/12 h durante 7 - 14 d.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: grave / complicada, 400 mg IV c/12 h durante 7 - 14 d.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: severa / 500 complicado, mg VO c/12 h durante 7 - 14 d.

Niños: En niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecido. Excepto para el tratamiento del ántrax y de infecciones complicadas del tracto urinario.

Fibrosis quística: IV 30 mg/kg/d dividido c/8 h, máximo 1,2 g/d. VO 40 mg/kg/d c/12 h. máximo 2 g/d

Profilaxis de Ántrax por inhalación, después de la exposición: 10 mg/kg IV c/12 h durante 60 días; máximo 400 mg/dosis.

Profilaxis de Ántrax por inhalación, después de la exposición: 15 mg/kg VO 2 v/d durante al menos 60 días; máximo 500 mg/dosis.

Enfermedades infecciosas de las vías urinarias: De 1 - 17 años de edad, IV 6 - 10 mg/kg c/8 h durante 10 - 21 d, máximo 400 mg. De 1 - 17 años, VO 10 - 20 mg/kg c/12 h por 10 - 21 d, máximo 750 mg/dosis.

Ajuste de dosis: Clcr > 50 mL/min, no necesita reajuste; Clcr 30 a 50 mL/min, administrar 250 a 500 mg c/12 h VO; Clcr 5 a 29 mL/min, administrar 250 a 500 mg c/18 h VO ó 200 a 400 mg IV c/18 - 24 h.

Farmacocinética

Alrededor del 70% es absorbida después de la administración oral. Alimentos retardan la tasa de absorción, pero no la magnitud. Los niveles pico séricos se alcanzan después de 1 a 2 horas de la dosis oral. Unión a proteínas plasmáticas: 20 a 40%. Los niveles en LCR son alrededor del 10% de los niveles plasmáticos. Es metabolizado parcialmente en hígado, modificando el grupo piperazinilo en 04 metabolitos. El t1/2 es alrededor de 4 horas en adultos con función renal normal. Se excreta principalmente por vía renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza barrera placentaria, no hay estudios adecuados en humanos; por causar artropatía en animales jóvenes no se recomienda su uso. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna, por los potenciales efectos adversos en el lactante se debe evitar la lactancia o la administración del medicamento. (3) **Pediatría:** no esta establecida la seguridad y eficacia en menores de 18 años de edad; usarlo sólo cuando el beneficio justifique el riesgo potencial, en caso de resistencia a otros esquemas de tratamiento. (4) **Geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas, evaluar función renal. (5) **Insuficiencia hepática:** incrementa riesgo de toxicidad. (6) **Historia de convulsiones:** incrementa su riesgo. (7) **Deficiencia de G6PDH:** posibilidad de anemia hemolítica. (8) **Pacientes con desordenes convulsivos, arteriosclerosis cerebral severa:** predisposición a convulsiones.

Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a fluoroquinolonas, con historia de tendinitis o ruptura de tendón con ciprofloxacino u otras quinolonas. Administración concomitante de tizanidina.

Reacciones adversas

Frecuentes: náusea, vómito, dolor abdominal; mareo, dolor de cabeza, somnolencia,

Poco frecuentes: temblores, insomnio; vértigo, confusión, alucinaciones, delirio; rash, urticaria; eosinofilia; neutropenia, incremento de la actividad de las enzimas hepáticas, incremento de la concentración de creatinina en suero, leucopenia; artralgia, fotosensibilidad.

Raras: nistagmus; papiledema; disturbios visuales; necrosis hepática; supresión medular; anafilaxia; enfermedad del suero; ataques; psicosis tóxica, encefalopatía con coma, convulsiones; nefritis intersticial; prolongado tiempo de coagulación; vasculitis; colitisseudomembranosa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Vaciamiento gástrico mediante inducción del vómito o lavado. Proveer medidas de soporte y mantener la hidratación. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis pueden ayudar, particularmente si el paciente tiene la función renal comprometida.

Interacciones**Medicamentos**

Antiácidos que contienen aluminio, calcio y magnesio: pueden interferir con la absorción de ciprofloxacino. Los antiácidos pueden ser administrados 2 horas antes o 6 horas después de administrar ciprofloxacino.

Aminoglucósidos y betalactámicos: ocurren efectos sinérgicos con el uso concurrente.

Probenecid: el uso concurrente interfiere con la secreción renal tubular y resultan niveles altos de ciprofloxacino en sangre. Evitar la asociación.

Sucralfato: reduce la absorción de ciprofloxacino en un 50%. Evitar el uso de juntos.

Teofilina: incrementa el riesgo de toxicidad por teofilina. Puede disminuir la depuración de las metilxantinas de la hierba mate y causar toxicidad; usar cuidadosamente.

Cafeína: ciprofloxacino prolonga el tiempo de eliminación de la cafeína.

Warfarina: se incrementa el tiempo de protrombina.

Vitaminas, minerales y hierro: pueden interferir con la absorción de ciprofloxacino. Evitar la asociación.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No interfiere con la determinación de glucosa en orina usando solución de sulfato cúprico o con el test de glucosa oxidasa.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar las tabletas por debajo de los 30°C, en recipientes bien cerrados. Almacenar las inyecciones en lugar frío entre los 8 y 15°C o en una habitación controlando la temperatura entre los 20 a 25°C. Proteger de la luz y evitar el congelamiento.

Información básica para el paciente

Evitar el uso oral con leche, yogurt o productos fortalecidos con calcio. El paciente debe ser bien hidratado. Evitar exponerse al sol o rayos ultravioleta (pueden ocurrir reacciones de fotosensibilidad).

Advertencia complementaria

Se debe evitar actividades arriesgadas que requieran alerta mental durante el tratamiento. Son posibles las sobre-infecciones causadas por organismos poco sensibles a ciprofloxacino. El tratamiento debe interrumpirse si el paciente experimenta dolor en tendones, inflamación o rotura.

6.2.2.5 Tetraciclinas

DOXICICLINA (COMO R: D CLORHIDRATO)

Tableta 100 mg

Indicaciones

(1) Infección por acinetobacter. (2) Tratamiento adjunto de acné vulgar. (3) Infección por actinomicótico. (4) Infección amebiana, enfermedad infecciosa intestinal. (5) Antrax. (6) Bartonelosis. (7) Brucelosis. (8) Chancroide. (9) Infección por Clamidia. (10) Diarrea por *Vibrio cholerae*. (11) Infección por *Clostridium*. (12) Epididimitis. (13) Gonorrea sin complicaciones. (14) Granuloma inguinal. (15) Conjuntivitis. (16) Infección por *campylobacter Fetus*. (17) Infección por enterobacterias. (18) Infección por *Escherichia coli*. (19) Profilaxis del ántrax por inhalación después de una exposición. (20) Sífilis latente tardía de duración desconocida en pacientes alérgicos a las penicilinas. (21) Listeriosis. (22) Linfogranuloma venéreo. (23) Profilaxis del paludismo. (24) Uretritis no gonocócica. (25) Plaga. (26) Psitacosis. (27) Fiebre Q. (28) Fiebre recurrente. (29) Infecciones del tracto respiratorio. (30) Fiebre de las montañas Rocosas. (31) Lesiones inflamatorias en la Rosácea. (32) Shigelosis. (33) Fiebre manchada. (34) Infección estafilocócica de la piel. (35) Sífilis primaria, secundaria o latente temprana en alergias a las penicilinas. (36) Tularemia. (37) Tifus, enfermedades por Rickettsias. (38) Enfermedades infecciosas del tracto Urinario. (39) Infección de Vincent. (40) Pian.

Espectro

Son sensibles, gram (+): *Strep. pneumoniae*, *L. monocytogenes*. Gram(-): *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Aeromonas*, *E. coli*, *Brucella sp.* *Legionella sp.*, *V. vulnificus*. *Chlamydia sp.*, *M. pneumoniae*, *Rickettsia sp.* Anaeróbicos: *Actinomyces*, *P. melaninogenica*, *Clostridium (no difficile)*, *Peptostreptococcus sp.* Pueden ser sensibles, Gram (+): *Strep Group A, B, C, G. Staph aureus (MSSA)*. Gram (-): *N. gonorrhoeae*, *Klebsiella sp.* *Salmonella sp.* *Shigella sp.* Anaerobios: *Bacteroides fragilis*. No sensibles, gram (+): *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staph. aureus (MRSA)*, *Staph. epidermidis*, *C. jeikeium*. Gram (-): *Enterobacter sp.* *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*,

Acitenobacter sp. *Ps. aeruginosa*, *Y. enterocolitica*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*.

Dosis

Adultos Infección por Acinetobacter: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Acné vulgar tratamiento adjunto: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Acné vulgar tratamiento adjunto en infecciones graves: 100 mg VO c/12 h.

Actinomicosis: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Actinomicótico en infecciones graves, 100 mg VO c/12 h.

Infección amebiana - enfermedades infecciosas intestinales: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Infección amebiana - enfermedades intestinales infecciosas (infecciones graves), 100 mg VO c/12 h.

Ántrax: (después de la exposición a inhalación) 100 mg VO c/12 h durante 60 d, en combinación con 1 a 2 antibióticos adicionales.

Ántrax: (post-exposición cutáneo) 100 mg VO c/12 h durante 60 d; (de origen natural) 100 mg c/12 h durante 7 a 10 d.

Bartonelosis: (angiomatosis bacilar, peliosis hepática, bacteriemia, osteomielitis en pacientes con VIH) 100 mg VO c/12 h durante al menos 3 meses (dosis de referencia).

Bartonelosis: (infección del SNC o infecciones graves en pacientes con VIH) 100 mg VO c/12 h, con o sin rifampicina 300 mg VO o IV c/12 h durante 4 meses (dosis de referencia).

Bartonelosis: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas; para las infecciones graves, 100 mg VO c/12 h (dosis fabricante).

Brucelosis: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Brucelosis: infecciones graves, 100 mg VO c/12 h.

Chancroide: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Chancroide: infecciones graves, 100 mg VO c/12 h.

Infección por clamidia: 100 mg VO 2 v/d durante 7 d.

Cólera: 300 mg VO en dosis única ó 100 mg VO 2 v/d durante 3 d.

Infección por clostridios: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Infección por Clostridial: infecciones graves, 100 mg VO c/12 h.

Epididimitis: 100 mg VO c/12 h durante 10 días más ceftriaxona 250 mg IM en una sola dosis.

Gonorrea no complicada: (infección del cuello uterino, la uretra o el recto) 100 mg VO 2 v/d durante 7 d, más una dosis única de ceftriaxona IM o 250 mg o 400 mg de cefixima oral (dosis de referencia).

Gonorrea no complicada: (infección de la faringe) 100 mg VO 2 v/d durante 7 d, más una dosis única de ceftriaxona 250 mg IM (dosis de referencia).

Gonorrea no complicada: (excepto infecciones ano-rectal en los hombres) 100 mg VO c/12 h durante 7 d ó 300 mg dosis única seguida de 1 h por otra dosis de 300 mg para una sola (la administración del fabricante).

Granuloma inguinal: 100 mg VO 2 v/d durante al menos 21 d y las lesiones se curan por completo.

Conjuntivitis de inclusión: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Conjuntivitis de inclusión, infecciones graves: 100 mg VO c/12 h.

Infección por *Campylobacter fetus*: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Infección por *Campylobacter fetus*, infecciones graves: 100 mg VO c/12 h.

Infección por enterobacterias: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Infección por enterobacterias, infecciones graves: 100 mg VO c/12 h.

Infección por *Escherichia coli*: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Infección por *Escherichia coli*, infecciones graves: 100 mg VO c/12 h.

Profilaxis del ántrax: 100 mg VO c/12 h por lo menos 60 d.

Listeriosis: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Listeriosis: infecciones graves, 100 mg VO c/12 h.

Linfogranuloma venéreo: 100 mg VO 2 v/d durante 21 d.

Profilaxis del Paludismo: 100 mg VO 1 v/d a partir del 1 a 2 d antes de viajar y continuar durante 4 sem después del viaje a la zona palúdica.

Uretritis no gonocócica: 100 mg VO 2 v/d durante 7 d.

Plaga: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 o 2 dosis divididas.

Plaga: infecciones graves, 100 mg VO c/12 h.

Psitacosis: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Psitacosis: infecciones graves, 100 mg VO c/12 h.

Fiebre Q: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Fiebre Q: infecciones graves, 100 mg VO c/12 h.

Fiebre recurrente: 100 mg VO 2 v/d para un total de 5 a 10 d.

Infecciones del tracto respiratorio: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Infección del tracto respiratorio en infecciones graves: 100 mg VO c/12 h.

Fiebres de las Montañas Rocosas: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Fiebre de las Montañas Rocosas en infecciones graves: 100 mg VO c/12 h.

Lesiones inflamatorias rosáceas (pápulas y pústulas): 40 mg VO 1 v/d por la mañana (1 h antes o 2 h después de una comida).

Shigelosis: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Shigelosis: infecciones graves, 100 mg VO c/12 h.

Fiebres manchadas: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 o 2 dosis divididas.

Fiebres manchadas en infecciones graves: 100 mg VO c/12 h.

Infección estafilocócica de la piel: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Sífilis primaria, secundaria o latente temprana (alergia a la penicilina): 100 mg VO 2 v/d durante 14 d.

Tularemia, después de la exposición: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Tifus enfermedad por rickettsias: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario: 100 mg VO c/12 h el día 1, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Enfermedades infecciosas del tracto urinario en infecciones graves: 100 mg VO c/12 h.

Infección de Vincent: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Pian: 100 mg VO c/12 h el primer día, luego 100 mg/d VO en 1 ó 2 dosis divididas.

Pian: infecciones graves, 100 mg VO c/12 h.

Niños: mayores de 8 años, con 45 kg de peso o menos. Dosis usual: 2,2 mg/kg 2 v/d el primer día, luego 2,2 mg/kg dividido 1 a 2 v/d (en infecciones severas 4,4 mg/kg/d dividido 2 v/d).

Mayores de 45 kg de peso: igual a adultos.

Farmacocinética

Cerca del 90 a 100% es absorbido después de su administración oral. Su absorción no se altera significativamente por leche u otros productos lácteos. Se distribuye ampliamente en todo el cuerpo, tejidos y fluidos, incluyendo líquidos sinovial, pleural, prostático y seminal; secreción bronquial; saliva y humor acuoso. LCR su penetración es pobre, se une un 25 a 93% a proteínas plasmáticas. Es metabolizado insignificamente. Excretado primariamente sin cambios por filtración glomerular, $t_{1/2}$ es de 22 a 24 h. después de una dosificación múltiple en adultos con función renal normal; 20 a 30 h en pacientes con severa función renal. Una parte del fármaco es excretado en las heces.

Precauciones

(1) Embarazo: cruza fácilmente la placenta. Contraindicado durante la última mitad del embarazo, dado que las tetraciclinas pueden causar decoloración permanente de los dientes, hipoplasia de esmalte e inhibición del crecimiento óseo del feto. **(2) Lactancia:** contraindicado; las tetraciclinas sistémicas están distribuidas dentro leche materna. **(3) Pediatría:** evitar el uso en niños menores de 8 años de edad. El uso de doxiciclina periodontal sistémica no esta recomendada. **(4) Geriatria:** no hay información avalada en relación a la edad a los efectos de doxiciclina en pacientes geriátricas. **(5) Insuficiencia hepática:** formas severas o casos de obstrucción biliar deben ser controlados de cerca por acumulación del fármaco y riesgo de toxicidad. **(6) Insuficiencia renal:** no requiere reajuste de la dosis, ni en hemodiálisis o diálisis peritoneal. **(7) Porfiria:** doxiciclina podría ser porfirinógeno.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a doxiciclina u otras tetraciclinas. Embarazo, lactancia, niños menores de 8 años.

Reacciones adversa

Frecuentes: decoloración de dientes en niños, gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas o vómitos), vértigos, trastornos visuales, fotosensibilidad, nasofaringitis.

Poco frecuentes: sobrecrecimiento micótico (oral, rectal, genital), hipertrofia de la papila (lengua oscura), malabsorción, enterocolitis, fotosensibilidad, hiperpigmentación, exacerbación del daño renal.

Raras: hepatotoxicidad, hipertensión intracraneana benigna, pancreatitis, eosinofilia, neutropenia, anemia hemolítica, reacciones alérgicas, colitis pseudomembranosa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los signos clínicos de sobredosis incluyen náuseas, anorexia, diarrea. Recibir antiácidos o vaciado estomacal por lavado gástrico si la ingestión ocurre dentro de las 4 horas.

Interacciones**Medicamentos**

Antiácidos que contienen aluminio, calcio y magnesio o laxantes que contenga magnesio, hierro, bicarbonato de sodio, zinc: disminuyen la absorción oral de doxiciclina. Recibir el antibiótico 1 hora antes o 2 horas después de estos medicamentos.

Carbamazepina, fenitoína y fenobarbital: puede causar disminución del efecto del antibiótico. Evitar el uso al mismo tiempo.

Digoxina: incrementa la biodisponibilidad. Monitorizar los niveles séricos de digoxina. Dosis bajas de digoxina pueden ser necesarias.

Metoxifluorano: causa nefrotoxicidad con tetraciclinas. Monitorizar cuidadosamente los niveles séricos.

Anticoagulantes orales: incrementa el efecto anticoagulante. Incrementa el tiempo de pro-trombina con warfarina.

Anticonceptivos orales: que contengan estrógenos, pueden disminuir su efecto anticonceptivo y producir sangrado endometrial.

Penicilina: puede antagonizar el efecto bactericida. Administrar la penicilina 2a 3 hs antes de la tetraciclina

Rifampicina: disminuye niveles de doxiciclina.

Alcohol: disminuye el efecto del antibiótico. Evitar uso al mismo tiempo.

Alimentos

Reducen su absorción en 20%, efecto clínicamente no importante.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Causa falso negativo en resultados de la prueba urinaria usando glucosa oxidasa y elevaciones falso positivas en prueba fluorométrica de catecolaminas urinarias.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en envases herméticos, en recipientes resistentes a la luz. Limitados datos indican que las tabletas trituradas y mezcladas con alimentos y bebidas (budín de chocolate, leche, jugo de manzana), son estables por 24 h a temperatura ambiente.

Información básica para el paciente

La exposición al sol puede causar reacción de fotosensibilidad. Tomarlo con un vaso lleno de agua y en la posición de pie para evitar el compromiso esofágico. Tomar con alimentos o leche, si ocurre perturbación gastrointestinal.

6.2.2.6 Anfenicoles**CLORANFENICOL****R: C****Tableta 250 mg, 500 mg****Liq. oral 250 mg/5 mL (CLORANFENICOL como palmitato)****Inyectable 1 g (CLORANFENICOL como succinato sódico)****Indicaciones**

(1) Meningitis bacteriana. (2) Infección por *Chlamydomphila psittaci*. (3) Fibrosis quística. (4) Enfermedad causada por *rickettsias*. (5) Infecciones causadas por *Haemophilus influenzae*. (6) Infección intraocular. (7) Linfogranuloma venéreo. (8) Otitis externa. (9) Infecciones por *salmonella*. (10) Fiebre tifoidea.

Espectro

Son sensibles: gram (+): *Strep.* Grupo A, B, C, G, *Strep. pneumoniae*. gram (-): *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella sp.*, *Y. enterocolitica*, *Brucella sp.* *H. ducreyi*. *Chlamydia sp.*, *M. pneumoniae*, *Rickettsia sp.* Anaeróbicos: *Actinomyces*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium no difficile*, *Peptostreptococcus sp.*

Pueden ser sensibles: *Enterococcus sp.*, *Staph. aureus* meticilino sensible, *Klebsiella sp.*, *Proteus vulgaris*, *Clostridium difficile*.

No sensibles: gram (+): *Staph. aureus* meticilino resistente, *Staph. epidermidis*. gram (-): *Enterobacter sp.*, *Serratia marcescens*, *Ps. aeruginosa*.

Dosis

Para administración IV rápida: en dilución 100 mg/mL. Para infusión en 30 a 60 min, en dilución 20 mg/mL.

Adultos: 50 mg/kg/d VO dividido c/6 h ó 50 a 100 mg/kg/d IV dividido c/6 h. Dosis más altas pueden ser necesarias en pacientes con meningitis neumocócica y dependiendo del tipo y severidad de la infección, 4 a 6 g/d IV dividido c/6 h.

Niños: Dosis usual: recién nacidos hasta los 7 días 25 mg/kg c/24 h IV, 8 a 28 d 50 mg divididos c/ 12 h IV. Lactantes y niños. IV ó VO 50 a 100 mg/kg dividido c/6 h.

Farmacocinética

Buena absorción oral, los niveles en sangre varían grandemente, dependiendo del metabolismo del paciente. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos y fluidos corporales, incluyendo LCR, hígado y riñones. Alrededor del 50 a 60% de la droga se une a proteínas plasmáticas. Es metabolizado principalmente en el hígado por la glucoronil transferasa a metabolitos inactivos. Cerca del 8 a 12% de la dosis es excretada por los riñones sin cambios, el resto es excretado como metabolitos inactivos. El tiempo de vida media en el plasma es de 1,5 a 4,1 h en adultos con función hepática o renal normal. La hemodiálisis peritoneal no elimina cantidades significativas de droga.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; es potencialmente tóxico, puede producir síndrome gris y depresión medular en prematuros a término; evitar su uso, particularmente en gestación a término y durante el parto. (2) **Lactancia:** es excretado por la leche materna; no recomendado por la posibilidad de depresión de la médula ósea del lactante, en neonatos el tiempo de vida media esta prolongado y puede ocasionar síndrome gris. (3) **Pediatría:** en general usar cuidadosamente en niños menores de 2 años. (4) **Geriatría:** no se han realizados estudios adecuados que demuestren problemas. (5) **Insuficiencia**

renal: mayor riesgo de mielotoxicidad, en general no es necesario un ajuste de dosis.

(6) **Insuficiencia hepática:** puede requerir disminución de dosis si hay asociado insuficiencia renal. (7) **Mielodepresión:** puede producir anemia aplásica dosis relacionada o idiosincrásica. Puede requerirse vigilancia hematológica frecuente. Evitar un tratamiento prolongado y empleo concomitante con otros inmunosupresores. (8) **Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:** puede causar hemólisis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cloranfenicol. Reacción tóxica previa. Porfiria. Embarazo a término.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: confusión, dolor de cabeza, neurotoxicidad; diarrea, náuseas, vómitos; sensación de ardor en los ojos, sensación de quemazón en el ojo; delirio, depresión.

Raras: síndrome gris (colapso cardiovascular), reacciones de hipersensibilidad, neurotoxicidad con confusión, cefalea, neuritis óptica, neuritis periférica, anemia aplásica, colitis pseudomembranosa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales de soporte. Los efectos clínicos de la administración parenteral incluyen anemia y acidosis metabólica seguida de hipotensión, hipotermia, distensión abdominal, y posible muerte. El tratamiento es sintomático y de soporte. La droga puede ser eliminada por hemoperfusión.

Interacciones**Medicamentos**

Anticoagulantes prolonga el tiempo de protrombina al interferir con la producción de vit. K por las bacterias intestinales. Incremento del efecto de warfarina.

Anticonceptivos orales disminución del efecto anticonceptivo, sangrado vaginal.

Anticonvulsivantes incremento de los niveles séricos de fenobarbital y fenitoína; también

con fenobarbital disminución de concentraciones séricas de cloranfenicol.

Antimicrobianos efecto antagónico con clindamicina, eritromicina o lincomicina, ampicilina; con rifampicina, disminución de niveles séricos de cloranfenicol.

Citotóxicos y radioterapia incremento de efectos mielodepresores, puede requerir disminución de dosis; puede disminuir producción de metabolitos activos de ciclofosfamida.

Hipoglicemiantes orales incremento de efecto hipoglicémico de clorpropamida y tolbutamida.

Vitamina B₁₂, sales de hierro: antagoniza el efecto hematopoyético.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Falsa elevación de los niveles de ácido para aminobenzoico en la orina, al administrar durante la aplicación del test de bentiromida que evalúa la función pancreática. Produce resultados falso positivos en el test de determinación de glucosa en orina usando sulfato cúprico (Clinitest).

Almacenamiento y estabilidad

Cápsulas: almacenar entre 15 y 30°C en un recipiente bien cerrado. **Inyectable:** antes de la reconstitución, almacenar preferentemente entre 15 y 30°C. Soluciones turbias de cloranfenicol succinato no deben ser usadas. Incompatibilidad física con: carbenicilina, fenotiazina, metoclopramida, fenitoína, vancomicina. **Suspensión:** almacenar entre 15 y 30°C, en recipientes cerrados y resistentes a la luz. Evitar el congelamiento.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos, debido a que reduce su absorción.

Advertencia complementaria

Administrar la dosis cuidadosamente en niños menores de 2 años de edad, debido al riesgo de síndrome gris, aunque más casos ocurren a las 48 horas después de nacido.

6.2.2.7 Miscelánea

FURAZOLIDONA

R: C

Tableta 100 mg

Liq. oral 50 mg/5 mL

Indicaciones

(1) Tratamiento de diarrea bacteriana causada por organismos susceptibles. (2) Tratamiento de Giardiasis. (3) Tratamiento del cólera.

Espectro

Son sensibles, *Giardia lamblia*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Salmonella sp*, *Shigella sp.* y *Vibrio cholerae*. No sensibles: cepas de *Proteus vulgaris*, *Pseudomona aeruginosa*.

Dosis

Adultos: Dosis usual: 100 mg VO c/6 h. Diarreas bacteriana: 100 mg VO c/6 h por 2 a 5 d. Giardiasis: 100 mg VO c/6 h por 7 a 10 d. Cólera: 100 mg VO c/6 h por 5 a 7 d.

Niños: Dosis usual: 1,25 mg/kg VO C/6 h. Dosis máxima: 8,8 mg/kg/d Diarrea bacteriana: 1,25 mg/kg VO c/6 h por 2 a 5 d. Dosis máxima: 8,8, mg/kg/d. Giardiasis: 6 mg/kg/d VO en cuatro dosis por 7 a 10 d. Cólera: 1,25 mg/kg VO C/6 h. por 5 a 7 d.

Farmacocinética

Se absorbe escasamente en el TGI, sin embargo presenta efectos adversos sistémicos. Se ha propuesto que sufre un rápido y extenso metabolismo, posiblemente en el intestino. Del 5 al 65% de la dosis se excreta en la orina como fármaco activo y metabolitos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen su seguridad, no hay evidencia de teratogenicidad en animales, no se ha reportado en humanos. (2) **Lactancia:** se desconoce si se distribuye en leche materna, sin embargo no se recomienda en lactantes menores de un mes de edad. (3) **Pediatría:** no se recomienda antes del mes de

edad por el posible riesgo de anemia hemolítica. **(4) Geriátrica:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. **(5) Insuficiencia renal y hepática:** no se han realizado estudios adecuados que permitan realizar recomendaciones. **(6) Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenada:** riesgo de anemia hemolítica.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos; coloración oscura de la orina atribuida a metabolitos, sin significado clínico.

Poco frecuentes: cefalea, vértigo, somnolencia, fiebre, urticaria, reacciones alérgicas, infiltrados pulmonares, urticaria, hipotensión, hipoglucemia,

Raras: leucopenia, agranulocitosis, polineuropatía, anemia hemolítica (deficiencia de G6PD), reacción con alcohol tipo disulfiram.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a furazolidona, lactantes menores de 1 mes (inmadurez del sistema enzimático). Ingesta de alcohol (hasta cuatro días de finalizado el tratamiento). Uso concomitante de fármacos IMAO, aminas simpaticomiméticas y alimentos ricos en tiramina.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol reacción similar a la del disulfiram IMAO, Aminas simpaticomiméticas de acción directa (anfetaminas, fenfluramina, efedrina, pseudoefedrina, epinefrina, fenilefrina, fenoterol, dopamina, dobutamina).

Amitriptilina psicosis tóxica.

Meperidina inestabilidad cardíaca, hiperpirexia, coma ó muerte.

Alimentos

Alimentos y bebidas que contengan tiramina: (queso envejecido o curado, carne o extractos de levaduras, alimentos ahumados, vainas de habas; vino, cerveza): pueden pro-

ducir crisis hipertensivas, hasta 2 semanas después de suspendida la furazolidona.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Glucosuria falso positivo.

Estabilidad y almacenamiento

Las tabletas y la suspensión deben almacenarse en recipientes ámbar herméticamente cerrando. La exposición a la luz fuerte puede oscurecer la suspensión. No debe exponerse al calor excesivo. Las tabletas pueden triturarse y darse en una cucharada de jarabe de maíz.

Información básica para el paciente

Debe evitarse la ingestión de alcohol durante el tratamiento con furazolidona hasta 4 días después de suspender la furazolidona. Evitar alimentos y bebidas con alto contenido de tiramina, fármacos supresores del apetito, sintomáticos para el resfrío común hasta 2 semanas suspendida la furazolidona. Puede ser administrada con alimentos para disminuir los trastornos gástricos.

Advertencia complementaria

El riesgo de furazolidona de producir crisis hipertensas es bajo, si el tratamiento se limita a un periodo de 5 días.

METRONIDAZOL

R: B

Liq. oral 250 mg/5 mL

Inyectable 5 mg/mL / 100 mL

Tableta 500 mg

Indicaciones

(1) Absceso por anaerobios. **(2)** Disentería amebiana. **(3)** Absceso hepático amebiano. **(4)** Infección por anaerobios. **(5)** Meningitis bacteriana. **(6)** Vaginosis bacteriana. **(7)** Profilaxis pre operatoria del tracto gastrointestinal y del colon. **(8)** Rosáceas. **(9)** Tricomoniasis.

Espectro

Son sensibles: mayoría de bacterias anaeróbicas gram (-) incluyendo *Bacteroides fragilis*,

B. distasonis, *B. ovalis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. ureolyticus*, *B. vulgatus*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Pgingivalis*, *Fusobacterium* y *Veillonella*. Algunas cepas de *Mobiluncus*. Mayoría de anaeróbicas gram (+) incluyendo *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Peptococcus* y *Peptostreptococcus*, *Haemophilus vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomona vaginalis*, *Giardia lamblia*. Pueden ser sensibles: *Helicobacter pylori*.

No sensibles: *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, hongos, virus y la mayoría de aeróbicos o anaeróbicos facultativos.

Dosis

Si las condiciones lo permiten, debe preferirse la administración oral sobre la intravenosa o utilizar terapia secuencial intravenosa - oral, por la alta biodisponibilidad oral.

Adultos: Absceso por anaerobios: la dosis de carga de 15 mg/kg IV durante 1 h, la dosis de mantenimiento, después de 6 h de la dosis de carga 7,5 mg/kg IV c/6 h. VO 7,5 mg/kg por c/6 h, máximo 4 g/d.

Disentería amebiana: VO 7,50 mg c/8 h durante 5 a 10 d.

Absceso hepático amebiano: VO 500 - 750 mg c/8 h, durante 5 - 10 d. Infección por anaerobios: dosis de carga de 15 mg/kg IV durante 1 h; dosis de mantenimiento, 7,5 mg/kg IV c/6 h, VO 7,5 mg/kg c/6 h, máximo 4 g/d. Meningitis bacteriana: dosis de carga de 15 mg/kg IV durante 1 h; dosis de mantenimiento, 7,5 mg/kg IV c/6 h.

Vaginosis bacteriana: tabletas de liberación prolongada, 750 mg oralmente 1 v/d durante 7 d. Para las mujeres no embarazadas, 500 mg VO c/12 h durante 7 d.

Para las mujeres embarazadas, 500 mg oralmente c/12 h o 250 mg VO c/8 h durante 7 d. Profilaxis pre operatoria del tracto gastrointestinal y del colon: 15 mg/kg IV en 30 a 60 min, 1 h antes de la cirugía; seguir con 7,5 mg/kg IV en 30 a 60 min a las 6 y 12 h después de la dosis inicial.

Rosácea: 1% crema, aplicar tópicamente de película fina en la zona afectada 1 v/d; 0,75%

crema, loción o gel, se aplican por vía tópica la zona afectada 2 v/d (mañana y tarde).

Tricomoniasis: 2 g por VO en dosis única o 250 mg VO c/8 h o 375 mg c/12 h durante 7 d ó 500 mg c/12 h 7 d.

Niños: La disentería amebiana: VO 35 a 50 mg/kg c/8 h por 10 d, máximo de 750 mg / dosis.

Absceso hepático amebiano: VO 50 mg/kg c/8 h por 7 d, máximo 750 mg / dosis.

Infección por anaerobios: Dosis de carga inicial de 15 mg/kg IV infusión durante 60 minutos.

Recién nacidos a término, dosis de mantenimiento, 7,5 mg/kg IV c/ 24 h, a partir de 48 h después de la dosis inicial.

Recién nacidos a término (1 - 4 sem de edad) dosis de mantenimiento, 7,5 mg/kg IV c/12 h. los lactantes y los niños, dosis de mantenimiento 30 mg/kg/d IV dividido c/6 h, máximo 4 g/d.

Farmacocinética

Se absorbe cerca del 80% de una dosis oral; los alimentos retardan la absorción pero no la reducen. Se distribuye en la mayoría de los fluidos y tejidos del cuerpo incluyendo LCR, huesos, bilis, saliva, fluido pleural y peritoneal, secreción vaginal, fluido seminal, fluido del oído medio, absceso cerebral y hepático. La concentración en el LCR se aproxima al 50% de la concentración en suero en pacientes con meninges no inflamadas y es igual o mayor en pacientes con meninges inflamadas. Menos del 20% de metronidazol se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza aproximadamente del 30 a 60% de la dosis oral ó IV a nivel hepático, formando principalmente un metabolito activo 2-hidroxiometil. El $t_{1/2}$ es de 6 a 8 h. Alrededor del 20% de la dosis es excretada como fármaco inalterado en orina y del 6 al 15% en heces.

Precauciones

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria, su efecto sobre la organogénesis fetal humana no está establecido, su uso durante el segundo y tercer trimestre debe restringirse únicamente

te a casos especiales, no se recomienda en el primer trimestre del embarazo por probable efecto teratógeno y carcinógeno. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna, debido a su potencial efecto carcinogénico en animales se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento y reanudar después de 24 a 48h de terminado el mismo. (3) **Pediatría:** los neonatos pueden eliminar el medicamento más lentamente que infantes y niños. (4) **Geriatría:** considerar el ajuste de dosis, por la disminución de la función hepática. (5) **Insuficiencia renal:** puede requerir ajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** reducir la dosis y monitorizar la concentración plasmática en pacientes con daño hepático severo. (7) **Antecedentes de convulsiones:** riesgo de convulsiones o neuropatía periférica (usualmente con dosis alta). (8) **Discrasias sanguíneas:** el conteo diferencial de leucocitos debe realizarse antes y después del tratamiento.

Contraindicaciones

Consumo de alcohol durante y por lo menos 3 días después de su uso de metronidazol (gel vaginal).

El uso concomitante con o dentro de las 2 últimas semanas del disulfiram (gel vaginal) Hipersensibilidad al metronidazol o a cualquier otro componente del producto o a otros agentes nitroimidazol.

Hipersensibilidad a los parabenos (gel vaginal) Embarazo, durante el primer trimestre, en pacientes que reciben tratamiento para la tricomoniasis (oral).

Reacciones adversas

Metronidazol sistémico (Tabletas, suspensión, inyectables)

Frecuentes: intolerancia gastrointestinal, diarrea; mareos; sequedad de boca, pérdida de apetito, sensación de sabor metálico; náuseas, vómitos, cefalea. Oscurecimiento de la orina. Infección por candida de la región genital, flujo vaginal y irritación vaginal.

Poco frecuentes: sequedad de la piel, enrojecimiento u otros signos de irritación en la piel, lagrimeo, flebitis en el sitio de inyección;

reacción con alcohol de tipo disulfiram; insomnio; estomatitis. Quemazón y molestia uretral, disuria, poliuria, disminución de la libido, sequedad de vaginal y vulva.

Raras: neuropatía periférica (uso prolongado, reversible); convulsiones, vértigo, incoordinación, confusión, leucopenia; trombocitopenia, pancreatitis; reacciones alérgicas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se conoce el antídoto, el tratamiento es de soporte. Diazepam y fenitoína pueden ser usados para controlar las convulsiones.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes orales: prolongan el tiempo de protrombina y el INR.

Barbitúricos y fenitoína: reducen la eficacia antimicrobiana de metronidazol.

Cimetidina: disminuye el aclaramiento de metronidazol.

Disulfiram: puede precipitar la psicosis y la confusión. Evitar administrar juntos.

Litio: puede incrementar los niveles de litio.

Uso de alcohol: puede causar reacción similar al disulfiram (náuseas, vómitos, cefalea, calambres abdominales y rubor). Evitar usar juntos.

Alteración de pruebas de laboratorio

El medicamento puede interferir con el análisis químico de aminotransferasa y triglicéridos, llevando falsamente a disminuir los valores.

Almacenamiento y estabilidad

Metronidazol tabletas debe ser almacenado a menos de 25°C, en recipientes resistentes a la luz. Metronidazol inyectable debe ser almacenado entre 15 - 30°C evitando su congelación y protegiéndolo de la luz. En climas calurosos, si el óvulo llegara a reblandecerse, deberá mantenerse dentro de su contenedor y ponerse en agua fría o refrigeración hasta que recupere su forma y endurezca.

Información básica para el paciente

Administrar las tabletas con alimentos para disminuir el malestar gastrointestinal.

Las tabletas pueden ser trituradas para facilitar su administración. Evitar el alcohol durante la terapia y 48 h después de la última dosis.

Advertencia complementaria

En caso de tricomoniasis, la pareja sexual asintomática del paciente, debe recibir tratamiento simultáneo para prevenir la reinfección. En casos de amebiasis el examen del espécimen en las deposiciones son necesarias por espacio de 3 meses después de terminado el tratamiento para asegurar su eliminación.

NITROFURANTOINA R: B

Tabletas 100 mg

Liq. oral 25 mg/5 mL

Indicaciones

(1) Infecciones del tracto urinario. (2) Profilaxis de infecciones urinarias.

Espectro

Son sensibles, gram (+) incluyendo *Enterococcus faecalis* y *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *Staphylococcus coagulans negativa* (*S. epidermididis*), *Streptococcus agalactine*, *S- grupo D*, *S. viridians*, y *Corynebacterium*. Gram (-) incluyendo *Citrobacter amalonaticus*, *C. freundii*, *E. coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*. Pueden ser sensibles: *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*.

No sensibles: *Staph. aureus* meticilino resistente, mayoría de cepas de *Proteus*, *Serratia*, *Ps. aeruginosa*, *Chlamydia sp*.

Dosis

Adultos: ITU no complicado: 50 a 100 mg VO cuatro veces al d por 7 d.

Profilaxis en infección urinaria: 50 a 100 mg dosis única antes de dormir.

Niños mayores de 1 mes de edad: ITU no complicado: 5 a 7 mg/kg/d VO c/6 h por 7 d.

Profilaxis en infección urinaria: 1 mg/kg/d VO 1 ó 2 dosis.

Farmacocinética

Buena absorción en TGI. La presencia de alimentos mejora la disolución de la droga y acelera su absorción. Los macrocristales presentes hacen más lenta la disolución y absorción; esto origina menor dolor gastrointestinal. Se distribuye en la bilis, se une a proteínas plasmáticas en un 60%. El $t_{1/2}$ es de 20 minutos. Se alcanza niveles pico en orina a los 30 minutos, en el caso de microcristales, prolongándose cuando se administra como macrocristales. Es metabolizado parcialmente en hígado. Se elimina por la orina sin cambios en 24 horas, alrededor del 30% a 50%, por filtración glomerular y secreción tubular.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria. Contraindicado en embarazo a término, por la posibilidad de causar en el neonato anemia hemolítica secundaria al sistema enzimático inmaduro. (2) **Lactancia:** su seguridad no ha sido establecida, se excreta en baja concentración en leche materna. (3) **Pediatría:** su eficacia y seguridad en niños menores de 12 años no ha sido establecida. (4) **Geriatría:** evaluar función renal, riesgo de neumonitis aguda y neuropatía periférica son más frecuentes en la primera semana de tratamiento. (5) **Insuficiencia renal:** ineficacia en $Clcr < 60$ mL/min y riesgo de neuropatía sensitiva periférica debida a metabolitos. (6) **Insuficiencia hepática:** raramente causa hepatotoxicidad (ictericia colestásica, hepatitis crónica activa, necrosis) particularmente en mujeres. (7) **Deficiencia de G6PDH** puede ocurrir hemólisis. (8) **Diabetes mellitus, anormalidades electrolítica, deficiencia de vitamina B, enfermedad debilitante:** se incrementa el riesgo de desarrollar neuropatía periférica. (9) **Porfiria:** relacionado con crisis agudas.

Contraindicaciones

Anuria, debido al riesgo de toxicidad por nitrofurantoina. Ictericia colestásica o disfunción hepática asociada al tratamiento con nitrofurantoina. Hipersensibilidad conocida a

la nitrofurantoína. Cuando comienzo del parto es inminente, debido al riesgo de anemia hemolítica. Neonatos de menos de 1 mes de edad, debido al riesgo de anemia hemolítica. Oliguria, debido al riesgo de toxicidad por nitrofurantoína. En el embarazo a término (38 a 42 semanas de gestación), debido al riesgo de anemia hemolítica. Deterioro de la función renal significativa (depuración de creatinina inferior a 60 mL/min o clínicamente significativas de suero creatinina elevada), debido al riesgo de toxicidad por nitrofurantoína.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, vómitos, anorexia, flatulencia, cefalea (6%), coloración oscura de la orina.

Poco frecuentes: diarrea, dolor abdominal, dispepsia, constipación, vértigo, nistagmus, somnolencia, urticaria, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme.

Raras: hepatotoxicidad, neuropatía periférica, reacciones de hipersensibilidad pulmonar (tos, dolor torácico, fiebre, disnea, infiltración pulmonar, ataques de asma), fibrosis pulmonar, anemia hemolítica, agranulocitosis, trombocitopenia, síndrome de Stevens Johnson.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Sobredosis aguda puede producir náuseas y vómitos, el tratamiento es sintomático. Incrementar el consumo de líquido para promover la excreción urinaria de la droga. Nitrofurantoína es dializable.

Interacciones

Medicamentos:

Anticolinérgicos: Aumenta la biodisponibilidad. Separar el tiempo de administración.

Antiácidos de trisilicato de magnesio: puede disminuir la absorción de nitrofurantoína. Administrar dosis separadas.

Probenecid y sulfonpirazona: reducen la excreción renal de nitrofurantoína. Monitorizar el incremento de la toxicidad y disminución del efecto clínico.

Derivados de Quinolona (como ciprofloxacina, ácido nalidixico y norfloxacino): pueden antagonizar el efecto antibacteriano. Monitorizar a los pacientes con disminución del efecto clínico.

Alimentos

Aumenta la biodisponibilidad de la nitrofurantoína. Administrar el medicamento con alimentos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Test de diagnóstico: Puede causar resultados falso positivo en test de glucosa en orina cuando se utiliza como reactivo sulfato cúprico (como Test de Benedict, solución de Fehling, o Clinitest). El resultado del test de glucosa en orina usando el método de glucosa oxidasa no es afectado.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar (tabletas y suspensión) a temperaturas menores de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Almacenar en recipientes cerrados y resistentes a la luz. Evitar congelar el jarabe.

Información básica para el paciente

Administrar el medicamento con leche o alimentos para minimizar el daño gastrointestinal. El medicamento puede colorear la orina en un color marrón o amarillo rojizo. Administrar nitrofurantoína por la noche es importante porque permanece en la vejiga por mayor tiempo.

Advertencia complementaria

El tratamiento prolongado puede causar sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, especialmente *Pseudomonas*.

VANCOMICINA
(COMO CLORHIDRATO)

R: C

Inyectable 500 mg

Indicaciones

(1) Enterocolitis pseudomembranosa inducida por antibióticos y/o infección por *Clostridium difficile*. (2) Endocarditis infecciosa. (3) Enterocolitis estafilocócica. (4) Enfermedades

infecciosas por estafilococos resistentes a meticilina.

Espectro

Son sensibles; gram (+) *Staphylococcus*, sobre todo *S. aureus*, *S. epidermidis* (incluidas cepas resistentes a meticilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Strep. pyogenes*, y algunas cepas de *Strep. del grupo B*, *Strep. viridans*, *Enterococcus faecalis*, *C. jeikeium*, *L. monocytogenes*. Anaeróbicos: *Actinomyces*, *Clostridium difficile*. *Bacillus anthracis* y algunos *Lactobacilos*.

Pueden ser sensibles: *Enterococcus faecium*. No sensibles: bacterias gram negativas, micobacterias, hongos.

Dosis

Adultos: Infección estafilocócica severa: 500 mg IV c/6 h, ó 1 g c/12 h.

Enterocolitis pseudomembranosa inducida por los antibióticos y/o infección por *Clostridium difficile*: 500 mg a 2 g por VO c/ 6 a 8 h durante 7 a 10 d.

Infecciones por estafilococos resistentes a la meticilina: 15 a 20 mg/kg IV c/8 a 12 h pacientes gravemente enfermos, una dosis de carga de 25 a 30 mg/kg IV para alcanzar rápidamente concentraciones séricas de vancomicina de 15 a 20 mg/L.

Enterocolitis estafilocócica: 500 a 2 g VO c/6 a 8 h durante 6 a 10 d.

Endocarditis infecciosa: pacientes graves, puede considerarse una dosis de carga de 25 a 30 mg/kg IV para alcanzar rápidamente concentraciones séricas de 15 a 20 µg/mL. Dosis de 15 mg/kg IV c/ 12 h para obtener una concentración mínima de 10 a 15 µg/mL, solo o en combinación con la terapia antimicrobiana apropiada, 2 g/d IV c/6 a 12 h administrarlo lentamente, con una duración no menor a 60 min.

Niños: Enterocolitis pseudomembranosa inducida por antibióticos - infección por *Clostridium difficile*: 40 mg/kg/d VO divididas c /6 a 8 h durante 7 a 10 d, máximo 2 g/d.

Endocarditis infecciosa: 40 mg/kg/d IV por igual en 2 - 3 dosis divididas, ajustarse para

obtener la concentración mínima de 10 a 15 mg/L, solo o en combinación con la terapia antimicrobiana adecuada (dosis de referencia).

Endocarditis infecciosa: 10 a 15 mg/kg IV c/6 h administrada durante al menos 60 min, un máximo de 2 g/d (dosis fabricante).

La endocarditis infecciosa: los lactantes y recién nacidos: inicial, 15 mg/kg IV, seguido de 10 mg/kg IV c/12 h (administrarse durante al menos 60 min) para los recién nacidos en la primera semana de vida, y c/8 h a partir de la segunda a cuarta semana de vida (dosis fabricante).

Enterocolitis estafilocócica: 40 mg/kg/d VO dividida c/6 a 8 h durante 7 a 10 d; máximo es de 2 g/d.

Enfermedad estafilocócica infecciosas resistente a la meticilina: niños, 10 mg/kg IV c/6 h administrada durante al menos 60 minutos, máximo de 2 g/d, niños de 2 años o más, considere el uso de 15 mg/kg IV c/6 h para la sospecha o probada la enfermedad invasiva con CIM es de 1 µg/mL.

Enfermedad estafilocócica infecciosas resistente a la meticilina: recién nacidos, inicial, 15 mg/kg IV, seguido de 10 mg/kg IV c/12 h (administrarse durante al menos 60 minutos) para los recién nacidos en la primera semana de vida, y, posteriormente, c/8 h hasta la edad de 1 mes.

Ajuste de dosis:

En pacientes con deficiencia renal, incluyendo pacientes prematuros y geriátricos, ajustar la dosis de acuerdo al grado de daño renal, severidad de la infección, y susceptibilidad a organismos causantes. La dosis inicial recomendada es 15 mg/kg. Ajustar dosis subsecuentemente, si es necesario. Algunas referencias recomiendan el siguiente programa:

Nivel de creatinina en suero (mg/dL)	Dosis adulto
< 1,5	1 g c/12 h
1,5 a 5	1 g c/3 a 6 d
> 5	1 g c/10 a 14 d

Otras recomiendan administrar la dosis usual c/3 a 10 d en pacientes con filtración glomerular de 10 a 50 mL/min; y c/10 d si la filtración glomerular es menor de 10 mL/min.

Farmacocinética

Se distribuye ampliamente en los fluidos del organismo, incluyendo líquido pleural, pericardial, ascítico, sinovial. Alcanza niveles terapéuticos en LCR en pacientes con meninges inflamadas. Su metabolismo es desconocido. Cuando se administra parenteralmente se excreta por vía renal, principalmente por filtración cerca de 80 - 90% de la dosis. En pacientes con función renal normal, el $t_{1/2}$ es 6 horas; en aquellos con depuración de creatinina de 10 a 30 mL/min, el $t_{1/2}$ es de 32 h; si el aclaramiento de creatinina es menor a 10 mL/min, el $t_{1/2}$ es 146 h. La diálisis peritoneal no disminuye su concentración significativamente, pero si la hemoperfusión ó hemofiltración.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la placenta, no se conoce si causa daño fetal. Usar solo cuando el beneficio sea mayor al riesgo. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, usar con precaución por el riesgo de efectos adversos severos. (3) **Pediatría:** en neonatos y lactantes menores se incrementan las concentraciones séricas por inmadurez renal, la monitorización es necesaria. (4) **Geriatría:** pueden ser más susceptibles a efectos ototóxicos, ajustar la dosis de acuerdo a la función renal. (5) **Insuficiencia renal:** ajustar dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** no requiere ajuste de dosis. (7) **Hipoacusia:** evitar su uso en estos pacientes.

Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad a la vancomicina. Soluciones que contienen dextrosa (soluciones premezcladas en un recipiente de plástico), puede estar contraindicado en pacientes con alergias conocidas a producto de maíz.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas y vómitos.

Poco frecuentes: síndrome del “Hombre Rojo” (eritema, rubor o exantema en el pecho y rostro) y prurito; hipotensión (administración IV rápida); eosinofilia; reacciones alérgicas con rash; ototoxicidad, nefrotoxicidad.

Raras: anafilaxia, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson; neuropatía periférica; supresión de la médula.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Poca información está disponible en intoxicación aguda por sobredosis de vancomicina. El tratamiento incluye dar cuidado de soporte y mantenimiento de la tasa de filtración glomerular. También se realiza hemodiálisis y hemoperfusión.

Interacciones

Medicamentos

Anestésicos: su uso simultaneo se ha relacionado con eritema y reacciones anafilactoides (administrar antes de la inducción).

Anticoagulante oral: puede incrementar el riesgo de sangrado con warfarina.

Amfotericina B, capreomicina: mayor riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Aminoglucósidos: su uso concomitante podría incrementar riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad, sin embargo actúan sinérgicamente in vitro contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* y *Streptococcus viridans*.

Citotóxicos: mayor riesgo de nefrotoxicidad con cisplatino.

Diuréticos de asa: mayor riesgo de ototoxicidad.

Inmunosupresores: mayor riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina.

Relajantes musculares no despolarizantes: incrementan el bloqueo neuromuscular.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar niveles de urea en sangre.

Almacenamiento y estabilidad

Antes de su reconstitución, almacenar por debajo de los 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Después de reconstituídas, con agua estéril mantiene su potencia por 96 horas a 2

a 8°C; con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% en el vial directamente son estables por 24 horas a temperatura ambiente. Soluciones de vancomicina en cloruro de sodio o dextrosa de 5 mg/mL son estables por 17 días guardadas en recipientes de vidrio o PVC a 24°C y por lo menos 63 días a 5 - 10°C en recipientes de vidrio. Incompatibilidad endovenosa: aminofilina, aztreonam, barbitúricos, bencilpenicilinas, bicarbonato, ceftazidima, ceftriaxona, cloranfenicol, dexametasona, fenitoína, heparina, poligelina, ticarcilina.

Información básica para el paciente

Informar al paciente que el alivio de los síntomas no puede ser usado como una guía para discontinuar la terapia. Vancomicina no debe usarse por vía IM.

Advertencia complementaria

Vancomicina puede asociarse con gentamicina u otros aminogluósidos, o con rifampicina para ampliar su espectro de acción o para incrementar la eficacia. El uso rutinario de vancomicina en profilaxis perioperatoria no se recomienda porque puede promover la resistencia de enterococos y estafilococos. Los efectos adversos de la perfusión pueden minimizarse con la disolución de 500 mg de vancomicina en 100 mL de líquido, así como la refusión de la dosis durante un tiempo menor de 30 minutos.

6.2.3 Antileprosos

CLOFAZIMINA

R: C

Tableta 100 mg, 50 mg

Indicaciones

(1) Eritema nudoso leproso. (2) Lepra lepromatosa. (3) Lepra lepromatosa resistente a la dapsona.

Dosis

Adultos: Eritema nudoso leproso: 100 - 200 mg VO 1 v/d durante un máximo de tres meses para facilitar la reducción de la dosis de corticosteroides o eliminación de la dosis a 100 mg

de la forma cónica tan pronto como episodio reactivo es controlada

Lepra lepromatosa: (lepra multibacilar dapsona y minúsculas) 100 mg VO 1 v/d en combinación con otros dos fármacos lucha contra la lepra por lo menos 2 años; monoterapia puede ser instituida cuando frotis de piel son negativos.

Lepra lepromatosa, resistente a la dapsona: (lepra resistente a la dapsona) 100 mg VO 1 v/d en combinación con una o más drogas lucha contra la lepra otros por 3 años seguidos de la monoterapia con 100 mg diarios de clofazimina.

Niños: No aprobada por la FDA.

Farmacocinética

Absorción variable, la biodisponibilidad es aproximadamente 70%, incrementándose cuando se administra después de los alimentos. Distribución altamente lipofílica, depositada principalmente en tejido graso y células del sistema reticuloendotelial, macrófagos, nodos linfáticos mesentéricos, glándulas adrenales, grasa subcutánea, hígado, bilis, vesícula biliar, bazo, intestino delgado, músculos, huesos y piel. No atraviesa la BHE. Tres metabolitos han sido identificados, dos son conjugados y uno no. Su $t_{1/2}$ es aproximadamente 10 días después de una sola dosis. De 2 a 3 meses después de período largo de terapia. Tmax: 1 - 6 h, con terapia crónica. Aproximadamente 0,6% de los tres metabolitos y 1% de clofazimina sin cambios se excretan en la orina. Más del 50% de clofazimina es recuperado sin cambios de las heces, Se excreta en pequeñas cantidades en esputo, sebo y sudor:

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, no se han realizado estudios adecuados. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna y parece estar relacionado con cambios de coloración en la piel del niño. (3) **Pediatría y geriatria:** no se han realizado estudios adecuados. (4) **Insuficiencia renal:** no requiere ajuste de dosis. (5) **Insuficiencia hepática:**

incrementa el riesgo para producir hepatitis e ictericia, en casos severos se recomienda ajuste de dosis. **(6) Historia de problemas gástricos:** como dolor abdominal o diarrea, reducir la dosis, incrementar el intervalo de administración o discontinuar si los síntomas se desarrollan durante el tratamiento.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a clofazimina.

Reacciones adversas

Frecuentes: ictiosis, piel seca; coloración rojo a marrón oscuro de la piel, cornea, retina, pelo, lágrimas, sudor, esputo, leche materna, orina y heces; intolerancia gastrointestinal con anorexia, náuseas, vómitos, sequedad y ardor de ojos.

Poco frecuentes: dolor abdominal persistente debido a cristales en intestino después de la discontinuación de la droga; diarrea y pérdida de peso (alta dosis por más de tres meses) prurito, rash; reacción de fotosensibilidad, cefalea.

Raras: obstrucción intestinal con dosis > 300 mg/d (puede ser fatal, causa desconocida); sangrado GI; eosinofilia, enteritis; pérdida de la visión, hepatitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No hay información disponible de sobredosis de clofazimina en humanos. Medidas generales como lavado gástrico o inducción de emesis, iniciar tratamiento sintomático y de soporte.

Interacciones

Medicamentos

Dapsona: puede antagonizar las propiedades antiinflamatorias de clofazimina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar la velocidad de sedimentación de eritrocitos y los niveles séricos de glucosa, albúmina, transaminasas y bilirrubina, y disminuir las concentraciones de potasio.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de los 30°C, en recipientes bien cerrados.

Información básica para el paciente

Tomar con alimentos, agua, leche para minimizar la irritación gástrica, usar crema o loción para tratar la piel seca, áspera o escamosa. Puede colorear los lentes de contacto blandos.

Advertencia complementaria

Las concentraciones tisulares de clofazimina son adecuadas aproximadamente a los dos meses, luego de lo cual se puede disminuir gradualmente este fármaco.

DAPSONA

R: C

Tableta 100 mg y 50 mg

Indicaciones

(1) Acné vulgar. (2) Dermatitis herpetiforme. (3) Tratamiento de la lepra en combinación con otros medicamentos.

Espectro

Es activa contra *Mycobacterium leprae*, *Plasmodium*, *Pneumocystis carinii*.

Dosis

Adultos: Acné vulgar: aplicación tópica en la parte afectada, 2 v/d.

Dermatitis herpetiforme: inicial 50 mg VO, mantenimiento 50 a 300 mg VO 1 v/d, reducir al mínimo la dosis de mantenimiento tan pronto como se produce mejoría de los síntomas.

Tratamiento de la lepra en combinación con otros medicamentos: 100 mg VO 1 v/d en combinación con uno o más medicamentos contra la lepra (rifampicina, clofazimina y la etionamida) de 3 a 10 años.

Niños: La seguridad y la eficacia del gel de dapsona al 5% en niños menores de 12 años de edad no han sido establecidas.

Acné vulgar: (12 años y más) por vía tópica frote pequeña cantidad en las zonas afectadas 2 v/d.

Tratamiento de la lepra en combinación con otros medicamentos: 1 a 2 mg/kg VO 1 v/d, máximo 100 mg/d.

Farmacocinética

Absorción casi completa en el TGI. Su volumen de distribución es 1,5 L/kg. Se distribuye en todos los líquidos del cuerpo y presente en todos los tejidos, especialmente hígado y riñón. El 50 a 80% de dapsona circulante se une a proteínas plasmáticas. Metabolismo hepático por acetilación. Su $t_{1/2}$ es de 30 h (rango 10 a 50 h). Experimenta circulación enterohepática. Se excreta principalmente por orina, 20% como fármaco inalterado. Es dializable.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la placenta, no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas, sin embargo el beneficio pesa más que el riesgo potencial para el feto. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna, ha demostrado efectos tumorigénicos en animales, no debe ser usada. (3) **Pediatría:** evitar su uso en niños con deficiencia de G6PDH. (4) **Geriatría:** pacientes con disminución de la función renal tienen disminuida la excreción de dapsona. (5) **Insuficiencia renal:** necesita ajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** aumenta la hepatotoxicidad, monitorizar durante el tratamiento. (7) **Anemia severa, deficiencia de G6PDH, deficiencia de metahemoglobina reductasa o hemoglobina M.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a dapsona.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash; fiebre; náusea, vómitos; anorexia; cefalea transitoria.

Poco frecuentes: discrasia sanguínea (metahemoglobinemia y sulfahemoglobinemia por deficiencia de G6PDH) que causan cianosis y orina oscura, anemia hemolítica, leucopenia, síndrome nefrótico; hepatitis, ictericia colestásica, neuropatía periférica, reacciones de hipersensibilidad, visión borrosa; fotosensibilidad; insomnio; irritabilidad; psicosis aguda.

Raras: hipoalbuminemia; necrólisis epidermal; atrofia óptica; agranulocitosis; anemia

aplásica; síndrome sulfona; dermatitis exfoliativa, adenopatía, necrosis papilar renal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Signos de sobredosis: náusea, vómito e hiperexcitabilidad, ocurrida después de min o 24 h de la ingestión del medicamento, la metahemoglobinemia induce depresión, cianosis y convulsiones. La hemólisis puede ocurrir 7 a 14 días después de la ingestión. El tratamiento es por lavado gástrico, seguido por carbón activado; para la metahemoglobinemia puede ser administrado azul de metileno IV. La hemodiálisis puede ser usada para aumentar la eliminación. La administración de oxígeno y líquidos completan el tratamiento.

Interacciones

Medicamentos

PABA: puede antagonizar los efectos bacteriostáticos en la enfermedad de Hansen, pero no en casos de dermatitis herpetiforme.

Hemolíticos (fenilbutazona, metildopa, nitrofuranos, primaquina, entre otros): pueden incrementar el riesgo de efectos adversos.

Didanosina: el buffer presente en la preparación de didanosina disminuye la absorción de dapsona.

Warfarina: incrementa el tiempo de protrombina.

Probenecid: reduce la excreción urinaria de los metabolitos de dapsona, incrementando los niveles plasmáticos. Monitorizar al apaciente.

Rifampicina: incrementa el metabolismo hepático de dapsona. Monitorizar la falta de eficacia.

Trimetopim: Incrementa los niveles en sangre de ambas drogas, incrementando posiblemente los efectos farmacológicos y tóxicos de cada droga.

Antagonistas del ácido fólico como metotexate, pirimetamina: incrementa el riesgo de reacciones hematológicas adversas. Evitar usar juntos.

Clofazimina: dapsona puede antagonizar sus propiedades antiinflamatorias.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No reportados.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de los 40°C, preferible entre 15 y 30°C, a menos que existan otras especificaciones del fabricante. Almacenar en recipientes bien cerrados y resistentes a la luz.

Información básica para el paciente

Administrar con o después de los alimentos para evitar irritación gástrica. Asegurar una adecuada ingesta de líquidos.

Advertencia complementaria

Pueden ocurrir reacciones de fotosensibilidad con la exposición al sol. El azul de metileno no debe ser administrado en pacientes con deficiencia de G6PDH, ya que es ineficaz para tratar la metahemoglobinemia.

RIFAMPICINA

R: C

Tableta 300 mg, 150 mg

Indicaciones

(1) Tuberculosis activa. (2) Infecciones por VIH-Tuberculosis activa. (3) Infecciones por VIH-Tuberculosis inactiva. (4) Tuberculosis inactiva. (5) Meningitis meningocócica. (6) Reactivación de tuberculosis. (7) Tuberculosis extrapulmonar.

Espectro

Son sensibles *Mycobacterium bovis*, *M. kansasii*, *M. marinum*, y *M. tuberculosis*, algunas cepas de *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. fortuitum*. Activa *in vitro* contra muchas bacterias gram (+) y algunas gram (-) incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Bruceella melitensis* y *Legionella pneumophila*. *M. leprae* dapsona resistente y dapsona susceptible en ratones. A concentraciones muy altas contra *Chlamydia trachomatis*.

Dosis

Adultos: Tuberculosis activa: inicialmente, 10 mg/kg/d (en combinación con isoniazida y pi-

razinamida) VO o IV durante 2 meses; máximo, 600 mg/d y luego 10 mg/kg/d (en combinación con isoniazida) durante 4 meses o ya no es necesario.

Infección por el VIH - tuberculosis activa: inicialmente, 10 mg/kg/d (en combinación con isoniazida y pirazinamida) VO o intravenosa durante 2 meses; máximo 600 mg/d y luego 10 mg/kg/d (en combinación con isoniazida) durante 4 meses o más según sea necesario.

Tuberculosis extrapulmonar: inicialmente, 10 mg/kg/d (en combinación con isoniazida y pirazinamida) VO o intravenosa durante 2 meses; máximo, 600 mg/d, y luego 10 mg/kg/d (en combinación con isoniazida) durante 4 meses o más según sea necesario.

Niños: Tuberculosis; 10 mg/kg/d VO, máximo 600 mg 1 v/d.

Portadores asintomático de meningitis meningocócica (profilaxis): Niños > 1 mes: 10 mg/kg c/12 h por 2 d. Neonatos: 5 mg/kg c/12 h por 2 d.

Farmacocinética

Se absorbe completamente en el TGI. Los alimentos retrasan la absorción. Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos del cuerpo, incluyendo LCR, seminal, pleural, y seroso (*ascitis*), lágrimas y saliva; hígado, próstata, pulmón y huesos. Se une a proteínas plasmáticas en un 84 a 91%. Se metaboliza en el hígado por desacetilación. Sufre circulación enterohepática. Se excreta sin cambios entre un 6 a 30% en la orina; alrededor del 60% es excretado en heces, t_{1/2} en adultos 1,5 a 5 h. La rifampicina no es eliminada por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, alcanzando concentraciones séricas mayores a las maternas; estudios realizados no demuestran problemas. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna en bajas concentraciones; estudios no han demostrado problemas. (3) **Pediatría:** la seguridad en niños menores de 5 años no ha sido establecido. (4) **Geriatría:** existe mayor riesgo de

hepatitis. (5) **Insuficiencia hepática:** la vida media se prolonga significativamente, mayor riesgo de hepatitis. (6) **Insuficiencia renal:** en casos severos ajustar la dosificación; disminuir el 50% de la dosis en pacientes con depuración de creatinina menor de 10 mL/min. (7) **Alcoholismo.** (8) **Enfermedades convulsivas.**

Contraindicaciones

El uso concomitante con atazanavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir (no potenciado o potenciado con ritonavir), o tipranavir. Hipersensibilidad a la rifampicina, cualquier componente del producto, o cualquiera de las rifamicinas.

Reacciones adversas

Frecuentes: orina, lágrimas, saliva, líquido cefalorraquídeo, lentes de contacto blandos adquieren una coloración rojo anaranjada. Ardor en el estómago, pérdida de apetito, náuseas, aumento en las pruebas de función hepática.

Poco frecuentes: hepatotoxicidad, disturbios gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal), colitis pseudomembranosa; reacciones alérgicas; cefalea, somnolencia, vértigo.

Raras: síndrome gripal, trombocitopenia, púrpura, anemia hemolítica, eosinofilia, leucopenia; shock y falla renal, particularmente con terapia intermitente; crisis adrenal aguda en pacientes con insuficiencia adrenocortical; hiperuricemia; anafilaxia; miopatía proximal severa y debilidad muscular.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Signos de sobredosis incluyen: letargo, náusea y vómitos; hepatotoxicidad incluyendo hepatomegalia, ictericia, elevados niveles de bilirrubina y pérdida de conciencia. Puede aparecer una coloración rojo-anaranjada en la piel, orina, sudor, lágrimas, saliva y heces. Realizar lavado gástrico, seguido de tratamiento con carbón activado; si es necesario inducir la

diuresis. Realizar drenaje biliar si la disfunción hepática persiste más de 24 a 48 horas.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol, paracetamol, amiodarona, antiroideos, carmustina, valproato, eritromicina, isoniazida, entre otros: incrementan el riesgo de hepatotoxicidad.

Corticoides, teofilina, aminofilina, barbitúricos, bloqueadores beta, ciclosporina, anticoagulantes e hipoglucemiantes orales, dapsona, clofibrato, estatinas, digitálicos, quinidina, fenitoína, propafenona, antimicrobicos azoles, fluconazol, cloranfenicol, verapamilo, antiretrovirales inhibidores de la proteasa (indinavir, ritonavir): disminuyen sus efectos por incremento de su metabolismo hepático inducido por rifampicina.

Anticonceptivos orales: pueden ocasionar marcada reducción del efecto estrogénico, riesgo de embarazo.

Antiácidos, anticolinérgicos, opiáceos, preparados de ácido aminosalicílico: reducen la absorción de rifampicina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Altera las concentraciones normales de ácido fólico y vitamina B₁₂. rifampicina puede causar una retención temporal de sulfobromoftaleína en la prueba de excreción hepática; interfiere también con el material de contraste en los estudios de vesícula y uroanálisis basado en espectrofotometría.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de los 30°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Las cápsulas de rifampicina deben ser protegidas del aire, luz, y el excesivo calor. Conservar en recipientes cerrados y resistentes a la luz.

Información básica para el paciente.

Administrar con el estómago vacío para obtener una absorción máxima, esto debe compensarse con la administración posterior de alimentos para disminuir la intolerancia gastrointestinal.

Advertencia complementaria

Los efectos adversos se producen con mayor frecuencia en tratamiento intermitente o después de reiniciar el tratamiento.

6.2.4 Antituberculosos**AMINOSALICILATO SÓDICO R: C**

Tableta 800 mg/g (equivalente a 579,7 mg/g ácido aminosalicílico - PAS)

Indicaciones

Tuberculosis.

Espectro

Son sensibles: *Mycobacterium tuberculosis*.

Dosis

Adultos: Tuberculosis en asociación a otros fármacos antituberculosos: 3,3 a 4 g (de ácido aminosalicílico) 3v/d ó de 5 a 6 g c/12 h. Dosis máxima 20 g/d (de ácido aminosalicílico).

Niños: Tuberculosis en asociación a otros fármacos antituberculosos: 50 a 75 mg/kg c/6 h (de ácido aminosalicílico) ó 66,7 a 100 mg/kg c/12 h. Dosis máxima 12 g/d (de ácido aminosalicílico).

Farmacocinética

Es rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal, difunde rápidamente a varios líquidos caporales, se distribuye rápidamente a riñones, pulmones e hígado. Alcanza elevadas concentraciones en tejido caseoso. Se une a proteínas plasmáticas en un 15%, su biotransformación es hepática, más del 50% se acetila a metabolitos inactivos. La vida media de eliminación en función renal es de 45 a 60 minutos. Su eliminación es renal. No se conoce si aminosalicilato sódico es removido por diálisis.

Precauciones

(1) Embarazo: la seguridad y eficacia no ha sido establecida, sin embargo, se puede usar

en caso de pacientes multidrogoresistente. **(2)**

Lactancia: se distribuye en leche materna. **(3) Pediatría:** la seguridad y eficacia no ha sido establecida. **(4) Geriatría:** no hay estudios. **(5) Insuficiencia renal y hepática:** no recomendado. **(6) Pacientes sensibles a otros salicilatos.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ácido aminosalicílico, pacientes con severo daño renal.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, hipersensibilidad, eosinofilia, fiebre, dolor articular, leucopenia, rash cutáneo, debilidad, irritación gástrica.

Poco frecuentes: cristaluria, bocio o mixedema (tratamiento prolongado a dosis altas), anemia hemolítica, hepatitis e ictericia, síndrome semejante a la mononucleosis infecciosa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales, tratamiento de soporte.

Interacciones**Medicamentos**

Antituberculosos: disminuye la concentración de rifampicina, reduce el porcentaje de acetilación de isoniazida.

Probenecid: incrementa su concentración.

Digoxina: disminuye la absorción gastrointestinal de digoxina.

Anticoagulantes derivados de cumarinas o hidantoínas: sus efectos pueden ser incrementados debido a la menor síntesis de los factores de coagulación.

Vitamina B₁₂: puede afectar la absorción a nivel intestinal de vitamina B₁₂.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Interfiere en la concentración de albumina y AST, en la identificación cualitativa de cetonas, bilirrubina, urobilinógeno y porfobilinógeno, a su vez, en la determinación de glucosa en orina cuando se usa sulfato cúprico (Ej. Solución Benedict).

Almacenamiento y estabilidad

Se desintegra rápidamente en lugares húmedos, cálidos y expuestos a la luz, mantenerlos en congeladora o refrigeradora. Evitar exposición excesiva al calor. No usar en caso de que el empaque este deteriorado o los gránulos sean de color marrón oscuro o morado.

Información básica para el paciente

Considerar el uso de Vitamina B₁₂ en pacientes con más de 1 mes de tratamiento.

Advertencia complementaria

Puede administrar con o después de las comidas. No tomar aminosalicilato sódico hasta pasadas 6 horas desde la ingestión de rifampicina.

AMIKACINA (COMO R: D
SULFATO)

Inyectable 250 mg/mL / 4 mL

Indicaciones

(1) Infección bacteriana severa. (2) Meningitis bacteriana. (3) Infecciones por quemaduras. (4) Infección del tracto respiratorio, fibrosis quística. (5) Infección de vías urinarias.

Espectro

Son sensibles: bacterias gram positivas: *Staphylococcus aureus* meticillin resistente, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes* (usar en combinación con: penicilina, ampicilina, vancomicina). Bacterias gram negativas: *Acinetobacter*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Shigella sp*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *Y. enterocolitica*. *Mycobacterium avium*.

Pueden ser sensibles: *Staphylococcus epidermidis*, *V. vulnificus*.

Dosis

Adultos: En general se recomienda calcular la dosis en relación al peso ideal estimado.

Infección bacteriana severa: 15 mg/kg/d VI o IM dividida c/8 a 12 h, dependiendo del tipo y gravedad de la infección. La dosis total diaria

no debe exceder a 15 mg/kg/d. En pacientes con sobrepeso la dosis total diaria no debe exceder a 1,5 g/d.

Meningitis bacteriana: 15 mg/kg/d IV dividido c/8 h, no debe utilizarse como único agente en el tratamiento de meningitis bacteriana. Puede considerarse la administración intraventricular en pacientes que no responden a la administración parenteral en dosis de 5 a 50 mg/d, con una dosis usual de 30 mg/d.

Infecciones de vías urinarias: 250 mg IM o IV 2 v/d. *Mycobacterium tuberculosis*: IM 15 mg/kg/d 5 v/sem como un fármaco adjunto al tratamiento de la tuberculosis. Reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, según la depuración de creatinina: ≥ 60 mL/min: c/8 h, 40 - 60 mL/min: c/12 h; 20 - 40 mL/min: c/24 h; < 20 mL/min: monitorizar los niveles de aminoglucósidos. Los pacientes con fibrosis quística excretan amikacina más rápido y podrían requerir mayores dosis para alcanzar el pico de concentración ideal.

Niños: Infección bacteriana severa (neonatos) dosis de carga: 10 mg/kg IV / IM seguido de 7,5 mg/kg IV intravenosa c/12 h. La dosis total diaria no debe exceder a 15 mg/kg. En lactantes y niños la dosis recomendada es 15 mg/kg/d IV / IM dividida c/8 a 12 h. La dosis total diaria no debe exceder a 15 mg/kg/d.

Meningitis bacteriana: edad de 0 a 7 días: 15 - 20 mg/kg/d VI dividido en 12 h; niños de 8 - 28 días: 30 mg/kg/día IV dividida cada 8 h; mayores de 28 días: 20 a 30 mg/kg/d IV dividido c/8 h. No debe usarse como agente único en el tratamiento de meningitis bacteriana.

Farmacocinética

Se administra por vía parenteral. Se distribuye ampliamente, aunque penetra mínimamente al líquido cefalorraquídeo e intraocular. Atraviesa la placenta y en oportunidades se concentra en cantidades significativas en el cordón umbilical y líquido amniótico. Se une pobremente a proteínas plasmáticas. No se metaboliza. Se excreta principalmente por orina, pequeñas cantidades pueden ser excretadas por bilis y leche materna. Su t_{1/2} es 2 a 3

horas; pero en pacientes con daño renal severo puede incrementarse a 30 y hasta 86 horas.

Precauciones

Considerar siempre la relación beneficio/riesgo para su uso, debido a su estrecho rango terapéutico. Ya que la mayoría de reacciones adversas son dosis dependiente, es fundamental individualizar el cálculo de la dosis administrada y la duración del tratamiento (en lo posible no exceder de 7 días). Realizar un seguimiento clínico cercano evaluando la función renal y cócleo vestibular, especialmente en los casos de alto riesgo.

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, con riesgo de ser nefrotóxico en el feto humano y causar sordera congénita bilateral e irreversible. Se debe evitar su uso, considerar riesgo/beneficio. (2) **Lactancia:** es excretado por leche materna en pequeña, pero variable cantidad; sin embargo, es pobremente absorbida VO, usar con precaución. (3) **Pediatría:** los neonatos presentan eliminación renal prolongada y riesgo de toxicidad. (4) **Geriatría:** los gerontes tienen mayor riesgo de oto/nefrototoxicidad, controlar la función renal y reajustar dosis. (5) **Insuficiencia renal:** mayor riesgo de oto/nefrototoxicidad, requiere reajustar dosis y de preferencia medir concentraciones plasmáticas. (6) **Insuficiencia hepática:** riesgo para nefrototoxicidad y posiblemente para ototoxicidad, usar con cautela; si hay ascitis, la dosis se calcula en base al peso real. (7) **Fibrosis quística, quemaduras:** pueden requerir dosis mayores e intervalos de administración acortados, de preferencia medir concentraciones plasmáticas. (8) **Deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca:** mayor riesgo de nefrototoxicidad. (9) **Obesidad:** estimar dosis basada en el peso ideal más factor de corrección, de preferencia medir concentraciones plasmáticas. (10) **Miastenia grave, botulismo:** puede exacerbar síntomas, evitar su uso. (11) **Alteraciones del VII nervio craneal:** evitar su uso.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a aminoglucósidos o algún otro componente en su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: nefrototoxicidad (poliuria, oliguria); neurotoxicidad (parestias, convulsiones); ototoxicidad (puede ser irreversible); auditiva (hipoacusia inicialmente a tonos de alta frecuencia, tinnitus), vestibular (vértigos, náusea, vómito, ataxia, inestabilidad en la marcha).

Poco frecuentes: hipersensibilidad (mayormente cutánea, muy raramente anafiláctica), algunas atribuibles a la presencia de bisulfito de sodio en las formulaciones parenterales, teniendo más riesgo las personas con asma bronquial.

Raras: bloqueo neuromuscular (depresión respiratoria, debilidad muscular).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Hemodiálisis para removerlo del organismo en caso de insuficiencia renal (la diálisis peritoneal lo elimina en menor extensión). Para el bloqueo neuromuscular: respiración artificial, sales de calcio, agentes anticolinesterasa (neostigmina).

Interacciones

Medicamentos

Uso concurrente con otros aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina), furosemida, vancomicina: aumenta el riesgo de nefrototoxicidad y ototoxicidad.

Amfotericina B, cefalosporinas, ciclosporina, cisplatino, metoxifluorano: aumenta el riesgo de nefrototoxicidad.

Succinilcolina, tubocurare o decametonio, anestésicos inhalantes halogenados, analgésicos opiáceos: se acentúa su actividad bloqueante neuromuscular. Observándose el mismo efecto cuando hay transfusiones sanguíneas masivas.

Antibióticos β -lactámicos (contra *P. aeruginosa* y otros gram negativos), penicilina y ampicilina (contra *Enterococcus sp.*): efectos sinérgicos.

Antibióticos β -lactámicos en insuficiencia renal: inactivación significativa *in vitro* e *in vivo*.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubina. Disminución de calcio, magnesio, potasio y sodio sérico.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener bajo 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Proteger de la congelación. Infusión IV retiene su potencia por 24 h a T° ambiente, en concentraciones de 0,25 y 5 mg/mL en inyección de dextrosa, dextrosa y cloruro de sodio, cloruro de sodio al 0,9%, lactato ringer.

Información básica para el paciente

Reportar las reacciones adversas: problemas auditivos, renales. Se recomienda no mezclar con otros medicamentos por su gran potencial de incompatibilidad. Si es necesario usar junto con β -lactámicos, administrar en zonas diferentes.

Advertencia complementaria

El riesgo de toxicidad parece ser menor con el "esquema de administración de intervalo ampliado" (dosis única diaria); sin embargo, no está claro aún si es tan efectivo como el esquema convencional en todos los casos (niños, endocarditis, insuficiencia renal, inmunocomprometidos, entre otros).

Se recomienda monitorizar la función auditiva y renal, BUN, creatinina sérica, tiempo de C_{máx}, signos vitales, temperatura, peso.

CAPREOMICINA
(COMO SULFATO)

R: C

Inyectable 1 g**Indicaciones**

Tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea en combinación con otros fármacos.

Espectro

Activo para *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. Kansaii* y *M. avium*.

Dosis

Adultos: 15 mg/kg/d (hasta 1 g/d) IM o IV en los primeros 2 - 4 meses, seguido de 15 mg/kg 2 o 3v/sem. La dosis no debe exceder 20 mg/kg/d.

Niños: 15 - 30 mg/kg/d hasta un máximo de 1 g/d.

Dosificación en insuficiencia renal: debe ajustarse de acuerdo al grado de compromiso renal teniendo como referencia al promedio de concentración en estado de equilibrio (10 μ g/mL):

Cl_{cr} > 100 mL/min: 13 - 15 mg/kg c/24 h.

Cl_{cr} 80 - 100 mL/min: 10 - 13 mg/kg c/24 h.

Cl_{cr} 60 - 80 mL/min: 7 - 10 mg/kg c/24 h.

Cl_{cr} 40 - 60 mL/min: 11-14 mg/kg c/48 h.

Cl_{cr} 20 - 40 mL/min: 10 - 14 mg/kg c/72 h.

Cl_{cr} < 20 mL/min: 4 - 7 mg/kg c/72 h.

Farmacocinética

No presenta absorción apreciable por VO, su administración es por vía parenteral. Alcanza su C_{máx} promedio (28 - 32 μ g/mL) entre 1 a 2 h. El t_{1/2} es 4 - 6 h en función renal normal. Se excreta principalmente en orina por filtración glomerular en forma inalterada, alcanzando el 52% en 12 h. Se elimina por hemodiálisis.

Precauciones

(1) **Embarazo:** usar solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial en el feto.

(2) **Lactancia:** se desconoce si se distribuye en leche materna, se recomienda usar con precaución.

(3) **Pediatría y geriatría:** no se ha establecido uso seguro en niños o ancianos.

(4) **Insuficiencia hepática:** puede producir alteraciones en el funcionamiento hepático.

(5) **Insuficiencia renal:** evaluar beneficio/riesgo en pacientes con insuficiencia renal o usar con gran precaución.

(6) **Audición:** alteración del octavo nervio craneal (no se recomienda administración simultánea con agentes antituberculosos Ej. estreptomina).

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad a capreomicina sulfato.

Reacciones adversas

Frecuentes: ototoxicidad: pérdida auditiva subclínica (11%), pérdida clínica (3%), tinnitus, cefalea. Nefrotoxicidad (36% incrementa BUN), alcalosis, alteración electrolítica.

Poco frecuentes: eosinofilia (>5%), leucocitosis y leucopenia hipersensibilidad incluyendo urticaria, prurito, fotosensibilidad y prurito maculopapular que puede asociarse a fiebre.

Raras: dolor, induración, excesivo sangrado y absceso estéril en el lugar de inyección, trombocitopenia, dolor y vértigo. Bloqueo neuromuscular y apnea con dosis altas IV, revertido con neostigmina.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La sobredosis produce falla renal, ototoxicidad, trombocitopenia, desbalance electrolítico. Se administra tratamiento sintomático y de soporte. Proteger las vías respiratorias del paciente, proporcionar ventilación y perfusión. Los signos vitales, gases sanguíneos y electrolitos séricos deben ser meticulosamente monitoreados y mantenidos dentro de los límites aceptables.

Interacciones**Medicamentos**

Agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes: incrementa el efecto y duración.

Aminoglucósidos, colistina, polimixina B y Vancomicina: toxicidad aditiva (nefro, ototoxicidad y parálisis respiratoria).

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se ha documentado interferencias.

Almacenamiento y estabilidad

El polvo estéril de sulfato de capreomicina debe ser almacenado a temperatura entre 15 - 30°C. Luego de reconstituido el polvo estéril con cloruro de sodio al 0,9% o agua estéril para inyección, puede ser guardada por 24 horas a 2 - 8°C. La solución de sulfato de capreomicina puede desarrollar un color pajizo pálido u oscurecerse con el

tiempo, no se asocia a la pérdida de potencia o toxicidad.

Información básica para el paciente

Ante una disminución o pérdida de la audición debe acudir inmediatamente al médico. Hidratar al paciente para mantener una producción adecuada de orina.

Advertencia complementaria

La función renal, auditiva y vestibular deberán ser evaluadas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante él mismo.

CICLOSERINA**R: C****Tableta 250 mg****Indicaciones**

(1) Tratamiento de tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea en asociación con otros antituberculosos. (2) Infecciones del tracto urinario (ITU), menos efectiva que otros antimicrobianos.

Espectro

Son sensibles: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. smegmatis*. Algunas bacterias gram (+) y gram (-) incluyendo: *S. aureus*, *Enterobacter*, *E. coli*.

Dosis

Adultos: Tuberculosis: 500 - 750 mg/2v/d VO ó 10 a 15 mg/kg/d. Dosis máxima 1 g/2v/d. ITU: 15 - 20 mg/kg/d, con una dosis máxima de 1g/d.

Niños: No está indicada.

Farmacocinética

Cerca del 70 a 90% de la dosis es absorbida desde TGI. Ampliamente distribuida en tejidos y fluidos corporales tales como pulmón, fluido plural, cerebro espinal, sinovial, bilis, esputo y tejido linfático. Su t_{1/2} es 10 h, no se une a proteínas plasmáticas. Del 60 á 70% de la dosis se excreta ampliamente sin cambio por filtración glomerular dentro de 72 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, alcanzando concentraciones séricas mayores a las maternas; estudios realizados no demuestran problemas. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna en bajas concentraciones; estudios no han demostrado problemas. (3) **Pediatría:** no es necesario estudios rutinarios de la función hepática, excepto en niños con enfermedad hepática pre-existente. (4) **Geriatría:** existe mayor riesgo de hepatitis. (5) **Insuficiencia renal:** en casos severos ajustar la dosificación; disminuir el 50% de la dosis en pacientes con $\text{Clcr} < 10 \text{ mL/min}$. (6) **Insuficiencia hepática:** mayor riesgo de hepatitis. (7) **Alcoholismo.** (8) **Enfermedades convulsivas, psicosis.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a cicloserina, historia de epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, insuficiencia renal severa, consumo excesivo de alcohol.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, cefalea, mareos, coma, temblor, disartrias, vértigo, confusión, nerviosismo, irritabilidad, psicosis, paranoia, catatonía, contracciones, hiperreflexia, alteraciones visuales, parestias, convulsiones tónico clónicas, crisis de ausencia, poliartritis.

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva, anemia megaloblástica, reacción de hipersensibilidad inmunológica, rash, alteraciones visuales.

Raras: hipersensibilidad, encefalopatía, síndrome de Steven Johnson, hepatotoxicidad.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los signos de sobredosis son depresión del SNC, acompañados de vértigo, hiperreflexia, confusión y convulsiones. Tratar con lavado gástrico y cuidados de soporte, incluye oxígeno, suero, estabilización de la temperatura corporal, tratar las convulsiones con anticonvulsivos y piridoxina de 200 a 300 mg/d.

Interacciones**Medicamentos**

Isoniazida, etionamida: incrementan el riesgo de toxicidad del SNC, adormecimiento, somnolencia y aturdimiento. Usar con extremo cuidado.

Fenitoína: cicloserina puede inhibir el metabolismo de fenitoína produciendo niveles sanguíneos tóxicos.

Alcohol: su uso puede incrementar la incidencia de convulsiones.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se ha reportado.

Almacenamiento y estabilidad

Cicloserina se deteriora cuando absorbe agua y es destruido en un pH neutro o ácido. Las cápsulas de cicloserina deben ser almacenadas herméticamente en ambientes con temperatura de 15 - 30°C.

Información básica para el paciente

Abstenerse de consumir alcohol.

Advertencia complementaria

El consumo de cicloserina después de los alimentos reduce la irritación gástrica. Evitar hacer tareas arriesgadas que requieran alerta mental.

**CIPROFLOXACINO
(COMO CLORHIDRATO)****Tableta ranurada 500 mg**

(ver sección 6.2.2.4 Quinolonas)

**ESTREPTOMICINA R: D
(COMO SULFATO)****Inyectable 1 y 5 g****Indicaciones**

(1) Tuberculosis activa (en asociación con otros antituberculosos). Alternativa en: (2) Brucelosis. (3) Chancroide y Granuloma inguinal. (4) Endocarditis enterocócica y estreptocócica (asociada con penicilina o ampicilina). (5) Infecciones tracto urinario. (6) Pla-

gue. (7) Tularemia. (8) Septicemia por gram negativos. (9) Infección por *H. influenza*. (10) Neumonía por *K. Pneumoniae*.

Espectro

Particularmente activo contra *Micobacterium tuberculosis*, así como también sobre muchos gram (-) incluyendo *Yersinia*, *Brucella* y *Francisella*, pero no contra *Pseudomonas aeruginosa*. Desarrolla resistencia rápidamente en muchos organismos.

Dosis

Adultos: En asociación con otros antituberculosos para los dos primeros meses de la terapia, 15 mg/kg/d, como máximo 1 g/d IM o 25 a 30 mg/kg/ en dos o tres veces por semana, como máximo 1,5 g/dosis.

Brucelosis: 1 - 2 g/d IM dividido c/6 - 12 h; máximo 2 g/d.

Chancroide: 1 - 2 g/d IM dividido c/6 - 12 h; máximo 2 g/d.

Granuloma inguinal: 1 - 2 g/d IM dividido c/6 - 12 h; máximo 2 g/d.

Endocarditis enterocócica: 1g 2v/d por 2 sem, seguida de 500 mg/2v/d IM por 4 sem en asociación a penicilina o 7,5 mg/kg/c/12 h IV/IM en combinación con una penicilina (ampicilina sódica 2 g/c/4h IV o penicilina 24 millones de unidades/d IV continua o 4 millones de unidades IV c/4 h durante 4 a 6 sem.

Cuando no se tolera las penicilinas 7,5 mg/kg/c/12 h IV / IM y vancomicina 15 mg/kg/c/12 h IV durante 6 sem.

Endocarditis estreptocócica: 1g /2v/d IM por 2 sem, seguida de 500 mg/2v/d IM por 4 sem en asociación a penicilina.

Tularemia: 1 a 2g 2 v/d por 7 a 10 d, continuar hasta que el paciente este afebril por 5 a 7 d.

Plague: 1g 2 v/d IM por un mínimo de 10 d.

Infección por *H. influenza*: 1 - 2 g/d IM dividido c/6 - 12 h; máximo 2 g/d.

Neumonía: 1 - 2 g/d IM dividido c/6 - 12 h; máximo 2 g/d.

Infección al tracto urinario: 1 - 2 g/d IM dividido c/6 - 12 h; máximo 2 g/d.

Septicemia por Gram negativo: 1 - 2 g/d IM dividido c/6 - 12 h; máximo 2 g/d.

Niños: Tuberculosis: 20 - 40 mg/kg/d IM, máximo 1 g/d o 25 - 30 mg/kg/ 2 - 3 v/sem IM, máximo 1,5g/d, en combinación con otros antituberculosos para los dos primeros meses de la terapia.

Endocarditis enterocócica: 10 - 15 mg/kg 2 v/d IV/IM en combinación con una penicilina (ampicilina sódica 300 mg/kg dividida en 4 - 6 dosis IV, dosis máxima 12g/d o penicilina 300 000 unidades kg dividida en 4 - 6 dosis IV, dosis máxima 24 millones/unidad) por 4 - 6 sem. Cuando no se tolera las penicilinas 10 - 15 mg/kg 2v/d IV/IM y vancomicina 40 mg/kg/ dividida en 2 - 3 dosis por 6 sem.

Brucelosis, chancroide, granuloma inguinal, septicemia por gram negativo, infección por *H. influenza*, neumonía, infección al tracto urinario: 20 a 40 mg/kg/d IM en dosis dividida c/6 a 12 h.

En neonatos: 7,5 mg/kg IM c/12 h.

Farmacocinética

Pobre absorción después de administración oral, buena absorción IM. Se distribuye en la mayoría de tejidos y fluidos, excepto el cerebro, pobre penetración intraocular. Se une en 36% a proteínas plasmáticas. Su $t_{1/2}$ es cerca de 2,5 horas. Rápidamente excretado por filtración glomerular, pequeñas cantidades son eliminadas en la bilis y en la leche. No es metabolizado.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, puede ser nefrotóxico para el feto y ocasionar sordera congénita bilateral irreversible, no se recomienda su uso. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna; sin embargo su absorción en el TGI no es significativa; estudios no han demostrado problemas. (3) **Pediatría:** ajustar la dosificación en los lactantes, altas dosis deprimen el SNC (estupor, flacidez, coma o depresión respiratoria profusa). (4) **Geriatría:** riesgo de efectos adversos. (5) **Insuficiencia hepática:** no requiere ajuste de dosis. (6) **Insuficiencia renal:** ajustar la dosificación en relación a la depuración de creatinina, disminuyendo la dosis o prolongando ésta. (7) **Miastenia grave, botulismo**

en lactantes o parkinsonismo: incrementan el riesgo de bloqueo neuromuscular. **(8) Ototoxicidad auditiva y vestibular.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a estreptomycinina y a otros aminoglucósidos. Nunca administrar IV.

Reacciones adversas

Frecuentes: ototoxicidad (tinnitus, vértigo, mareos, ataxia, pérdida de la audición) coclear y vestibular, nefrotoxicidad, neuritis periférica, neurotoxicidad (alteración nervio óptico, neuritis periférica, aracnoiditis, encefalopatía), eosinofilia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia.

Poco frecuentes: pérdida de la visión (neuritis óptica), hipersensibilidad, alergia, rash, fiebre, urticaria, eritema, prurito, purpura, linfadenopatía, úlceras en la boca, anafilaxia, anemia hemolítica, miastenia gravis.

Raras: bloqueo neuromuscular, alteración ritmo cardíaco, síndrome Steven Jonhson, alteración en coagulación sanguínea, eritrodermia exfoliativa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves.

Los signos de sobredosis incluyen ototoxicidad, nefrotoxicidad, y toxicidad neuromuscular. Eliminar la droga por hemodiálisis o diálisis peritoneal. El tratamiento con sales de calcio, anticolinesterasas revierten el bloqueo neuromuscular.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglucósidos, capreomicina, cefalosporinas, cisplatino, metoxiflurano, amfotericina B y vancomicina: pueden aumentar el riesgo de ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular. Usar en asociación con precaución. Pueden requerirse determinaciones audiométricas o de la función renal en forma periódica.

Bumetanida, ácido etacrínico, furosemida: pueden aumentar el riesgo de ototoxicidad.

Dimenhidrinato, otros antieméticos y antivertiginosos: pueden enmascarar la ototoxicidad inducida por estreptomycinina.

Anestésicos inhalantes, transfusiones sanguíneas de sangre citrada, bloqueadores neuromusculares despolarizantes y no despolarizantes: incrementan el riesgo de bloqueo neuromuscular.

Indometacina intravenosa: disminuye el aclaramiento renal del aminoglucósido, requiriéndose ajuste de dosis.

Penicilinas: sinergismo bactericida contra *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* y *Serratia*; sin embargo son física y químicamente incompatibles y son inactivados cuando se mezclan o administran juntos. No usar juntos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Estreptomycinina puede producir falsos positivos en el test de glucosa en orina con sulfato de cúprico (reacción de Benedict o Clinitest).

Almacenamiento y estabilidad

Estreptomycinina sulfato, en polvo para inyección, debe ser almacenado de 15 a 30°C y protegido de la luz. La solución estéril reconstituida de estreptomycinina sulfato es estable por 1 semana cuando es guardada a temperatura ambiente y protegida de la luz, sin embargo considerar la contaminación microbiana.

Información básica para el paciente

Reportar prontamente las reacciones adversas. Asegurar una adecuada hidratación. Alternar el sitio de inyección para disminuir la irritación.

Advertencia complementaria

Puede causar dermatitis grave en personas sensibles, por lo que los farmacéuticos, enfermeras que manipulan este fármaco deben colocarse mascarilla y guantes de goma.

ETAMBUTOL

R: B

Tableta 400 mg

Indicaciones

(1) Tuberculosis activa (en asociación con otros antituberculosos). **(2)** *Mycobacterium*

avium Complex MAC pulmonar (en combinación con otros antituberculosos), profilaxis secundaria en pacientes con VIH quienes previamente han sido tratados por diseminación de la infección de MAC.

Espectro

Etambutol es altamente específico y activo contra organismos del género *Mycobacterium*.

Dosis

Adultos: Según esquema uno y dos, dosis diaria: 3 tabletas de 400 mg al día VO. Dosis bisemanal 40 mg/kg VO. Pacientes con menos de 50 kg de peso administrar en relación al peso (15 - 20 mg/kg/d). En esquemas multi-resistente 25 mg/kg/d,

Intervalos de dosis en insuficiencia renal

Pacientes con Cl_{cr} 70 - 100 mL/min: la dosis no debe exceder de 15 mg/kg/d; Cl_{cr} < 70 mL/min: reducir dosis; Cl_{cr} de 10 - 50 mL/min: administrar dosis usual cada 24 - 36 h; Cl_{cr} < 10 mL/min: administrar cada 48 h.

Niños > 13 años: igual a adultos. Niños menores no se ha establecido la dosificación, (no se recomienda en niños < 7 años, por la dificultad para monitorizar su agudeza visual).

Farmacocinética

Absorción rápida, 75 - 80% de la dosis por TGI. Su absorción no es afectada sustancialmente por los alimentos. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos y fluidos del organismo, especialmente en pulmón, eritrocitos, saliva, y riñones; en menor cantidad en el LCR, ascinos, y pleura. Etambutol se une 20 - 30% a proteínas plasmáticas. Sufre metabolismo hepático parcial. A las 24 h, se excreta aproximadamente el 50% de la droga en forma inalterada, 8 - 15% como metabolitos inactivos en orina y 20 - 22% por heces en forma inalterada. Tiempo de vida media 3,3 h. que se prolonga en insuficiencia renal o hepática. Etambutol puede ser removido con diálisis peritoneal y, en menor magnitud, por hemodiálisis

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la barrera placentaria, alcanzando aproximadamente 30% de las concentraciones séricas maternas, los estudios realizados no han demostrado problemas. **(2) Lactancia:** se excreta por leche materna en concentraciones similares a las séricas maternas; sin embargo, no se han demostrado problemas. **(3) Pediatría:** no usar etambutol en menores de 7 años por la dificultad para monitorizar su agudeza visual. **(4) Geriatría:** estudios adecuados no han documentado problemas. **(5) Insuficiencia hepática:** en general no requiere ajuste de dosis. **(6) Insuficiencia renal:** requiere ajuste de dosis. **(7) Pacientes con defectos oculares:** *cataratas, retinopatía diabética, inflamación ocular recurrente.* **(8) Gota.**

Contraindicaciones

Contraindicado en niños menores de 13 años y en pacientes con neuritis óptica o hipersensibilidad a etambutol.

Reacciones adversas

Frecuentes: la neuritis óptica retrobulbar parece ser dosis dependiente, sucede más frecuentemente con dosis diarias de 25 mg/kg y después de 2 meses de tratamiento; sin embargo, también puede producirse con sólo pocos días de tratamiento.

Poco frecuentes: precipitación de la gota aguda, hiperuricemia, confusión mental, desorientación, cefalea, pérdida de apetito, dolor abdominal, náusea y vómito. Exámenes de la función hepática anormales.

Raras: trombocitopenia, erupción cutánea, neuritis periférica y óptica (visión borrosa, dolor de los ojos, ceguera para los colores rojo y verde), reacción anafiláctica.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No existe recomendaciones específicas disponibles, Tratamiento de soporte: después de una ingestión reciente (4 horas ó menos) puede realizarse un lavado gástrico ó inducir al vómito. Disminuir la absorción con carbón activado.

Interacciones**Medicamentos**

Medicamentos neurotóxicos: aminoglucósidos, aspariginasa, capreomicina, carbamazepina, cloranfenicol, otros: pueden aumentar el riesgo de ocasionar neuritis óptica y periférica. Evitar usar juntos.

Sales de aluminio: retardan y reducen la absorción de etambutol. Separar el tiempo de administración por varias horas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se han reportado.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticamente cerrados. Proteger de la luz, humedad y exceso de calor.

Información básica para el paciente

Si es necesario, etambutol puede ser administrado con alimentos para prevenir la irritación gástrica. El paciente debe reportar cualquier efecto inusual, especialmente visión borrosa, ceguera a los colores rojo y verde o cambios en la eliminación de la orina. Los disturbios visuales son reversibles si son detectados a tiempo, los cuales desaparecen dentro de semanas o meses después de discontinuar el tratamiento.

Advertencia complementaria

Debe realizarse periódicamente exámenes oftalmológicos; mensualmente, si la dosis es mayor de 15 mg/kg/d. Exámenes hematopoyéticos, renales, hepáticos y dosaje de ácido úrico deben ser realizados periódicamente durante terapias largas con etambutol.

ETIONAMIDA**R: C****Tableta 250 mg****Indicaciones**

Tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea (en asociación con otros antituberculosos), solo para mayores de 12 años.

Espectro

Activa solo contra microorganismos del genero *Mycobacterium*.

Dosis

Adultos: Dosis inicial 15 - 20 mg/kg/d, usualmente 500 - 700 mg 1 - 2 v/d.

Pacientes con Clcr < 10 mL/min la dosis debe ser el 50% de la normal.

Niños: 15 - 20 mg/kg/d. Dosis máxima 1g/d. Pacientes con Clcr < 10 mL/min la dosis debe ser el 50% de la normal.

Farmacocinética

Aproximadamente el 80% de la dosis oral de etionamida se absorbe rápidamente en el TGI. Se distribuye en tejidos y fluidos corporales, la concentración en plasma y varios órganos es similar. Se une cerca del 30% a proteínas plasmáticas. Su concentración en LCR es igual a la concentración plasmática en pacientes normales o con inflamación de las meninges. Su t_{1/2} es de 2 - 3 h aproximadamente. Es extensamente metabolizada a metabolitos activos e inactivos, probablemente en el hígado. En 24 h, el 15% de la dosis es excretada en orina como fármaco y metabolitos activo, el resto como metabolitos inactivos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la placenta, su seguridad no ha sido establecida, no se recomienda su uso por haber causado efectos teratogénicos en animales. (2) **Lactancia:** no se conoce si es distribuida en leche materna, monitorizar a los lactantes por efectos adversos. (3) **Pediatría:** hay limitada información disponible sobre el uso de etionamida en neonatos, infantes y niños, no debe ser usado en niños menores de 12 años. (4) **Geriatría:** no se reportan estudios. (5) **Insuficiencia renal:** disminuir el 50% de la dosis en pacientes con depuración de creatinina menor de 50 mL/min. (6) **Insuficiencia hepática:** incrementa el riesgo de hepatotoxicidad. (7) **En pacientes que están recibiendo cicloserina e isoniazida.** (8) **Pacientes diabéticos.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a etionamida y en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, sabor metálico, estomatitis.

Poco frecuentes: alteraciones psiquiátricas, depresión mental, demencia, comportamiento violento, somnolencia, vértigo, cefalea, hipotensión postural, hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia, incremento enzimas hepáticas, artropatía, ginecomastia, hipoglucemia, encefalopatía, neuritis periférica, impotencia.

Raras: bocio con o sin hipotiroidismo, disturbios olfatorios, visión borrosa, diplopía, neuritis óptica, pelagra, rash, fotosensibilidad, trombocitopenia y púrpura.

Tratamiento en sobredosis

Los síntomas de sobredosis incluyen neuropatía periférica, anorexia dolor de articulaciones. Tratamiento de soporte, piridoxina 50 - 100 mg/d en adultos (puede utilizarse simultáneamente con etionamida para prevenir o minimizar los síntomas de la neuritis periférica).

Interacciones

Medicamentos

Agentes antituberculosos: Isoniazida, puede incrementar su concentración plasmática, se intensifican sus efectos adversos.

Cicloserina: puede ocasionar mayor incidencia de los efectos sobre el SNC, especialmente crisis convulsivas, puede ser necesario ajuste de dosis.

Medicamentos neurotóxicos (aminogluco-sídeos, asparaginasa, cloranfenicol, cicloserina, metotrexato, metronidazol, lincomicina, fenitoína, vincristina entre otros): pueden incrementar el riesgo de neurotoxicidad, como neuritis óptica y periférica.

Piridoxina: se incrementa las necesidades de esta vitamina, al actuar como antagonista.

Alcohol: reporte de reacción psicótica asociada con la ingesta excesiva de alcohol en pacientes que toman etionamida.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los niveles de transaminasas.

Almacenamiento y estabilidad

Las tabletas de Etionamida deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados a 20 - 25°C.

Información básica para el paciente

Tomar con alimentos para disminuir la irritación gástrica, informar al medico si persisten los trastornos estomacales severos, pérdida del apetito, sabor metálico. Evitar bebidas alcohólicas. Incrementar la ingesta dietética de piridoxina.

Advertencia complementaria

Los efectos neurotóxicos pueden ser aliviados por la administración de piridoxina.

Monitorizar al inicio del tratamiento y periódicamente los niveles séricos de ALT y AST.

ISONIAZIDA

R: C

Tabletas 100 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento de la tuberculosis activa (en asociación con otros antituberculosos) incluida meningitis tuberculosa. (2) Profilaxis de la tuberculosis activa (monoterapia). (3) Tratamiento de la tuberculosis activa en pacientes con VIH. (4) Tratamiento de la tuberculosis inactiva.

Espectro

Activa solo contra organismos del genero Mycobacterium.

Dosis

Adultos: Tuberculosis activa, Dosis diaria: 5mg/kg/d VO hasta un máximo de 300 mg/d. Dosis una, dos o tres/sem: 15 mg/kg (máximo 900 mg/dosis). Profilaxis tuberculosis activa: 300 mg/d VO ó 900 mg 2v/sem. Tuberculosis activa en pacientes con VIH: 5mg/kg/d VO/IM/IV hasta un máximo de 300 mg/d ó 15 mg/kg 2 - 3 v/sem (máximo 900 mg/dosis) en combinación con otros antituberculosos. Tubercu-

losis inactiva: 5mg/kg/d hasta un máximo de 300 mg/d por 9 meses.

Niños: Tuberculosis activa: 10 - 15 mg/kg/d (máximo 300 mg), 20 - 30 mg/kg 2 v/sem VO (máximo 900 mg). Profilaxis tuberculosis activa: 10 - 20 mg/kg/d (máximo 300 mg/d) VO/IM por 9 meses, dar en combinación con piridoxina 1 - 2 mg/kg/d VO. Tuberculosis activa en pacientes con VIH: 10 - 15 mg/kg/d (máximo 300 mg/dosis) o 15 mg/kg 2 v/sem VO en combinación con otros antituberculosos. Tuberculosis inactiva: 10 mg/kg/d, hasta un máximo 300 mg, VO/IM por 6 - 12 meses.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente. Los alimentos pueden reducir la magnitud de su absorción y la $C_{máx}$. Se distribuye en todos los tejidos y fluidos, incluido fluido sinovial, pleural y LCR (90 - 100% de la concentración plasmática coexistente); pulmón y otros órganos; saliva y esputo. Atraviesa placenta y se distribuye en leche materna en niveles similares al plasma. Su unión a proteínas plasmáticas es muy pobre (0 á 10%). Su $t_{1/2}$ está entre 1 a 4 h en la población en general dependiendo de su acetilación sea rápida o lenta, de ésta manera su vía metabólica principal es la *Acetilación*. Sus metabolitos no tienen actividad tuberculostática. Aproximadamente el 75 a 95% es excretado por vía renal dentro de las 24 h como fármaco inalterado y metabolitos inactivos principalmente. Pequeñas cantidades son eliminadas por heces y saliva. Es removida por diálisis peritoneal y hemodiálisis.

Precauciones

(1) Embarazo: su seguridad durante el embarazo no ha sido establecida, los beneficios potenciales para la madre deben ser pesados contra el riesgo para el feto. **(2) Lactancia:** usar con precaución monitorizando al infante por la posible toxicidad de isoniazida. **(3) Pediatría:** infantes y niños toleran grandes dosis del fármaco, la incidencia de hepatitis en niños es rara y no son necesarios los estudios rutinarios de la función hepática. **(4) Geriatria:** existe mayor riesgo de hepatitis después

de los 35 años. **(5) Insuficiencia hepática:** mayor riesgo de hepatotoxicidad. **(6) Insuficiencia renal:** en casos severos ajustar la dosificación; disminuir el 50% de la dosis en pacientes con depuración de creatinina menor de 10 mL/min. **(7) Alcoholismo, diabetes:** por estar desnutridos o predispuestos a retinopatía. **(8) Enfermedades convulsivas.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a isoniazida (INH), enfermedad hepática aguda o daño hepática asociada a INH, artritis, fiebre medicamentosa, escalofríos.

Reacciones adversas

Frecuentes: hepatitis (incrementa el riesgo en pacientes mayores de 35 años), incremento enzimas hepáticas, neuropatía.

Poco frecuentes: hiperglucemia, urticaria, edema angioneurótico, erupción morbiliforme, dermatitis exfoliativa, xerostomía, púrpura trombocitopénica, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, eritema, erupciones acneiformes, fototoxicidad, rash, fiebre, ginecomastia, hipocalcemia, deficiencia de vitamina B6, dolor abdominal, pancreatitis, agranulocitosis, anemia, coagulación intravascular diseminada, eosinofilia, anemia magaloblastica, aplasia células rojas, trombocitopenia, daño hepático, anafilaxia, artritis, rabiomiolisis, meningitis aseptica, ataxia, convulsiones, encefalopatía, nistagmo, vértigo, tinnitus, disartria, letargia, atrofia óptica, neuritis óptica, psicosis, trastornos psiquiátricos.

Raras: pelagra, hepatotoxicidad, lupus eritematoso sistémico, nefrotoxicidad.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Síntomas tempranos de sobredosis incluyen náuseas, vómitos vértigo, visión borrosa, alucinaciones, ocurren 30 minutos a 3 horas después de la ingestión. Mayor dosis causa depresión progresiva del SNC hasta estupor y coma, sufrimiento respiratorio, convulsiones intratables y muerte. Medidas generales. Piridoxina 50 a 100 mg/d en adultos (puede usarse

simultáneamente con INH para prevenir o minimizar los síntomas de la neuritis periférica).

Interacciones

Medicamentos

Antiácidos: disminuyen la absorción oral de INH.

Alcohol (uso crónico), medicamentos hepatotóxicos (paracetamol, amiodarona, antitiroideos, estrógenos, carmustina, valproato, eritromicina, ketoconazol, metotrexato, metildopa, fenotiazinas, sulfas, entre otros): incrementan el riesgo de hepatotoxicidad; además, puede ser necesario un ajuste de dosis de Isoniazida por aumento de su metabolismo, con el uso simultáneo de alcohol.

Corticosteroides: pueden disminuir la eficacia de INH.

Cicloserina: incrementa el riesgo de toxicidad en el SNC.

Disulfiram: aumenta el riesgo de efectos sobre el SNC, tales como mareo, incoordinación, irritabilidad o insomnio. puede ser necesario disminuir la dosis o suspender la administración del disuasivo alcohólico.

Rifampicina: puede acelerar el metabolismo de INH a metabolitos hepatotóxicos.

Fenitoína, carbamazepina: se incrementan las concentraciones séricas del anticonvulsivante por disminución del metabolismo, aumentando el riesgo de su toxicidad.

Anticoagulantes orales aumento del riesgo de hemorragias.

Piridoxina se produce antagonismo incrementando las necesidades de esta vitamina para evitar la producción de neuritis periférica.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

INH altera los resultados del test de glucosa en orina con sulfato de cúprico (reacción de Benedict o Clinitest). Una elevación de la función hepática puede presentarse en un 15% de los casos; pero en la mayoría es transitorio y moderado persistiendo a lo largo de todo el tratamiento.

Almacenamiento y estabilidad

Guardar en recipientes herméticos a temperatura menor de 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C. Proteger de la luz, aire, excesivo calor. Información básica para el paciente.

De preferencia tomar con alimentos para evitar irritación gastrointestinal. La Isoniazida pueden ser tomados al menos una hora antes de los antiácidos que contienen aluminio. Advertir al paciente abstenerse de consumir alcohol.

Advertencia complementaria

Monitorear los efectos adversos, específicamente si se presentase disfunción hepática, toxicidad al SNC y neuritis óptica.

**KANAMICINA (COMO R: D
SULFATO)**

Inyectable 1000 mg

Indicaciones

Tuberculosis activa resistente a medicamentos de primera línea (en asociación con otros antituberculosos).

Espectro

Similar a gentamicina (ver 6.2.2). Activa contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Dosis

Adultos: IM o IV 15 mg/kg/d (1 g/d), 10 mg/kg/id (750 mg/d) en personas mayores de 50 años.

Dosis habitual, 750 - 1 000 mg/d 5 - 7 v/sem; puede reducir a 2 - 3 v/sem después de 2 - 4 meses.

Ajuste de dosis de acuerdo a la depuración de creatinina: CLcr > 50 mL/min: administrar 60 a 90% de la dosis ó administrar c/8 - 12 h. Clcr 10 - 50 mL/min: administrar 30 - 70% de dosis ó c/12 h. CLcr < de 10 mL/min: administrar 20 a 30% de dosis ó administrar cada 24 a 48 h.

Ajustar la dosis en pacientes geriátricos. Después de hemodiálisis debe administrarse 2/3 partes de la dosis normal.

Niños: 15 mg/kg/d ó 25 mg/kg 2 - 3 v/sem.

Farmacocinética

Aproximadamente 1% de la dosis oral es absorbida. Por vía IM el T_{máx} de 1 - 2 h. Relativa difusión del antimicrobiano de la sangre al LCR, aumenta solo con inflamación (usualmente excede el MIC). El t_{1/2} es de 2 - 4 h, incrementándose en anuria a 80. Se elimina completamente por el riñón, principalmente por filtración glomerular.

Precauciones

Considerar siempre la relación riesgo/beneficio para su uso. Debido a su estrecho rango terapéutico y a las reacciones adversas dosis dependientes, es fundamental individualizar el cálculo de dosis y la durante la administración del tratamiento realizar un seguimiento clínico cercano evaluando la función renal y cócleo vestibular, especialmente en los casos de alto riesgo.

(1) **Embarazo:** cruza la placenta, con riesgo de causar nefrotoxicidad en el feto humano y sordera congénita bilateral e irreversible, debe evitarse su uso. (2) **Lactancia:** es excretado por la leche materna en bajos niveles, sin embargo, es pobremente absorbida VO. (3) **Pediatría:** puede causar bloqueo neuromuscular, los neonatos tienen eliminación renal prolongada y mayor riesgo de toxicidad. (4) **Geriatría:** mayor riesgo de oto/nefrotoxicidad; controlar función renal y ajustar dosis de acuerdo a resultados. (5) **Insuficiencia renal:** mayor riesgo de oto/nefrotoxicidad; requiere ajuste de dosis y de preferencia medir concentraciones plasmáticas. (6) **Insuficiencia hepática:** no se reportan estudios, en general no requiere ajuste de dosis. (7) **Deshidratación hipovolemia, insuficiencia cardíaca:** mayor riesgo de nefrotoxicidad. (8) **Desórdenes neuromusculares (miastenia gravis, síndrome parkinsoniano):** puede agravar síntomas, evitar su uso. (9) **Alteraciones del VIII nervio craneal:** riesgo de exacerbación hasta sordera bilateral irreversible parcial o total.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Kanamicina y otros aminoglucoídos (reacción cruzada). Obstrucción intestinal (administración oral).

Reacciones adversas

Frecuentes: nefrotoxicidad (poliuria, oliguria); neurotoxicidad (parestias, convulsiones); ototoxicidad (puede ser irreversible) auditiva (hipoacusia inicialmente a tonos de alta frecuencia), vestibular (vértigo, náuseas, vómito, ataxia, inestabilidad a la marcha).

Poco frecuentes: hipersensibilidad (mayormente cutánea; prurito, eritema, edema; muy raramente anafiláctica), algunas atribuidas a la presencia de bisulfito de sodio en las formulaciones parenterales, teniendo mayor riesgo las personas con asma bronquial, miastenia gravis.

Raras: bloqueo neuromuscular (depresión respiratoria, debilidad muscular).

Tratamiento en sobredosis

Los síntomas de sobredosis incluyen ototoxicidad, nefrotoxicidad, y toxicidad neuromuscular. El tratamiento es mantener una buena excreción urinaria, de al menos 3 mL/kg/h. La hidratación puede ser requerida para promover la diuresis y la eliminación del fármaco. La hemodiálisis o diálisis peritoneal pueden ser usadas. Para el bloqueo neuromuscular; sales de calcio, respiración mecánica asistida y anticolinesterásicos (neostigmina), pueden ser eficaces en su reversión.

Interacciones

Medicamentos

Otros aminoglucoídos, capreomicina: incrementan riesgo de nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular.

Penicilinas, cefalosporinas, amfotericina B, diuréticos, AINE, amiodarona, cisplatino, ciclosporina, aciclovir: pueden incrementar la nefrotoxicidad.

Antibióticos polipeptídicos: pueden incrementar riesgo de parálisis respiratoria y disfunción renal.

Bloqueadores neuromusculares y anestésicos generales: pueden incrementar el riesgo de bloqueo neuromuscular.

Warfarina: pequeños incrementos en su efecto por la disminución en la absorción de vitamina K.

Antimiasténicos: antagonismo de sus efectos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Elevación de los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenada láctica, bilirrubina, BUN, lactato deshidrogenasa. Disminución de las concentraciones séricas de calcio, magnesio, potasio y sodio.

Almacenamiento y estabilidad

Los inyectable debe ser almacenado a una temperatura entre 15 - 30°C, evitar congelar. Kanamicina sulfato es estable por 24 horas a temperatura ambiente en la mayoría de soluciones para infusión IV, incluyendo cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%. La inyección no debe mezclarse con otros fármacos.

Información básica para el paciente

Reportar alguna sensación de vértigo o zumbidos en el oído.

Advertencia complementaria

Monitorizar la creatinina sérica y el BUN cada 2 - 3 días, así como la audición. No preparar mezclas con antibióticos betalactámicos (mutua inactivación); si es necesaria la asociación, administrarlos en lugares distintos. En general se recomienda no mezclar con otros medicamentos.

OFLOXACINO

R: C

Tableta 200 mg

Indicaciones

(1) Infecciones del Tracto Urinario complicadas (solo adultos VO). (2) Neumonía adquirida en comunidad (solo adultos). (3) Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica (solo adultos VO). (4) Infecciones de piel y/o tejido subcutáneo no complicados (solo adultos). (5)

Gonorrea cervical y uretral no complicadas (solo adultos). (6) Infecciones por *Chlamydia* (solo adultos). (7) Enfermedad Inflamatoria pélvica aguda por *C. tricomatis* (solo adultos). (8) Otitis media aguda (1 - 12 años). (9) Conjuntivitis bacteriana. (10) Otitis media crónica. (11) Ulcera corneal. (12) Cistitis no complicada (solo adultos). (13) Infección por *S. aureus* (>1 año). (14) Uretritis no gonocócica (solo adultos). (15) Otitis externa. (16) Prostatitis.

Espectro

Sensibles: gram (+): *Staphylococcus aureus* (cepas meticilino-susceptible) *S. pneumoniae* (cepas susceptibles a penicilinas), *Streptococcus pyogenes*. Gram (-): *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodium falciparum*, *Chlamydia trachomatis*.

No sensibles: gram (+): *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina. Gram (-): *Clostridium difficile*, *Bacteroides distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotamicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. *Mycobacterias*: *Mycobacterium avium*, *M. chelonae*, *M. scrofulaceum*. *Treponema pallidum*.

Dosis

Adultos: Infecciones del tracto urinario: complicada 200 mg c/12 h por 10 d IV para *E. coli* y *K. pneumoniae* y 7 d otros patógenos. No complicada 400 mg/d por 4 d IV luego 400 mg/d por 7 d VO.

Prostatitis: 300 mg c/12 h por 6 sem.

Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad e Infecciones de la piel y estructuras: 400 mg c/12 h por 10 d VO.

Cistitis no complicada: 200 mg/kg c/12 h por 3 d para *E. coli* y *K. pneumoniae* y 7 d otros patógenos. Infección complicada 10 d.

Gonorrea: no complicada 400 mg dosis única. Cervicitis o uretritis debida a *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae*: 300 mg c/12 h por 7 d.

Enfermedad inflamatoria pélvica: 400 mg c/12 h VO de 10 a 14 d.

Conjuntivitis bacteriana: 1 - 2 gotas c/2 - 4 h por 2 d luego 4 v/d por 7 - 10 d.

Úlcera corneal: 1 - 2 gotas c/30 min por 1 - 2 d, luego c/h por 3 - 9 d, luego c/6 h mientras está despierto hasta terminar tratamiento.

Otitis media crónica: 10 gotas 2 v/d por 14 d.

Otitis externa: 10 gotas/d por 7 d.

En pacientes con deficiencia renal y CLcr entre 20 - 50 mL/min: administrar dosis usual c/24 h. En CLcr menor de 20 mL/min: administrar la mitad dosis usual c/24 h.

En insuficiencia hepática: no exceder 400 mg/d (cirrosis).

Niños: Otitis media aguda: 5 gotas 2 v/d por 10 d.

Otitis media crónica: 10 gotas 2 v/d por 14 d.

Otitis externa: 5 gotas/d por 7 d.

Farmacocinética

Alcanza su concentración máxima entre 0,5 - 2 h. Su biodisponibilidad es del 85 a 100%. Su volumen de distribución oscila entre 1 - 2,5 L/kg. Los alimentos no afectan significativamente la absorción de ofloxacino. Se une en un 20 - 32% a las proteínas plasmáticas. Su tiempo de vida media de eliminación en su fase de distribución oscila entre 0,5 - 0,6 h y en la fase terminal oscila entre 4 - 8 h. Menos del 10% de una dosis única es metabolizado. El 70 a 80% excretado sin cambios en orina y de 4 - 8% en heces.

Precauciones

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria, detectándose concentraciones significativas en el cordón umbilical; no se han realizado estudios adecuados en humanos; sin embargo las quinolonas presentan el riesgo de causar artropatías en animales jóvenes. **(2) Lactancia:** se distribuye en leche materna en concentraciones similares a las séricas, riesgo de causar lesiones permanentes de los cartílagos articulares y otros signos de artropatía; no se recomienda en madres en periodos de lactación. **(3) Pediatría:** no se recomienda en niños por riesgo de lesiones a los cartílagos

articulares. **(4) Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas específicos para limitar su uso. No necesita ajuste de dosis en pacientes geriátricos con CLcr mayor de 50 mL/min. **(5) Insuficiencia renal:** su excreción es renal, es necesario ajuste de dosis. **(6) Insuficiencia hepática:** en casos severos, disminuye la depuración de ofloxacino y prolonga su tiempo de vida media, puede ser necesario ajuste de dosis. **(7) Enfermedad del SNC:** incluyendo aterosclerosis cerebral, epilepsia y otros desordenes convulsivos: ofloxacino puede causar estimulación o toxicidad sobre el SNC. **(8) Diabetes:** discontinuar en caso de hipoglucemia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ofloxacino y otras quinolonas.

Reacciones adversas

Frecuentes: cefalea, insomnio, vértigo, diarrea, vómito, náuseas, sentido gusto alterado, rash, prurito, erupción cutánea, eczema, edema, incremento enzimas hepáticas, ardor de ojos, dolor ocular, mioclonías.

Poco frecuentes: fotosensibilidad, necrosis epidérmica tóxica, vasculitis, diabetes insípida, pérdida de peso, artralgia, colitis por *C.difficile*, mialgia, miastenia gravis, rabdomiolisis, debilidad muscular, neurotoxicidad, visión borrosa, conjuntivitis, diplopía, edema ocular y periocular, picor de ojos, queratitis, fotofobia, otalgia, alucinaciones, delirio, paranoia, depresión, manía, agitación, alteración del sueño, estupor, dismenorrea, metrorragia, menorragia, dolor e irritación vaginal, vaginitis, artralgia, artropatía, mialgia, ruptura de tendón, tendinitis.

Raras: síndrome de Tourette, prolongación del intervalo QT, torsades de pointes, alteraciones hematopoyéticas, síndrome de Stevens Johnson, anemia aplásica, agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, hepatitis aguda, insuficiencia hepática aguda, necrosis hepática, ictericia, neuropatía periférica, convulsiones, ictericia, insuficiencia renal aguda,

nefritis intersticial, daño renal, alveolitis alérgica extrínseca, enfermedad del suero.

Tratamiento en sobredosis

Los síntomas de sobredosis incluyen fallo renal, convulsiones, náuseas y vómitos. El tratamiento incluye lavado gástrico y de soporte.

Interacciones

Medicamentos

Antiácidos que contienen aluminio, magnesio y calcio; sucralfato, didanosina, hierro, vitaminas y minerales, suplementos minerales (por debajo del 98% si se administran al mismo tiempo): disminuyen la absorción oral, disminuyendo su efecto.

Antineoplásicos: pueden disminuir el efecto de las fluoroquinolonas.

Xantinas (teofilina, aminofilina): ofloxacino reduce el metabolismo hepático e incrementa el tiempo de vida media de las xantinas, pero en menor proporción comparado con otras quinolonas, usualmente no requieren ajuste de dosis.

Warfarina: puede incrementarse el efecto anticoagulante, por la prolongación del tiempo de protombina.

Aminoglucósidos: efecto aditivo o parcialmente sinérgico *in vitro* contra *Pseudomonas aureginosa* y *Escherichia coli*: sin embargo el sinergismo es imprevisible e indiferente, el antagonismo ha sido reportado más frecuentemente.

Antibióticos β -lactámicos: sinergismo *in vitro*.

Insulina y anti diabéticos orales: alteraciones de la concentración de glucosa en sangre, síntomas de hiperglucemia o hipoglucemia pueden ser reportados.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden incrementar los valores de transaminasas y deshidrogenasa láctica sérica.

Almacenamiento y estabilidad

Las tabletas de ofloxacino deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados a menos de 30°C.

Información básica para el paciente

Los pacientes deben tomar suficiente cantidad de líquidos para asegurar la hidratación y la adecuada excreción urinaria durante la terapia con este medicamento para evitar la cristaluria. Evitar el uso de antiácidos o sucralfato 2 horas antes o después de la ingesta de ofloxacino.

Advertencia complementaria

Informar cualquier rash cutáneo u otra reacción alérgica y evitar la exposición excesiva a la luz solar. Contactar inmediatamente a su médico si se presentan signos de inflamación o dolor en los tendones.

PIRAZINAMIDA

R: C

Tableta 500 mg

Indicaciones

Tratamiento de la tuberculosis (en asociación con otros antituberculosos).

Espectro

Bactericida sólo contra *Micobacterium tuberculosis*, dentro del ambiente intracelular ácido de macrófagos.

Dosis

Adultos: Tuberculosis. 1 000, 1 500 y 2 000 mg/d para 40 - 55 kg, 56 - 75 kg y 76 - 90 kg respectivamente; 1 500, 2 500 y 3 000 mg 3 v/sem para 40 - 55 kg, 56 - 75 kg y 76 - 90 kg respectivamente; 2 000, 3 000 y 4 000 mg 2 v/sem para 40 - 55 kg, 56 - 75 kg y 76 - 90 kg respectivamente.

Pacientes con enfermedad renal terminal, crónica y VIH: 50 - 100% de la dosis usual c/24 h cuando el Clcr < 10 mL/min. Hemodiálisis. 25 - 30 mg/kg/d después de c/sesión.

Pacientes obesos. Utilizar el peso corporal ideal en lugar del total para calcular la dosis.

Niños: 15 - 30 mg/kg/d (máximo 2 000 mg) o 50 mg/kg 2 v/sem (máximo 4000 mg).

Insuficiencia renal: 40 mg/kg 3 v/sem ó 60 mg/kg 2 v/sem Clcr < 50 mL/min evitar pirazinamida.

Hemodiálisis. 40 mg/kg 3 v/sem o 60 mg/kg 2 v/sem, 24 h antes de la diálisis.

Farmacocinética

Buena absorción por VO. Se distribuye ampliamente en el organismo, penetra rápidamente en células, paredes de cavidades, hígado, pulmón. Ingresa a fluido cerebroespinal si las meninges se encuentran inflamadas. Se une a proteínas plasmáticas de 10 a 20%. Es metabolizada en el hígado a ácido pirazinoico (metabolito de mayor actividad), el cual es subsecuentemente hidroxilado a ácido 5 - hidroxipirazinoico (producto de mayor excreción). Su $t_{1/2}$ es aproximadamente 9 - 10 h incrementándose en daño hepático y renal. Es excretado por los riñones, 70% de la dosis es excretado por la orina, principalmente por filtración glomerular. Cerca de 4 - 14% de la dosis es excretada sin cambios, y también excretada en leche materna. Es removida por diálisis.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la placenta, no se han realizado estudios que demuestren problemas. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna en bajas concentraciones; estudios no han demostrado problemas. (3) **Pediatría y Geriátria:** no se han realizado estudios ni documentado problemas. (4) **Insuficiencia hepática:** riesgo de acumulación. (5) **Insuficiencia renal:** en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda reducir la dosis de 20 a 35 mg/kg/d hasta 12 a 20 mg/kg/d. (6) **Diabetes mellitus:** puede impedir la estabilización de los niveles de glucosa. (7) **Historia de gota.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a pirazinamida, Daño hepático severo, gota aguda, porfiria.

Reacciones adversas

Frecuentes: artralgias, hiperuricemia, náusea, anorexia, hepatotoxicidad.

Poco frecuentes: vómito, eritema multiforme, pelagra, porfiria aguda intermitente,

dificultad control glucosa, miopatía, convulsiones.

Raras: fotosensibilidad, trombocitopenia, nefritis intestinal, acné, fiebre, anemia sideroblastica, purpura.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales de sostenimiento. No hay recomendaciones específicas.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol, colchicina: disminuyen su actividad antigotosa, debido a que pirazinamida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico; será necesario ajustar dosis.

Etionamida: se incrementan los efectos adversos de este fármaco.

Ciclosporina: uso concurrente con Pirazinamida disminuiría las concentraciones séricas de ciclosporina.

Medicamentos fotosensibilizadores (amiodarona, hipoglicemiantes orales, antihistamínicos, altas dosis de anticonceptivos orales con estrógenos, diuréticos tiazídicos, etretinato, ketoprofeno, sulfas, tetraciclinas, entre otros): posible efecto fotosensibilizador aditivo.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden aumentar los valores de las transaminasas e interferir con la determinación de cetonas en orina. Puede incrementar los niveles de yodo unido a proteínas plasmáticas y de ácido úrico.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en recipientes bien cerrados.

Información básica para el paciente

La exposición al sol puede ocasionar reacciones de fotosensibilidad.

Advertencia complementaria

Suspender el tratamiento con pirazinamida si los niveles séricos de aminotransferasas se elevan en 5 veces por encima del límite superior normal.

RIFAMPICINA**R: C****Liq. oral 100 mg/5 mL****Tableta 300 mg**

(ver sección 6.2.3 Antileprosos)

6.3 Antifúngicos**AMFOTERICINA B****R: B****Inyectable 50 mg****Indicaciones**

(1) Infecciones fúngicas sistémicas: aspergilosis invasiva, blastomicosis, coccidiomicosis, criptococosis, meningitis criptocócica, histoplasmosis, candidiasis infección cardiovascular, endoftalmítis y osteoarticular, Leishmaniasis mucocutánea americana, Criptococosis pulmonar, Infección por basidiobolus, conidiobolus, mucormicosis, esporotricosis. (2) Infecciones fúngicas severas del tracto urinario, sistema nervioso central, pulmón.

Espectro

Son sensibles *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Mucor*, *Absidia*, *Ficopes spp.* Además las Algas *Prototeca spp.* Y los protozoos *Leishmania braziliensis*.

Dosis

La dosificación varía dependiendo de la formulación utilizada: Amfotericina B convencional (formulada con desoxicolato sódico), Complejo lipídico de amfotericina B, Amfotericina B en dispersión coloidal o Amfotericina B liposomal.

Adultos: Leishmaniasis mucocutánea americana. 0,25 a 1 mg/kg/d IV ó 1,5 mg/kg días alternos. *Aspergilosis invasiva:* 0,25 a 1 mg/kg/d IV ó 1,5 mg/kg días alternos por 11 meses y hasta una dosis total de 3,6 g. Blastomicosis:

0,7 a 1 mg/kg/d IV por 1 - 2 sem. Candidemia (no neutropénica): 0,5 - 1 mg/kg/d IV por 14 d, endoftalmítis: 0,7 - 1 mg/kg/d IV por 4 - 6 sem, infección cardiovascular: 0,6 - 1mg/kg/d IV, Infección osteoarticular: 0,5 - 1 mg/kg/d IV por 2 sem. Coccidiomicosis: 0,25 a 1 mg/kg/d IV ó 1,5 mg/kg días alternos. Meningitis criptocócica - VIH: 0,7 mg/kg/d IV por 2 sem. Coccidiomicosis - VIH: 0,7 - 1 mg/kg/d IV hasta mejoría clínica. Histoplasmosis: 0,7 - 1 mg/kg/d IV por 1sem. Criptococosis: 0,7 - 1 mg/kg/d IV por 4 sem (sin complicaciones neurológicas) y por 6 sem (con complicaciones neurológicas). Infección por basidiobolus, conidiobolus, mucormicosis: 0,25 - 1 mg/kg/d IV ó 1,5 mg/kg días alternos. Esporotricosis: 0,7 - 1 mg/kg/d IV por 4 - 6 sem. Pacientes con Clcr < 10 mL/min: intervalo de dosis entre 24 - 36 h.

Niños: Aspergilosis invasiva - VIH: 1 - 1,5 mg/kg/d IV. Blastomicosis: 1 mg/kg/d IV (neonatos), 0,7 - 1 mg/kg/d IV por 1 - 2 sem (niños). Coccidiomicosis - VIH: 0,5 - 1mg/kg/d IV hasta mejoría clínica. Meningitis criptocócica - VIH: 0,7 mg/kg/d IV. Histoplasmosis: 1mg/kg/d IV por 1 - 2 sem. Candidiasis neonatal: 1mg/kg/d IV por 3 sem. Esporotricosis: 0,7 mg/kg/d IV. Pacientes con Clcr < 10 mL/min: intervalo de dosis entre 24 - 36 h.

Farmacocinética

Buena distribución en pulmones, riñones, músculo, glándulas adrenales, pero mucho mejor en hígado, bazo así como en articulaciones y cavidad pleural inflamada, escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo, atraviesa la barrera placentaria. Se une en 90% - 95% a proteínas plasmáticas. Su metabolismo no está bien definido. El $t_{1/2}$ tiene dos fases: En la fase inicial la vida media en neonato varía entre 8,8 a 62,5 h, en niños varía de 5,5 a 40,3 h, en adultos es aproximadamente 24 horas. En la fase terminal la vida media es aproximadamente 15 días después de la última dosis. Se elimina principalmente por vía renal pero muy lentamente y cerca del 2 al 5% se elimina sin cambios.

Precauciones

(1) **Embarazo:** la amfotericina B atraviesa la barrera placentaria. No se han realizado estudios adecuados ni se han reportado efectos adversos fetales. (2) **Lactancia:** no se conoce si se excreta por la leche materna, sin embargo no se han detectado problemas en humanos. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios sin embargo infecciones sistémicas fúngicas han sido tratados satisfactoriamente en niños y no se han detectado problemas. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (5) **Insuficiencia renal:** debido a que su eliminación es muy lenta puede exacerbar una nefrotoxicidad. (6) **Insuficiencia hepática:** no se han detectado problemas.

Reacciones adversas

Frecuentes: hipotensión, tromboflebitis, diarrea, indigestión, anorexia, náuseas, vómitos, anemia normocítica y normocromica, artralgia, mialgia, cefalea, taquipnea, fiebre, escalofríos, temblor, malestar.

Poco frecuentes: asistole, bradicardia, taquicardia sinusal, taquicardia auricular multifocal, fibrilación ventricular, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, fenómeno de raynouds, eritema, rash, prurito, síndrome Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hipercalemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipotermia, diabetes insípida nefrogénica, anomalía hematópoyética, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatitis, ictericia, incremento enzimas hepáticas, falla hepática aguda, anafilaxia, hipersensibilidad, encefalopatía, déficit neurológico, parkinsonismo, neuropatía periférica, convulsiones, visión anormal, diplopía, quiste subconjuntival, pérdida audición, tinnitus, delirio, alteración función renal, anuria, nefrotoxicidad, oliguria, acidosis tubular renal, broncoespasmo, sibilancias, disnea, hemoptisis.

Contraindicaciones

En hipersensibilidad a la amfotericina B.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Monitorización y medidas generales teniendo en cuenta que la amfotericina B no es hemodializable.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglucósidos, cisplatino, pentamida y otros medicamentos nefrotóxicos: incrementan el efecto nefrotóxico. Evitar el uso simultáneo.

Clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol: pueden antagonizar la amfotericina B.

Corticosteroides, corticotropinas: produce desbalance electrolítico. Requiere monitorización cuidadosa del nivel electrolítico en suero y función cardíaca.

Digoxina: incrementa el riesgo de toxicidad por digitálicos.

Flucitosa y otros antibióticos.

Relajantes musculares, inhibidores de la anhidrasa carbónica: la Amfotericina B puede incrementar el efecto de los relajantes musculares debido a que induce hipocalemia. Tener precaución si se usan juntos.

Zidovudina: incrementa miotoxicidad y nefrotoxicidad.

Medicamentos causantes de discrasias sanguíneas, o depresores de la médula ósea: incrementan el riesgo de anemia u otros efectos hematológicos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se han reportado.

Almacenamiento y estabilidad

Evitar la luz solar. Luego de la reconstitución con el diluyente el fármaco mantiene su potencia por 24 horas a temperatura ambiente (25°C) y por una semana si es refrigerado; sin embargo se recomienda su uso dentro de las 48 horas.

Información básica para el paciente

Los efectos depresores de la médula ósea, causados por la amfotericina B sistémica, pueden aumentar la incidencia de infecciones

microbianas o causar retraso en la cicatrización y hemorragia gingival.

Advertencia complementaria

Es insoluble en agua y puede ser incompatible con cloruro de sodio o agentes bacteriostáticos. Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda administrar IV una dosis de 1 mg en 20 ml de dextrosa 5% durante 20 a 30 min y monitorizar cuidadosamente al paciente vigilando su pulso, frecuencia respiratoria, temperatura y presión sanguínea cada 30 min durante 2 h.

CLOTRIMAZOL

R: B

Tableta vaginal/Óvulo 500 mg

Indicaciones

(1) Candidiasis vulvovaginal, orofaríngea, cutánea. (2) Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis. (3) Pityriasis versicolor.

Espectro

Son sensibles *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *T. rubrun*, *Malassezia furfur*, así como *Stafylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

Dosis

Adultos: *Candidiasis vulvovaginal*; 1 carga del aplicador (aprox. 5 g) de crema 1%, intravaginal por 7 a 14 d; alternativamente 1 óvulo (100 mg) intravaginal por 7d o 2 óvulos (200 mg) intravaginal por 3 d.

Profilaxis: 1 óvulo (500 mg) intravaginal/sem por 6 meses. Alternativamente 200 mg (tableta) intravaginal 2 v/sem por 6 meses.

Candidiasis cutánea, Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis y Pityriasis versicolor; aplicar capa fina de crema 1% 2 v/d durante 3 - 4 sem.

Niños > 3 años con *Candidiasis cutánea, Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis y Pityriasis versicolor*: *dosis igual a adultos*. En *candidiasis vulvovaginal usar en niñas > de 12 años*.

Farmacocinética

Su absorción es limitada, actúa solo en el sitio de aplicación. Su distribución es mínima, tiempo en el cual alcanza su máxima concentración sérica, crema vaginal entre 8 - 24 h, tableta vaginal entre 1 - 2d. No se conoce mucho sobre su metabolismo pero algunos refieren que es hepático. Su excreción biliar.

Precauciones

(1) **Embarazo:** estudios no han demostrado efectos adversos en humanos durante el segundo y tercer trimestre mientras que no se han hecho estudios durante el primer trimestre; sin embargo no ha demostrado ser embriotóxico en ratas. (2) **Lactancia:** no se ha demostrado que el clotrimazol se distribuya en la leche materna usar con precaución. (3) **Pediatría:** no se han demostrado problemas; sin embargo no se recomienda en niños menores de 3 años, ni para uso intravaginal en niñas menores de 12 años. (4) **Geriatría:** no se han registrado problemas. (5) **Insuficiencia renal y hepática:** los estudios no han demostrado problemas.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, anorexia, incremento enzimas hepática.

Poco frecuentes: anomalía electrocardiograma, alopecia, ampollas, dermatitis de contacto, edema, eritema, descamación de piel, prurito, ardor, irritación, escozor, urticaria, náuseas, vómitos, eczema vulvar.

Raras: dolor abdominal, disuria, frecuencia urinaria incrementada, dispareunia.

Contraindicaciones

En hipersensibilidad al clotrimazol.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Suspender el tratamiento.

Interacciones

Medicamentos

Tacrolimus: se incrementa el riesgo de toxicidad por tacrolimus.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C.

Información básica para el paciente

Puede causar irritación de la piel, abstenerse sexualmente durante el tratamiento intravaginal, evitar el contacto con los ojos.

Advertencia complementaria

El clotrimazol no debe ser usado para tratar infecciones fúngicas sistémica.

FLUCONAZOL**R: C****Tableta 150 mg****Inyectable 2mg/mL / 50 mL****Indicaciones**

(1) Candidiasis orofaríngea, urogenital, esofágica. (2) Candidiasis vulvovaginal. (3) Candidiasis sistémica. (4) Meningitis criptocócica. (5) Profilaxis de candidiasis en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y en pacientes inmunodeprimidos.

Espectro

Candida albicans, *C. neoformans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *H. capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *aspergillus spp*,

Dosis

Adultos: Candidiasis vulvovaginal: 150 mg VO en dosis única (sin complicaciones). 150 mg c/72 h VO por 3 dosis (complicada). Candidiasis orofaríngea: 200 mg IV el primer día, luego 100 mg/d por lo menos durante 2 sem para evitar recaídas. Candidiasis sistémica: 800 mg VO dosis de carga, seguido de 400 mg/d (6mg/kg) VO por 14 d después de los primeros resultados negativos del cultivo de sangre y resolución de signos y síntomas de candidemia. Candidiasis esofágica: 200 - 400 mg (3 - 6 mg/kg) IV por 14 - 21 d. Candidiasis esofágica - VIH: 100 mg IV por 14 - 21 d (máximo 400 mg/d). Candidiasis esofágica: 200 mg IV primer día, luego 100 mg/d por 3 semanas y por lo menos 2 sem después de la resolución de los

síntomas. Candidiasis urogenital: cistitis asintomática; 200 - 400 mg/d (3 - 6 mg/kg) IV/VO. Cistitis sintomática; 200 mg/d (3 mg/kg) IV/VO por 2 sem. Meningitis criptocócica: 400 mg/d IV/VO por 8 sem. Profilaxis de candidiasis en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea: 400 mg/d VO, iniciar antes de aparición de neutropenia y mantener hasta 7 d después que los neutrófilos excedan 1 000/mm³.

Niños: *Candidiasis esofágica*; 6 mg/kg IV/VO el primer día, luego 3 mg/kg/d (máximo 12 mg/kg) por lo menos durante 3 sem y continuar hasta por lo menos 2 sem después de la desaparición de los síntomas. *Candidiasis sistémica*: 6 a 12 mg/kg/d IV/VO. *Candidiasis orofaríngea*: 6 mg/kg IV/VO el primer día, luego 3 mg/kg/d por lo menos durante 2 sem para evitar recaídas. *Meningitis criptocócica*: 12 mg/kg IV/VO el primer día, luego 6 - 12 mg/kg/d por 10 a 12 sem después del cultivo negativo del fluido cerebroespinal.

Farmacocinética

La absorción es rápida y casi completa desde el TGI (> 90%). Tiene amplia y buena distribución en saliva, líquido cefalorraquídeo, fluido peritoneal, ojos, piel, uñas y orina. Unión a proteínas plasmáticas de 11 a 12%. t_{1/2} de 25 a 30 h. Metabolismo parcial pues mas del 80% de la dosis administrada se elimina sin cambios en la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no hay estudios adecuados sobre su uso en gestantes; sin embargo no se recomienda su uso. (2) **Lactancia:** es distribuida en la leche materna alcanzando una concentración similar que en el plasma. Por lo que no se recomienda su uso durante esta etapa. (3) **Pediatría:** la eficacia y seguridad en niños menores de 6 meses no ha sido demostrada; sin embargo los reportes de efectos adversos en niños han sido semejantes a los del adulto. (4) **Geriatría:** no hay información que demuestre problemas; sin embargo tener en cuenta la actividad renal. (5) **Insuficiencia renal:** se recomienda ajustar la dosis de acuerdo a la depuración de creatinina (si >50 mL/min. 100% de la dosis; 21 a 49 mL/min 50% de la

dosis) **(6) Insuficiencia hepática:** usar con precaución, posible riesgo de hepatotoxicidad.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, malestar abdominal.

Poco frecuentes: alopecia, rash, erupción cutánea, erupción maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, hipocalemia, insuficiencia adrenal aguda, agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, anafilaxia, hipersensibilidad, convulsiones, vertigo, angioedema, amenorrea.

Raras: prolongación intervalo QT, torsade de points.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fluconazol.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas incluyen disminución de la salivación, respiración y motilidad, incontinencia urinaria y cianosis. El tratamiento incluye hemodiálisis y medidas de apoyo (3 horas de hemodiálisis se remueve 50% de la concentración).

Interacciones

Medicamentos

Cimetidina: puede reducir el nivel plasmático de fluconazol.

Cisaprida: se incrementa la concentración plasmática de cisaprida, puede producir serios efectos cardíacos. Significancia 1.

Ciclosporina: se incrementa la concentración de ciclosporina, riesgo de toxicidad. Significancia 2.

Hidroclorotiazida: puede incrementar la concentración de fluconazol.

Fenitoína puede incrementarse el nivel sérico de fenitoína, produciendo un incremento en los efectos tóxicos de las hidantoinas.

Rifampicina, isoniazida, sulfonilurias, fenitoína y ácido valproico: eleva el nivel de transaminasas hepáticas.

Sulfonilureas, tolbutamina, gliburida: Puede elevarse el efecto hipoglucemiante.

Tacrolimus la concentración de tacrolimus puede ser incrementada.

Teofilina puede incrementarse la concentración de teofilina.

Warfarina puede ser incrementado el efecto anticoagulante de la warfarina.

Alimentos

Cafeína: puede incrementarse la concentración plasmática de cafeína.

Alteraciones en prueba de laboratorio

No reportados.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 5°C y 30°C. Conservar en envases bien cerrados. Luego de la reconstitución la suspensión mantiene su potencia hasta por 14 días.

Información básica para el paciente

Puede tomarse junto a los alimentos, cumplir con el tratamiento.

Advertencia complementaria

La mezcla intravenosa de fluconazol y otro medicamento no es recomendada.

GRISEOFULVINA

R: D

Tableta 250 mg

Indicaciones

Tinea barbae, Tinea capitis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis y Tinea unguium (onicomicosis).

Espectro

Trichophyton rubrum, *T. mentagraphytes*, *T. verrucosum*, *T. magninii*, *T. gallinae* y *T. schoenleinii*, además *Microsporum audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*, y *Epidermophyton floccosum*.

Dosis

Adultos: Griseovulfina microcristalina, Tiña barbae: 500 a 1 000 mg VO 1 v/d hasta que la infección desaparece. Tinea capitis: 500 mg VO 1 v/d durante 4 a 6 sem. Tiña corporis: 500 mg VO 1 v/d durante 2 a 4 sem. Tiña crural:

500 mg VO 1 v/d hasta que la infección desaparece. Tiña pedis: 1 g VO 1 v/d durante 4 a 8 sem. Onicomicosis; 1 g VO 1 v/d durante al menos 4 meses (uñas de las manos) o por lo menos 6 meses (uñas de los pies).

Griseofulvina ultramicrocristalina, Tiña barbae; 375 mg VO 1 v/d o 375 a 750 mg en dosis divididas hasta que la infección desaparece. Tinea capitis: 375 mg VO 1 v/d o en dosis divididas de 4 a 6 sem. Tiña corporis: 375 mg VO 1 v/d o en dosis divididas de 2 a 4 sem. Tiña crural: 375 mg VO 1 v/d o en dosis divididas hasta que la infección desaparece. Tiña pedis: 750 mg VO en dosis divididas de 4 a 8 sem. Onicomicosis; 750 mg VO en dosis divididas, por lo menos 4 meses (uñas de las manos) o por lo menos 6 meses (uñas de los pies).

Niños: Griseovulfina microcristalina, niños de 14 - 23 kg pueden recibir 125 a 250 mg/d y en niños con peso > a 23 kg pueden recibir 250 a 500 mg/d,

Griseofulvina ultramicrocristalina, niños de 14 - 23 kg pueden recibir 82,5 a 165 mg/d y en niños con peso > a 23 kg pueden recibir 165 a 330 mg/d,

Adultos: Griseofulvina ultramicrocristalina: 330 - 375 mg 1 - 2 v/d para Tinea capitis, Tinea corporis, Tinea cruris hasta que la infección desaparezca, generalmente (4 - 6 sem capitis), (2 - 4 sem corporis). 660 - 750 mg/d para Tinea unguium y Tinea pedis por 4 - 8 sem y 4 - 6 meses respectivamente.

Niños: Griseofulvina ultramicrocristalina (> 2 años): 5 - 10 mg/kg 1 - 2 v/d hasta erradicación del microorganismo.

Griseofulvina microcristalina: 10 - 20 mg/kg 1 - 2 v/d.

Farmacocinética

La absorción de la forma ultramicrocristalina es casi completa mientras que de la microcristalina varía desde 25% a 70% de la dosis oral. La absorción sería mucho mejor si se consume el fármaco junto o después de una dieta rica en grasas. Tiene buena distribución en piel pelo y uñas, solo una pequeña fracción de la dosis oral se distribuye en los fluidos corporales y tejidos,

atraviesa la barrera placentaria. Su $t_{1/2}$ varía de 9 a 24 h. Metabolismo hepático. Cerca del 50% del fármaco se elimina por la orina y 33% por las heces, también se elimina por vía pulmonar.

Precauciones

(1) **Carcinogenesis:** ha demostrado causar tumores tiroideos, principalmente adenomas pero también algunos carcinomas. (2) **Embarazo:** estudios en ratas han mostrado que la griseofulvina es embriotóxica y teratogénica, por lo que no se recomienda su uso durante el primer trimestre del embarazo. (3) **Lactancia:** no se ha demostrado su excreción en la leche materna. Sin embargo no se han reportado problemas. (4) **Pediatría:** no se han hecho estudios en niños menores de 2 años de edad. (5) **Geriatría:** no se han hecho estudios en la población geriátrica, sin embargo hasta hoy no se han reportado problemas. (6) **Insuficiencia hepática:** en raras ocasiones puede causar hepatotoxicidad. Considerar riesgo - beneficio. (7) **Insuficiencia renal:** no se han reportado problemas.

Reacciones adversas

Frecuentes: cefalea.

Poco frecuentes: síncope, eritema multiforme, síndrome Stevens Jhonson, necrosis epidérmica tóxica, eritrodermia, impétigo, lepra, fotosensibilidad, rash cutáneo, urticaria, porfiria, incremento nivel de estrógenos, trastorno del gusto, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, candidiasis oral, anemia, monocitosis, neutropenia, hepatotoxicidad, reacción cruzada a penicilinas, lupus eritematoso sistémico, confusión, neutropenia, parestesia, vértigo, visión borrosa, alucinaciones, depresión, albuminuria, proteinuria, cilindros urinarios.

Raras: leucopenia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco, porfiria, insuficiencia hepática, embarazo o intención de quedar embarazada.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Suspender el tratamiento.

Interacciones**Medicamentos**

Barbitúricos disminuyen la absorción de griseofulvina. Ajustar dosis.

Anticonceptivos orales disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales. Se sugiere un método alternativo.

Warfarina disminuye el tiempo de protrombina. Ajustar dosis.

Salicilatos concentración sérica de salicilatos puede ser incrementada.

Alcohol potencia el efecto del alcohol, produciendo taquicardia y diaforesis.

Alimentos

Alimentos ricos en grasa: incrementan la absorción en el TGI.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se han reportado.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15°C y 30°C. No refrigerar. Proteger de la luz. Conservar en recipiente hermético.

Información básica para el paciente

El fármaco debería ser administrado preferentemente junto o después de los alimentos (ricos en grasa) para minimizar los posibles efectos gastrointestinales e incrementar su absorción, evitar el consumo de alcohol y la exposición al sol.

Advertencia complementaria

El tratamiento de Tinea pedis puede requerir además una terapia tópica. La griseofulvina no está indicada en el tratamiento de enfermedades menores que puedan ser tratadas con antifúngicos tópicos así como para el tratamiento de infecciones bacterianas.

micosis por dermatofitos. (4) Candidiasis esofágica y orofaríngea. (5) Fiebre neutropénica.

Espectro

Sensibles: *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilopsis*, *C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, *Basidiobolus ranarum*.

No sensibles: *Scopulariopsis acremonium*, *S. brevicaulis*.

Dosis

Adultos: Aspergilosis, blastomicosis e histoplasmosis: 200 mg 2 v/d por 2 d IV, luego 200 mg/d (infusión en 1h) los pacientes deben ser cambiados a la vía oral tan pronto sea posible, la duración de la terapia combinada debe ser al menos por 3 meses hasta resolución de la infección fungica por parámetros clínicos y de laboratorio (la eficacia y seguridad vía IV > 14 d es desconocida).

Onicomosis por dermatofitos: 200 mg/d VO por 12 sem (uñas de pies). 200 mg 2 v/d por 7 d VO, luego retirar por 3 semanas el fármaco, seguidamente 1 semana más de 200 mg 2v/d por 7 d (uñas de manos).

Fiebre neutropénica: 200 mg 2 v/d por 2 d IV (infusión en 1 h), luego 200 mg/d por 14 d. continuar con 200 mg 2 v/d VO hasta resolución clínica de la infección fúngica (seguridad y eficacia VO > 28 d es desconocida).

Candidiasis orofaríngea y esofágica: 200 mg/d por 7 - 14 d VO.

Niños: La eficacia y seguridad de itraconazol no ha sido establecida en pacientes pediátricos. Pocos pacientes de 3 - 16 años han sido tratados con 100 mg/d y de 6 meses - 6 años con 5 mg/kg/d sol para infección fungica sistémica y no han reportado efectos adversos serios.

ITRACONAZOL**R: C****Tableta 100 mg****Indicaciones**

(1) Aspergilosis (2) Blastomicosis e Histoplasmosis pulmonar o diseminada. (3) Onico-

Farmacocinética

Alcanza su concentración máxima a las 4,6 h, en pacientes con VIH la alcanza a las 3,92 h, Su biodisponibilidad es del 55%. Su volumen de distribución es de 796 L. Se une en un 99,8% a las proteínas plasmáticas, sufre

metabolismo hepático a nivel de la CYP3A4 y tiene como metabolito activo al hidroxitraconazol. Su tiempo de vida media es de 64 h, eliminándose por las heces de un 3 a 18% y por la orina en un 40%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no debe administrarse para casos de oncomicosis. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna, considerar los riesgos que puede generar en el infante. (3) **Pediatría:** la seguridad y eficacia en menores de 18 años no ha sido establecida. (4) **Geriatría:** ajustar dosis en caso fuera necesario. (5) **Insuficiencia hepática:** monitorizar las concentraciones plasmáticas. (6) **Insuficiencia renal:** usar con precaución en estos pacientes.

Contraindicaciones

En hipersensibilidad a itraconazol o cualquier otro componente del medicamento, embarazadas, pacientes con disfunción ventricular (Insuficiencia cardíaca congestiva), uso concomitante con fármacos metabolizados por la CYP 3A4.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash, cefalea, náusea.

Poco frecuentes: constipación, Torsade de Pointes, prolongación intervalo QT, taquicardia ventricular, edema, hipertensión, rash maculopapular, prurito, urticaria, ginecomastia, hiponatremia, hipertrigliceridemia, insuficiencia adrenal reversible, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, indigestión, colitis pseudomembranosa, vómito, alteración función hepática, colestasis, somnolencia, temblor, euforia, albuminuria, cistitis, ITU, impotencia, libido disminuida, sinusitis, rinitis, ITU alta, fatiga, fiebre.

Raras: hepatotoxicidad, síndrome de Stevens Johnson, hipokalemia, Insuficiencia cardíaca, fotosensibilidad, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hiponatremia, anafilaxia, hipersensibilidad, enfermedad del suero, artralgia, mialgia, rabiomolisis, conducción nerviosa anormal, mareos, pérdida de la audición, delirio, angioedema.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los procedimientos de hemodiálisis y diálisis peritoneal no son confiables en la eliminación del medicamento.

Interacciones

Medicamentos

Fármacos metabolizados por la CYP3A4: itraconazol disminuye la eliminación de estos fármacos incrementando sus concentraciones plasmáticas.

Fármacos inductores de la CYP3A4 pueden disminuir la efectividad de itraconazol.

Agentes antiarrítmicos: en combinación con quinidina, se contraindica por incremento de intervalo QT.

Agentes antilipémicos: incrementan el riesgo de miopatías y rabiomolisis, entre ellos simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

Agentes antiretrovirales: alteran la concentración de los inhibidores de proteasa, podemos mencionar atazanavir, aprenavir, darunavir, indinavir, lopinavir, fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir.

Astemizol y terfenadina contraindicado ya que generan serios efectos cardiovasculares incluyendo la muerte.

Benzodiazepinas potencian y prolongan los efectos sedativos e hipnóticos, entre ellos alprazolam, triazolam, diazepam y midazolam.

Inhibidores de fosfodiesterasa: incrementa considerablemente concentraciones plasmáticas del inhibidor de fosfodiesterasa ocasionando hipotensión.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y humedad.

Información básica para el paciente

Administrar junto con las comidas y así facilitar su máxima absorción.

Advertencia complementaria

Instruir al paciente a reportar signos y síntomas de Insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción hepática o neutropenia.

NISTATINA

R: C

Liq. oral Gotas 100 000 UI/mL**Tableta 500 000 UI****Indicaciones**

Candidiasis gastrointestinal y orofaríngea.

EspectroActiva contra *Candida albicans*, *C. guilliermondi*, *C. krusei*.**Dosis**

Adultos: *Candidiasis gastrointestinales, no esofágica:* 1 a 2 tabletas (500 000 a 1 000 000 UI) VO 3 v/d; continuar el tratamiento durante al menos 48 h después de la curación clínica. *Candidiasis orofaríngea:* suspensión oral, 4 a 6 ml (400 000 a 600 000 UI) VO (conservado en la boca el mayor tiempo posible antes de tragar) 4 v/d; continuar el tratamiento durante al menos 48 h después de desaparecer los síntomas.

Niños: *Candidiasis orofaríngea; igual a dosis adultos.* En recién nacidos, 2 mL (200 000 UI) suspensión oral, 4 v/d; continuar el tratamiento durante al menos 48 h después de desaparecer los síntomas.

Farmacocinética

Pobre absorción o casi nula a través del TGI así como a través de la piel intacta y de las membranas mucosas. Pobre distribución. La nistatina oral es excretada casi completamente sin cambios en las heces.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han reportado efectos adversos en el feto. (2) **Lactancia:** no se conoce si se excreta en la leche materna, sin embargo no se han detectado problemas en humanos. (3) **Pediatría:** no se recomienda la nistatina (tabletas) en niños menores de 5 años; sin embargo no se han reportado problemas con la suspensión oral. (4) **Geriatría:** no hay información que demuestre problemas. (5) **Insuficiencia renal:** no se han reportado problemas. (6) **Insuficiencia hepática:** no se han reportado problemas.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, irritación gástrica y oral, hinchazón facial.

Raras: taquicardia, rash, urticaria, síndrome Stevens Johnson, mialgia, broncoespasmo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la nistatina.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La sobre dosis puede provocar náusea, vómitos y diarrea. El tratamiento es innecesario porque la toxicidad es insignificante.

Interacciones

No se han reportado interacciones.

Almacenamiento y estabilidad

La nistatina tanto en tabletas como en suspensión es inestable al calor, luz, humedad y aire, por lo que se debe almacenar a una temperatura de 15 a 30°C, protegida de la luz.

Información básica para el paciente

Agitar bien si es suspensión, además se debe retener unos minutos en la boca. Pacientes con dentadura postiza total o parcial que tienen candidiasis oral sintomática, deben ponerlo a remojo durante la noche en suspensión de nistatina para eliminar las especies de candida de la dentadura.

Advertencia complementaria

No es indicada en micosis sistémica, debido que no se absorbe del TGI.

6.4 Antivirales**6.4.1 Antiherpéticos****ACICLOVIR**

R: C

Tableta 200 mg, 400 mg**Inyectable 250 mg (ACICLOVIR como sal sódica)**

Indicaciones

(1) Herpes genital. (2) Herpes periódico labial. (3) Infección por herpes simple mucocutáneo en pacientes inmunocomprometidos. (4) Herpes zóster. (5) Varicela.

Espectro

son sensibles los virus de herpes simple tipo I (HSV-I) y tipo II (HSV-II), virus de varicela zoster (VZV), virus Epstein - Barr (EBV) y poco sensible el cytomegalovirus (CMV).

Dosis

Adultos: Herpes genital: VO para el tratamiento inicial de herpes genital la dosis recomendada es 200 mg 5 v/d o con 400 mg 3 v/d, durante 7 a 10 d; para el tratamiento intermitente de episodios recurrentes de herpes genital: 400 mg 3v/d por 5 d, o 800 mg 2 v/d durante 5 d o 800 mg 3v/d por 2 d o 200 mg c/4h 5v/d por 5 d; tratamiento supresión crónica herpes genital intermitente: 400 mg/2v/d máximo 12 meses, luego la terapia de supresión continua debe ser evaluada. Infección por herpes simple cutáneo y de mucosa en pacientes inmunocomprometidos: VO 400 mg cada 4 h mientras esté despierto (5 v/d); IV 5mg/kg c/ 8 h durante 7 d. aplicar la pomada tópica c/3 h durante 7 d.

Virus de varicela zoster: adultos y niños (> de 2 años de edad) VO 20 mg/kg (máximo 800 mg por dosis) 4 v/d durante 5 d; IV 10 mg/kg cada hora durante 7 d.

Herpes zoster: VO 800 mg c/4 h (5 v/d, máximo 4g diario) durante 7 a 10 d, preferiblemente dentro de las 48 h de aparición de la erupción. Para el tratamiento de herpes zoster diseminado IV 5 a 10 mg/kg cada 8 h durante 7 a 10 d. Para el tratamiento agudo de herpes zoster oftálmico VO 600 mg c/4 h (5 v/d, máximo 3 g/d) durante 10 d, preferiblemente dentro de las 72 h de aparición de la erupción.

Varicela: VO 800 mg c/6 h durante 5 d.

Niños: Herpes simple congénita: desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad 10 mg/kg IV c/8 h durante 10 d, se recomienda 20 mg/kg IV c/8 h, durante 21 días para evitar difusión

de enfermedad o 14 días en caso de enfermedad de la piel, membranas y mucosas.

Encefalitis por herpes simple: niños de 3 meses a 12 años IV 20 mg/kg c/8 h durante 10 d; niños de 12 años de edad y mayores, 10 mg/kg IV c/ 8 h durante 10 d.

Infección por herpes simple (cutáneo y de mucosa): VO 1g diario dividido en 3 a 4 dosis durante 7 a 14 d (máximo 80 mg/kg/d); En neonatos e infantes mayores de 3 meses IV 10 mg/kg c/8 h durante 7 d.

Herpes genital: niños mayores de 12 años de edad la dosis es igual al del adulto.

Virus de varicela zoster: VO niños de 2 años de edad y mayores que pesen menos de 40 kg deben recibir 20 mg/kg (máximo 80 mg/d) por 5 d; niños < 12 años de edad IV 20 mg/kg c/8 h durante 7 d.

Herpes zoster: niños mayores de 12 años de edad la dosis es igual al del adulto.

Pacientes con daño renal agudo o crónico requieran una reducción en dosis y/o intervalo de dosis según la depuración de creatinina (mL/min)

D. cr. (mL/mg)

Dosis	Intervalo (h)	
> 50	100%	8
25 - 50	100%	12
10 - 25	100%	24
0 - 10	50%	24

Farmacocinética

Absorción en el TGI es lenta e incompleta (aproximadamente 15 a 30%) baja y la absorción vía oftálmica es rápida desde el epitelio corneal. Se distribuye ampliamente en órganos, tejidos y fluidos corporales. Su concentración en el LCR es aproximadamente el 50% del la concentración sérica. Aproximadamente 9 a 33% de la dosis se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza dentro de la célula viral hasta su forma activa y cerca del 10% se metaboliza extracelularmente. El t_{1/2} en neonatos es 4 horas; en niños de 1 a 12 años 2 a 3 horas; y adultos es 3 horas. Se elimina principalmente vía renal

por filtración glomerular y secreción tubular. Aproximadamente 30 a 90% del fármaco es excretado sin cambios en la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo**: usar solo si el beneficio supera al riesgo. (2) **Lactancia**: se distribuye en la leche materna. (3) **Pediatría**: la seguridad y eficacia en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas. (4) **Geriatría**: administrar el medicamento prudentemente porque ellos pueden sufrir de disfunción renal o deshidratación. (5) **Insuficiencia renal**: se sugiere reducción de la dosis. Posible incremento transitorio de urea en plasma. (6) **Insuficiencia hepática**: usar con precaución.

Reacciones adversas

Frecuentes: malestar.

Poco frecuentes: hipotensión, eritema multiforme, síndrome Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, colitis, diarrea, náusea, vómito, neutropenia, púrpura trombocitopénica, hepatitis, hiperbilirrubinemia, ictericia, anafilaxia, reacción cruzada, mialgia, coma, ataxia, confusión, mareos, disartria, encefalopatía, cefalea, parestesia, somnolencia, tremor, visión borrosa, cambio de comportamiento, agitación, delirio, alucinación, alteraciones psicóticas, hematuria, daño renal, elevación del BUN y creatinina.

Raras: hiperkinesia, irritabilidad, intranquilidad, angioedema, fiebre.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al aciclovir.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Síntomas de sobredosis incluyen convulsión, somnolencia, confusión, aumento de la creatinina sérica y daño renal. Tratamiento incluye: mantener el flujo de orina para evitar la precipitación del fármaco dentro de los túbulos renales. La hemodiálisis reduce en un 60% la concentración sérica de aciclovir.

Interacciones

Medicamentos

Probenecid puede reducir la secreción de aciclovir en los túbulos. Esto conduce a incremento de la vida media, reduce la velocidad de eliminación y disminución de la excreción renal (aumenta la concentración sérica del Aciclovir).

Fenitoína, hidantoinas disminuye la concentración sérica de las hidantoinas

Zidovudina incrementa la incidencia de somnolencia y letargia

Ácido valproico puede disminuir la concentración sérica de ácido valproico

Alimentos

No se han reportado problemas

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Determinación de creatinina sérica: puede estar incrementada

Prueba de función hepática: los valores séricos pueden incrementarse.

Estas alteraciones ocurren tanto con administración oral como parenteral.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 25°C. Conservar en envases bien cerrados. Proteger de la luz y humedad. La suspensión mantiene su potencia por 24 meses desde la fecha de fabricación y no requiere reconstitución o refrigeración. El aciclovir sódico (para inyección) debe ser reconstituido con 10 o 20 mL de agua estéril para inyección, no usar para la reconstitución agua bacteriostática que contenga parabeno; pero si puede ser usado agua bacteriostática que contenga alcohol bencílico. El aciclovir sódico (para infusión) debe ser diluido con una solución IV compatible. Después de la reconstitución con agua destilada para inyección a la concentración de 50 mg/mL mantiene su potencia por 12 horas a la temperatura de 15 a 25°C o después de la dilución con solución estándar electrolítica y dextrosa para infusión intravenosa mantiene su potencia por 24 horas a la temperatura de 15 a 25°C.

Información básica para el paciente

Puede tomarse con comidas. Evitar el contacto sexual durante el tratamiento de herpes genital.

Advertencia complementaria

El Aciclovir sódico (inyección) no debería ser administrado vía oral, IM, o subcutánea, así como no debe ser aplicado tópicamente o en los ojos. La administración IV debe ser acompañada por una adecuada hidratación y la infusión IV por lo menos debe durar 1 hora. En el caso de ungüento oftálmico evitar contaminar el aplicador.

6.4.2 Antirretrovirales**6.4.2.1 Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa**

ABACAVIR (COMO
SULFATO)

R: C

Tableta 300 mg

Indicaciones

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (tratamiento). Se ha indicado, en combinación con otros agentes, para el tratamiento de la infección por VIH - 1.

Dosis

Abacavir Sulfato Solución Oral

Adultos y adolescentes: Dosis habitual, infección de virus de inmunodeficiencia humana (VIH), VO, 300 mg (base) 2 v/d ó 600 mg (base) 1 v/d, en combinación con otros agentes antirretrovirales. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6), VO, 200 mg (10 ml) 2 v/d. La seguridad y eficacia en insuficiencia hepática moderada a severa no esta disponible.

Niños: Dosis usual, infección de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Niños hasta 3 meses de edad: la seguridad y eficacia no han sido establecidas, niños de 3 meses a 16 años de edad: VO, 8 mg (base)/kg 2 v/d (hasta 300

mg 2 v/d), en combinación con otros agentes antirretrovirales. Dosis usual pediátrica límites 600 mg/d.

Abacavir Sulfato Tabletas

Adultos y adolescentes: Dosis usual, infección de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Ver sulfato de abacavir solución oral).

Niños: Dosis usual, infección de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Ver sulfato de abacavir solución oral).

Farmacocinetica

Absorción rápida y extensa. Biodisponibilidad de la tableta 83%, no es afectada por los alimentos. Se distribuye en los eritrocitos. La UPP es moderada (50%). Biotransformación hepática, los metabolitos no tienen actividad antiviral. Eliminación renal, 1,2% como abacavir, fecal, 16%, no se sabe si es removible por hemodiálisis o diálisis peritoneal. El $t_{1/2}$ es $1,54 \pm 0,63$ h.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, riesgos y beneficios deben ser considerados antes de su uso durante el embarazo. **(2) Lactancia:** no se sabe si se distribuye en la leche materna humana. Los Centros para el Control y Prevención recomienda que las madres infectadas por el VIH se abstengan de amamantar a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH, tanto por el potencial de transmisión del VIH y el potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe informar a las madres no dar de lactar si están recibiendo tratamiento con abacavir. **(3) Geriatría:** no hay información disponible sobre la relación de edad a los efectos de abacavir en pacientes geriátricos, la selección de la dosis debe ser cautelosa, insuficiencia hepática moderada a grave está contraindicado.

Contraindicaciones

Insuficiencia hepática moderada o grave, reacción de hipersensibilidad a abacavir o cualquier otro componente del producto, restablecimiento de una reacción de hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, reacción de hipersensibilidad, hepatotoxicidad, incluyendo acidosis láctica, eritema multiforme, o, esteatosis hepática, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, pérdida del apetito, náuseas o vómitos, insomnio, acumulación y redistribución de grasa corporal.

Frecuente: náusea, vómitos, cefalea, alteración del sueño, faringitis, disnea, tos, fatiga.

Poco frecuentes: alteración del sistema cardiovascular, infarto miocárdico, rash, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, anormalidad glucosa sanguínea, acidosis láctica, lipodistrofia, elevación creatinina y ALT/GPT y AST/GOT, hepatomegalia severa, esteatosis hepática, hipersensibilidad, anafilaxia, hipotensión, infección tracto respiratorio alto, fiebre.

Raras: agranulocitosis, anemia, purpura trombocitopenica, hepatotoxicidad.

Interacciones**Medicamentos**

Etanol el uso concomitante con abacavir puede resultar en mayores concentraciones y mayor semivida de abacavir como consecuencia de la competencia de las rutas metabólicas comunes a través del alcohol deshidrogenasa.

Metadona el aclaramiento de metadona aumentó 22% en pacientes estabilizados con un tratamiento de mantenimiento con metadona oral que comenzó tratamiento con abacavir 600 mg 2 v/d; el aumento del aclaramiento no es clínicamente significativo en la mayoría de los pacientes, aumentar la dosis de metadona puede ser necesaria en un pequeño número de los pacientes.

Tratamiento de reacciones adversas

No hay información específica acerca de sobredosis con abacavir y no hay antídoto conocido. No se conoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 20 y 25°C. Proteger contra la congelación. Puede ser refrigerado.

Información básica para el paciente

Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos. Condiciones que afectan al uso: sensibilidad a abacavir, defectos de nacimiento. Las madres en periodos de lactación deben ser instruidas en evitar dar el pecho debido por la posibilidad de transmisión postnatal del VIH y los efectos adversos. En los ancianos la dosis debe ser prudente como en las personas mayores. Otros problemas médicos, reacción de hipersensibilidad a abacavir o cualquier otro componente del producto, moderada o severa insuficiencia hepática o factores de riesgo para enfermedad hepática: obesidad o exposición prolongada de nucleósidos. Comprobar con el médico inmediatamente si aparecen signos o síntomas de reacción de hipersensibilidad, se produce tos, disnea, fiebre, erupción cutánea, fatiga, síntomas gastrointestinales, o faringitis.

Advertencia complementaria

Monitorear en el paciente signos y síntomas de hipersensibilidad; por lo general se caracteriza por un signo o síntoma en 2 o más de los grupos siguientes:

- Grupo 1: Fiebre.
- Grupo 2: Fiebre.
- Grupo 3: trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal.
- Grupo 4: Constitucional: malestar general, fatiga, o dolor.
- Grupo 5: Respiratoria: disnea, tos o faringitis.

DIDANOSINA**R: B****Liq. oral 10 mg/mL / 2 g****Tableta 100 mg, 400 mg****Indicaciones**

(1) Tratamiento de infección de VIH-SIDA. Siempre debe ser usado al menos con otros dos agentes antiretrovirales. (2) Profilaxis post exposición a virus de VIH.

Espectro

Limitado espectro de actividad antiretroviral; presenta actividad in vitro frente al VIH-1, VIH-2 y hepatitis B.

Dosis

Adultos: Basado en el peso corporal del paciente.

Menores de 60 kg: 250 mg/d (cápsula de liberación retardada) ó 125 mg c/12 h (sol). Mayor de 60 kg: 400 mg/d VO (cápsula de liberación retardada) ó 200 mg VO c/12 h (solución).

Insuficiencia renal: según la depuración de creatinina:

Cápsula de liberación retardada: paciente mayores o iguales a 60 kg o mayor o igual a 30 - 59 mL/min: 200 mg/d. Mayor o igual a 60 kg o menor 10 - 29 mL/min a 125 mg/d. Menor 60 kg ó 10 - 59 mL/min: 125 mg/d. Menor a 60 kg o menor 10 mL/min: no esta recomendado. Solución: mayor 60 kg o 30 - 59 mL/min: 200 mg/d ó 100 mg 2 v/d. Mayor 60 kg ó 10 - 29 mL/min: 150 mg/d. Mayor 60 kg o menor 10 mL/min: 100 mg/d. menor 60 kg o 30 - 59 mL/min 150 mg/d ó 75 mg 2 v/d. Menor 60 kg o 10 - 29 mL/min: 100 mg/d. Menor 60 kg o menor 10 mL/min: 75 mg/d.

Profilaxis post exposición a virus de VIH: mayor 60 kg. 200 mg 2 v/d ó 400 mg/d; menor 60 kg 125 mg 2 v/d por 28 d.

Niños: Basado en la superficie corporal del paciente.

Cápsula de liberación retardada, entre 20 a 60 kg: 200 mg/d. 60 kg: 400 mg/d.

Solución. Mayores o igual a 8 meses de edad: 120 mg/m² 2 v/d, no exceder dosis adulto, dosis única al día no ha sido estudiada. 2 sem a 8 meses de edad: 100 mg/m² 2 v/d. 2 sem a menos de 3 meses de edad: 50 mg/m² 2 v/d la mas apropiada. Menores a 2 sem la dosis no ha sido establecida.

Farmacocinética

Se degrada rápidamente a pH ácido en el estomago, los alimentos disminuyen su absorción cerca de un 50%, presentando 42% de biodisponibilidad. Penetra en el SNC. Su Vd es de 1,08 L/kg a 35,6 L/m² en adultos y niños

respectivamente. La UPP es baja, menos del 5%. No se conoce exactamente el metabolismo (metabolismo semejante a las xantinas). El t_{1/2} es de 0,8 y 1,5 h en niños-adolescentes y adultos respectivamente. Cerca del 55% se excreta sin cambios en orina.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados ni controlados en gestantes, usar solo cuando es necesario: riesgo/beneficio.

(2) Lactancia: no se conoce si se distribuye en la leche materna en humanos, se reduce la posibilidad de transmisión de VIH al lactante.

(3) Pediatría: generalmente es bien tolerado, los efectos adversos reportados son similares a los adultos, este medicamento puede causar despigmentación retinal a una dosis mayor de 300 mg/m²/d, examen ocular cada 6 a 12 meses.

(4) Geriatría: en estudios clínicos no se han incluido suficiente número de pacientes mayores o iguales a 65 años, pueden presentar con mayor frecuencia pancreatitis, monitorizar según la función renal. **(5) Insuficiencia renal:** monitorizar la dosis según la depuración de creatinina. **(6) Insuficiencia hepática y acidosis láctica:** monitorizar la dosis, la acidosis láctica y la hepatomegalia severa pueden ser fatal.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, neuropatía periférica.

Poco frecuentes: arritmia, infarto miocárdio, alopecia, prurito, hipoglicemia, hiperglicemia, ginecomastia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipokalemia, hipomagnesemia, acidosis láctica, pancreatitis, xerostomía, anemia, leucopenia, mielosupresión, hepatitis, hepatomegalia, incremento enzimas hepáticas, hipertensión portal no cirrótica, esteatosis hepática, artralgia, miopatía, mialgia, rabiomiolisis, astenia, insomnio, convulsiones, despigmentación retinal, anafilaxia, fiebre.

Raras: insuficiencia cardíaca, palpitaciones, tromboflebitis, hipersensibilidad cutánea,

síndrome Stevens Jhonson, trombocitopenia, necrosis hepática, insuficiencia hepática, neuritis óptica, ototoxicidad, ansiedad, irritabilidad, nefrotoxicidad.

Contraindicaciones

Uso concomitante con alopurinol y ribavirina.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales, inducir a emesis, no es conocido el antídoto, hemodiálisis remueve en un 40 a 60%, la sobredosis crónica puede causar pancreatitis, neuropatía periférica, diarrea, hiperuricemia e insuficiencia hepática.

Interacciones

Ketoconazol, dapsona y fármacos que requieren acidosis gástrica para su absorción: disminuyen la absorción de este fármaco. Administrar éstos fármacos 2 horas antes de Didanosina.

Tetraciclinas y fluoroquinolonas: disminuye la absorción de didanosina.

Antiácidos: puede incrementar los efectos adversos: diarrea o constipación.

Itraconazol: disminuye los niveles de itraconazol.

Alimentos

Disminuyen su absorción. Administrar este fármaco 30 minutos antes de los alimentos.

Alteración en pruebas de laboratorio

AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina. Se deben monitorizar: potasio sérico, ácido úrico, Hb, recuento de plaquetas, linfocitos CD₄, carga viral, amilasa, función hepática, aumento de peso, examen ocular cada 6 meses.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15°C a 30°C. Las tabletas reconstituidas en agua son estables en 1 hora. A temperatura ambiente, las soluciones pediátricas son estables por 30 días en refrigeración.

Información básica para el paciente

Didanosina no va a curar la infección por VIH, va ha prevenir infecciones oportunistas

a causa de VIH. Observar que las tabletas se encuentren en buen estado, consumir cada dosis con un mínimo de 30 mL de agua (no usar jugos de fruta u otros bebidas ácidas), no consumir este fármacos con alimentos.

Advertencia complementaria

No debe ser usado como monoterapia, no confundir este fármaco con otras abreviaciones de otros antiretroviral, si presentara alguna reacción adversa acudir inmediatamente al especialista. Debe ser advertido de la importancia de tomar el medicamento exactamente como esta prescrito.

ESTAVUDINA

R: C

Tableta 30 mg

Liq. oral 5 mg/5 mL

Indicaciones

(1) Tratamiento de infección por VIH, estadio SIDA; en combinación con otros agentes antiretrovirales.

Espectro

Actividad virostática frente a VIH - 1 y VIH - 2.

Dosis

Adultos: Basado en el peso del paciente. Menor de 60 kg: 30 mg VO c/12 h; Mayor o igual a 60 kg: 40 mg VO c/12 h, la dosis puede suspenderse según los síntomas de neuropatía periférica. Ajustar la dosis según la depuración de creatinina: depuración de creatinina > 50 mL/min: adultos mayor o igual a 60 kg: 40 mg c/12 h, menor 60 kg: 30 mg c/12 h. Depuración de creatinina: 26 - 50 mL/min: mayor o igual a 60 kg: 20 mg c/12 h, menor 60 kg: 15 mg c/12 h; depuración de creatinina entre: 10 a 25 mL/min: mayor o igual a 60 kg: 20 mg/d, menor 60 kg: 15 mg/d. Dialisis: mayor o igual a 60 kg: 20 mg/d, menor 60 kg: 15 mg/d. La estavudina debe administrarse después de la realización de la hemodiálisis y en la misma hora de las sesiones sin diálisis.

Niños: Desde el nacimiento hasta los 13 días de edad 0,5 mg/kg c/12 h VO. De 14 días de

nacido a más y menor de 30 kg de peso 1 mg/kg c/12 h VO. De 30 a menos de 60 kg de peso 30 mg c/12 h VO. De 60 kg de peso a más 40 mg c/12 h.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente con alimentos, alcanza 86,4% de biodisponibilidad, concentración máxima 1 h después de su administración. Su Vd es de 0,5 L/kg. Se distribuye en el espacio extravascular. Baja UPP. No se conoce claramente el metabolismo y cerca del 40% se excreta a nivel renal. El $t_{1/2}$ es de 1 - 1,6 h.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no se han realizado estudios adecuados ni controlados en gestantes, usar solo cuando es necesario: riesgo/beneficio. (2) **Lactancia**: no se conoce si se excreta en la leche materna, posiblemente se disminuye el riesgo de transmisión del VIH, puede originar al lactante serios efectos adversos, suspender la lactancia durante la terapia. (3) **Pediatría**: evidencia de estudios adecuados-controlados en adultos y seguridad-farmacocinética en pacientes pediátricos sugiere que deben usarse tres fármacos para el tratamiento: un inhibidor de proteasas y dos inhibidores de transcriptasa inversa. (4) **Geriatría**: administrar la dosis con cuidado, según funciones biológicas. (5) **Insuficiencia renal**: reajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina menor a 50 mL/min. (6) **Insuficiencia hepática**: reajustar la dosis de acuerdo de la función hepática. (7) **Hipersensibilidad**: pacientes que han reportado este problema con los fármacos: zidovudina, didanosina y zalcitabina. (8) **Neuropatía periférica**: efecto relacionado con la dosis.

Reacciones adversas

Todas las reacciones adversas son similares a zidovudina, excepto por la neuritis periférica.

Frecuentes: prurito, rash, dolor abdominal, diarrea, anorexia, náuseas, incremento enzimas pancreática, vómitos, anemia, macrocitos, anormalidad pruebas función hepática, cefalea, neuropatía periférica, nerviosismo.

Poco frecuentes: diabetes mellitus, ginecomastia, acidosis láctica, lipoatrofia, lipodistrofia, pancreatitis, leucopenia, hepatitis, hepatomegalia, trombocitopenia, hepatitis, esteatosis, hipersensibilidad, síndrome reconstitución inmunológica, mialgia, insomnio, tos, neutropenia, trombocitopenia, tos, trastorno sistema respiratorio, rinitis.

Raras: hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, debilidad muscular, ototoxicidad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a este fármaco o algún otro componente de su formulación.

Tratamiento de sobre dosis

Experiencia en adultos quienes tomaron 12 a 24 veces la dosis recomendada al día, no acuden por toxicidad, la complicación se realiza en un uso crónico de la sobredosis causando Neuropatía periférica y hepatotoxicidad. No se conoce si este fármaco se elimina por hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Ninguna de significancia.

Alimentos

Aumenta su biodisponibilidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los niveles de AST y ALT, fosfatasa alcalina, amilasa. Parámetros a monitorizar: función hepática, signos y síntomas de neuropatía periférica, carga viral, conteo de linfocitos CD4.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C. Reconstituida la suspensión mantener entre 2 a 8°C y es estable por un periodo de 30 días.

Información básica al paciente

Estavudina no va a curar la infección por VIH, va a prevenir de infecciones oportunistas a causa del VIH, además va a disminuir su transmisión. Acudir inmediatamente si presentara signos y síntomas de Neuropatía periférica.

Advertencia complementaria

La frecuencia de administración y efectos adversos deben ser discutidos con el paciente, antes de iniciar la tratamiento. El paciente que recibe Estavudina debe ser advertido de la importancia de tomar el medicamento exactamente como fue prescrito.

LAMIVUDINA**R: C****Tableta 150 mg****Liq. oral 50 mg/5 mL****Indicaciones**

(1) Tratamiento de infección por VIH-SIDA. (2) Hepatitis B, crónica.

Dosis

Adultos: VIH (> 16 años): 300 mg/d VO o 150 mg 2 v/d.

VIH-insuficiencia hepática (> 16 años): Clcr > 50 mL/min 150 mg 2 v/d ó 300 mg/d VO. Clcr 30 - 49 mL/min 150 mg/d. Clcr 15 - 29 mL/min 150 mg/d primera dosis, luego 100 mg/d. Clcr 5 - 14 mL/min 150 mg/d primera dosis, luego 50 mg/d. <5 mL/min 50 mg/d primera dosis, luego 25 mg/d.

Hepatitis B, crónica: 100 mg/d, la terapia debe continuar por al menos 1 año en pacientes con (HBeAg)-positivo hasta seroconversión.

Hepatitis B-insuficiencia hepática: Clcr > 50 mL/min 100 mg/d. Clcr 30 - 49 mL/min 100 mg/d primera dosis, luego 50 mg/d. Clcr 15 - 29 mL/min 100 mg/d primera dosis, luego 25 mg/d. Clcr 5 - 14 mL/min 35 mg/d primera dosis, luego 15 mg/d. <5 mL/min 35 mg/d primera dosis, luego 10 mg/d.

Niños: VIH (> = 3 meses de edad). 4 mg/kg 2 v/d (máximo 150 mg 2 v/d), administrar con otros antirretrovirales.

Hepatitis B, crónica (2 - 17 años): 3 mg/kg/d (máximo 100 mg/d).

En insuficiencia renal no hay suficientes datos.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de una administración oral, presenta una biodisponibi-

lidad de 66% en niños y 87% en adultos. Se distribuye en el espacio extravascular, presenta un Vd independiente de la dosis (1,3 L/kg) y que no esta relacionado con el peso corporal. Menos del 36% de UPP. En el metabolismo el 5,6% genera un metabolito: trans-sulfóxido. Se elimina sin cambios a nivel renal. Su t_{1/2} es de 2 horas en niños y 5 - 7 horas en adulto.

Precauciones

(1) Embarazo: no se realizados estudios adecuados ni controlados en mujeres gestantes, usar solo cuando es necesario: riesgo-beneficio, usar concomitantemente con zidovudina, durante las ultimas semanas del embarazo, para prevenir la transmisión peri natal de VIH. Monitorizar la respuesta materno-fetal. **(2)**

Lactancia: se distribuye en la leche materna, evita la transmisión de VIH, las mujeres VIH positivo no deben dar de lactar. **(3) Pediatría:** seguridad y eficacia no se han establecido en niños menores de 3 meses no se han establecido. Usar en combinación con zidovudina.

(4) Geriatría: seguridad y eficacia no se han establecido, los estudios no se han suficientes pacientes mayores de 65 años, Usar con precaución. **(5) Insuficiencia renal:** es necesario ajustar la dosis, según la depuración de creatinina. **(6) Insuficiencia hepática:** usar con precaución en pacientes con alteración en la función hepática, puede causar: acidosis láctica, hepatomegalia severa con esteatosis.

Reacciones adversas

Frecuentes: náusea, vómito, diarrea, pancreatitis (niños), dolor muscular, mareos, insomnio, neuropatía, cefalea, fatiga.

Poco frecuentes: prurito, fiebre, escalofrío, redistribución grasa corporal, hiperglicemia, acidosis láctica, dolor abdominal, dispepsia, anorexia, neutropenia, anemia, hepatomegalia, hepatotoxicidad, exacerbación hepatitis B, artralgia, mialgia, transtorno depresivo, parestesia, neuropatía periférica, ototoxicidad, sibilancias, tos.

Raras: purpura Schönlein-Henoch, dermatitis de contacto, trombocitopenia, aplasia células rojas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a este fármaco o algún componente en la formulación.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No hay signos ni síntomas, solo alteración a nivel hematológico. El tratamiento no es conocido, lamivudina no es removido por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Interacciones**Medicamentos**

Sulfametoxazol + trimetoprim: incrementa la concentración plasmática de lamivudina (evitar el uso concomitante). Monitorizar.

Trimetoprim: incrementa la concentración plasmática de lamivudina (evitar el uso concomitante)

Zidovudina: se incrementa la concentración de este fármaco (cerca de 38%).

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se han reportado. *Parámetros a monitorizar:* Carga viral y linfocitos CD4, parámetros hematológicos, amilasa, bilirrubina, enzimas hepáticas y signos y síntomas de pancreatitis.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar la tableta entre 2 y 30°C. Almacenar la suspensión entre 2 y 25°C.

Información básica al paciente

Comunicar al paciente que este fármaco no le va curar la infección por VIH, no se ha demostrado reducir la transmisión del VIH, tomar la dosis tal como fue prescrita, en niños monitorizar los síntomas de pancreatitis.

Advertencia complementaria

Para el tratamiento de la infección por VIH, este fármaco nunca debe ser administrado en monoterapia. La seguridad y eficacia en el tratamiento de la hepatitis B por un periodo de un año a demostrado problemas hepáticos, tomar el medicamento tal como fue prescrito.

ZIDOVUDINA**R: C****Tableta 100 mg, 300 mg****Liq. oral 50 mg/5 mL****Indicaciones**

(1) VIH, combinación con otros antirretrovirales. (2) VIH, profilaxis transmisión perinatal.

Espectro

Son sensibles algunos retrovirus: Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH - 1) y tipo 2 (VIH - 2), virus linfotrófico T humano o de leucemia (HTLV - I) además los virus de la hepatitis B, virus de Epstein-Barr, así como son sensibles in vitro algunas cepas de bacterias gram-negativas como *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* y *Shigella*.

Dosis

Adultos: VIH: 600 mg/d VO (200 mg 3 v/d ó 300 mg 2 v/d) en combinación con otros antirretrovirales. Pacientes con hemodiálisis o diálisis peritoneal (Clcr < 15 mL/min): 100 mg c/6 - 8 h VO. Anormalidades hematológicas: anemia significativa (7,5 g/dl) reducir la dosis en un 25%, granulocitopenia significativa (750 cel/cc) reducir la dosis en un 50% o se podría discontinuar la terapia.

Niños: VIH (> = a 4 sem de edad): En base al peso corporal. De 4 a menos 9 kg 12 mg/kg 2 v/d ó 8 mg/kg 3 v/d VO (dosis máxima 24 mg/kg/d). 9 a menos 30 kg 9 mg/kg 2 v/d ó 6 mg/kg 2 v/d VO (dosis máxima 18 mg/kg/d). 30 kg o más 300 mg 2 v/d ó 200 mg 3 v/d VO (dosis máxima 600 mg/d).

En recién nacidos a término 2 mg/kg c/6 h. Menores a 35 sem edad gestacional 2 mg/kg c/12 h. Mayores a 30 sem edad gestacional dosis c/8 h a dos sem de nacimiento. Menores a 30 sem edad gestacional dosis c/8 h a 4 sem de nacimiento. Alternativamente, en base a la superficie corporal. 240 mg/m² 2 v/d ó 160 mg/m² 3 v/d VO (no exceder 600 mg/d).

VIH, profilaxis transmisión perinatal (post parto): recién nacido a término 2 mg/kg c/6 h VO, por 6 sem. Neonatos prematuros (< 35 sem

edad gestacional) 2 mg/kg c/12 h. Mayores a 30 sem edad gestacional dosis c/8 h a dos sem de nacimiento. Menores a 30 sem edad gestacional dosis c/8 h a 4 sem de nacimiento. La terapia con zidovudina debe iniciarse dentro de los 6 a 12 horas de nacimiento.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente desde el TGI (aproximadamente 66 a 70%). Significante penetración en el LCR, cruza la placenta. Aproximadamente 25 a 38% de la dosis se une a proteínas plasmáticas. Presenta metabolismo de primer paso; se metaboliza a nivel hepático hasta metabolitos inactivos. El $t_{1/2}$ 1 hora. Se elimina principalmente vía renal por filtración glomerular y secreción tubular (63 a 95%).

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la placenta; sin embargo es usado antes del parto y durante el parto. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna. (3) **Pediatría:** ha sido usado en niños de todas las edades; sin embargo no se ha establecido su seguridad en niños menores de 3 meses. (4) **Geriatría:** no se han hecho estudios adecuados que demuestren su seguridad. (5) **Insuficiencia renal:** se sugiere ajustar la dosis debido que su eliminación es principalmente renal. (6) **Insuficiencia hepática:** usar con precaución, se sugiere ajuste de dosis pues la zidovudina se metaboliza a nivel hepático y en estos pacientes puede aumentar su toxicidad.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, decoloración de uñas, anemia, granulocitopenia, neutropenia, cefalea, insomnio, astenia.

Poco frecuentes: acidosis láctica, redistribución grasa corporal, anorexia, vómitos, eritrocitosis, leucopenia, linfoma no Hodgkin's, elevación VCM, aplasia células rojas, hepatotoxicidad, miopatía, miositis, rabdomiolisis, mialgias, mareos, somnolencia, vértigo, parestesias, edema macular, ansiedad, confusión, insomnio, excreción tiamina, mioglobinuria.

Raras: cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, decoloración de piel, crecimiento de pestañas, epidermólisis tóxica, ginecomastia, lipogranuloma, variación tamaño adipocitos, úlcera esofágica, pancitopenia, hipersensibilidad, convulsiones, ototoxicidad, manía.

Contraindicaciones

Historia de reacciones alérgicas potencialmente mortales (anafilaxia, síndrome Stevens Johnson) a la zidovudina y a componentes de la formulación.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Síntomas de sobredosis incluyen náuseas, vómitos, ataxia, granulocitopenia. La Eritropoyetina, timidina y cianocobalamina, han sido usados experimentalmente para tratar la toxicidad hematopoyética inducida por zidovudina, sin embargo ninguno todavía es especificado como agente de elección. La hemodiálisis remueve parcialmente.

Interacciones

Medicamentos

Acetaminofen, AAS, indometacina: pueden disminuir el metabolismo hepático de la zidovudina.

Aciclovir: puede producir posibles convulsiones, letargia, y fatiga.

Amfotericina B, dapsona, flucitosina, ganciclovir, pentamidina: pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad, depresión de la médula ósea.

Fluconazol, metadona, ácido valproico: puede incrementar la concentración de zidovudina.

Ganciclovir, interferón- α : incrementan el riesgo de toxicidad hematológica.

Otros fármacos citotóxicos: efectos adversos aditivos en médula ósea.

Ribavirina: antagoniza la actividad antiviral de la zidovudina contra VIH.

Alimentos

Los alimentos grasos disminuyen la concentración máxima en plasma.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Volumen corpuscular medio: puede estar aumentado. *Parámetros a monitorizar:* Carga viral y linfocitos CD4.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 25°C. Proteger de la luz. La zidovudina (inyección) debe ser diluida antes de la administración hasta una concentración no mayor que 4mg/ml en dextrosa al 5% (inyección), cloruro de sodio al 0,9% (inyección), lactato de Ringer (inyección) o en dextrosa 5% y lactato de Ringer (inyección), después de la dilución es físicamente y químicamente estable por 8 horas a 25°C y por 24 horas si es refrigerado entre 2 y 8°C. La zidovudina inyección no debería ser administrada con soluciones biológicas o coloidales.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento 30 minutos antes o 60 minutos después de los alimentos con un vaso de agua exactamente como fue prescrito. Reportar todos los efectos adversos al médico. La zidovudina no reduce el riesgo de transmisión del VIH, ni cura la infección por VIH.

Advertencia complementaria

La zidovudina debe ser usada con precaución en pacientes quienes tienen comprometida la médula ósea. El paciente que recibe zidovudina debe ser advertido de la importancia de tomar el medicamento exactamente como esta prescrito.

6.4.2.2 Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa**EFAVIRENZ****R: C****Tableta 200 mg, 600 mg****Indicaciones**

Tratamiento de infección por VIH - SIDA.

Espectro

espectro de actividad muy limitada, actividad virostática frente a VIH - 1 (zidovudina susceptible/resistente), es inactivo frente a VIH - 2.

Dosis

Adulto: 600 mg/d VO, en combinación con un inhibidor de proteasas y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. Tomar con estómago vacío y al acostarse.

Niños (> = 3 años): En base peso corporal 10 a menos de 15 kg: 200 mg/d. Entre 15 a 20 kg: 250 mg/d. Entre 20 a 25 kg: 300 mg/d. Entre 25 a 32,5 kg: 350 mg/d. Entre 32,5 a 40 kg: 400 mg/d. Mayor o igual a 40 kg: 600 mg/d. Seguridad y eficacia de efavirenz no ha sido establecido en menores de 3 años o menor a 13 kg de peso.

Farmacocinética

Relativa biodisponibilidad, se incrementa en 50% cuando se administra con alimentos, alcanza una concentración máxima entre 3 a 8 horas. Elevada UPP, 99,5 y 99,75%. Luego de un mes de tratamiento se distribuye en el fluido cerebro espinal. Se metaboliza principalmente a nivel hepático, efavirenz se inactiva por hidroxilación. Su t_{1/2} es de 52 a 76 horas en la primera dosis y 40 a 55 horas después de múltiples dosis. Cerca del 14 al 34% se elimina en orina como metabolitos y 16 a 41% se elimina en heces sin cambios.

Precauciones

(1) Embarazo: no se realizados estudios adecuados ni controlados en mujeres gestantes, no usar en el primer trimestre de embarazo, usar solo cuando es necesario: riesgo-beneficio. **(2) Lactancia:** no se conoce si se distribuye en la leche materna, el potencial de transmisión de VIH en niños no infectados no es conocido, precaución. **(3) Pediatría:** seguridad y eficacia no se han establecido en niños menores de 3 años de edad, con un peso menor de 13 kg. Efavirenz debe ser usado en combinación un inhibidor de la transcriptasa inversa o inhibidor de proteasa. Son más propenso a reacciones adversas: diarrea, náuseas, vómitos, tos, fiebre y síndrome de Stevens-Johnson en niños. **(4) Geriatria:** seguridad y eficacia no se han establecido, son más susceptibles a los efectos en el SNC. Usar

con precaución. (5) **Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis administrar con precaución. (6) **Insuficiencia hepática:** limitada experiencia clínica, usar con precaución.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash grado 2, elevación HDL, hipercolesterolemia; diarrea, náusea, vómitos, mareos, tos, fiebre, dolor (niños); cefalea.

Poco frecuentes: síndrome de Stevens-Johnson, palpitaciones, prolongación intervalo QT, Torsade de Points, eritema multiforme, prurito, rash grado 3 y 4, redistribución grasa corporal, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, deficiencia vitamina D, dolor abdominal, indigestión; incremento amilasa, fosfatasa alcalina, ALT/GPT, AST/GOT, GGT grado 3 y 4; neutropenia grado 3 y 4, hepatitis, insuficiencia hepática, hipersensibilidad, síndrome reconstitución inmunológica, osteomalacia, insomnio, convulsiones, vértigo, ansiedad, depresión, alteración sueño, psicosis, fátiga.

Raras: maculopatía tóxica, cambios comportamiento, riesgo y pensamiento suicida, delirio, alteración concentración, hipersensibilidad pulmonar.

Contraindicaciones

Uso concomitante con cisaprida, midazolam, triazolam, derivados de ergotamina, bepridil, pimosida, Hipersensibilidad a efavirenz o algún componente en su formulación.

Interacciones

Medicamentos

Anticonceptivos orales: se reduce la eficacia de los anticonceptivos orales (riesgo de embarazo).

Indinavir: efavirenz reduce la concentración plasmática de indinavir (aumentar la dosis de indinavir)

Lopinavir: se reduce su concentración plasmática.

Rifampicina: reduce la concentración plasmática de efavirenz (incrementar la dosis de efavirenz)

Ritonavir: incrementa el riesgo de toxicidad (monitorizar la función hepática).

Saquinavir: efavirenz reduce significativamente la concentración plasmática de saquinavir.

Amprenavir: efavirenz puede disminuir la concentración plasmática de efavirenz.

Warfarina: los niveles plasmáticos y el efecto de warfarina puede incrementarse o disminuir. Monitorizar el INR.

Midazolam y triazolam: efavirenz incrementa la concentración de estos fármacos; sedación (contraindicados).

Astemizol o cisapride: efavirenz incrementa la concentración plasmática de estos fármacos: arritmias (contraindicado).

Alimentos

Jugo de toronja: aumenta la concentración plasmática de efavirenz.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

En orina puede causar falsos positivos en el test cannabinoides. *Parámetros a monitorizar:* Función hepática: transaminasas (suspender el tratamiento si los niveles incrementan cinco veces de lo normal), colesterol, triglicéridos y signos y síntomas de infección.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C, de preferencia por debajo de 25°C.

Información básica al paciente

Comunicar al paciente que este fármaco no le va curar la infección por VIH, además ello no afecta el crecimiento de infecciones oportunista y otras complicaciones o transmisión de VIH. Instruir al paciente a tomar la dosis tal como fue prescrito al mismo tiempo y siempre en combinación con otros antiretrovirales, informar al paciente sobre los efectos adversos mas frecuentes.

Advertencia complementaria

Monitorizar en pacientes con insuficiencia hepática y/o tratamiento con fármacos hepatotóxicos (niveles de transaminasas). Los niños presentan incomodidad por la reacciones adversas; puede ser administrado con un anti-histaminico para prevenir el rash. Este fármaco nunca debe ser administrado en monoterapia.

NEVIRAPINA

R: C

Tableta 200 mg

Liq. oral 50 mg/5 mL

Indicaciones

Tratamiento de la infección del VIH, en combinación con otros antirretrovirales.

Espectro

Espectro de actividad virostática in vitro frente a VIH - 1, no es activo frente a VIH - 2. Los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa y/o los inhibidores de proteasas tienen actividad sinérgica frente a VIH - 1.

Dosis

Adultos: 200 mg VO c/d, por los primeros 14 d de tratamiento, luego 200 mg VO c/12 h en combinación con otros agentes antirretrovirales. No iniciar el tratamiento cuando los recuentos de células CD4 es mayor de 250 y 400 células/mm³ en mujeres y hombres respectivamente, a menos que el beneficio supere el riesgo. Con este régimen hay menos riesgo de desarrollar reacciones cutáneas.

Pacientes con hemodiálisis deben recibir un adicional de 200 mg/dosis por sesión.

El tratamiento debe ser interrumpido en erupción severa; de leve a moderado sin reacciones por más de 14 d, administrar 200 mg/d no más de 28 d.

Niños: De 15 días de nacido a más 150 mg/m²/d VO, por 14 d, luego 150 mg/m² c/12 h (máximo 400 mg/d) administrar solo en combinación con otros agentes antirretrovirales. Niños menores de 8 años pueden requerir 200 mg/m² c/12 h (máximo 200 mg c/12 h). No se recomienda en infantes expuestos previamente a nevirapina como parte profilaxis materno infantil. No se recomienda para las niñas post-puerales con recuentos CD4 > 250 células/mm³. Suspensión oral: basado en una dosis de 150 mg/m², según área superficie corporal. 0,06 a 0,12: 1,25 mL, 0,12 a 0,25: 2,5 mL, 0,25 a 0,42: 5 mL, 0,42 a 0,58: 7,5 mL, 0,58 a 0,75: 10 mL, 0,75 a 0,92: 12,5 mL, 0,92 a 1,08: 15 mL, 1,08 a 1,25: 17,5 mL, > 1,25: 20 mL.

El tratamiento debe ser interrumpido en rash severo; de leve a moderado sin reacciones por más de 14 d, administrar 150 mg/d no más de 28 d.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente, alcanza su concentración máxima a las 4 horas: no es afectado por los alimentos. Se distribuye ampliamente, cruza la placenta y se excreta en la leche materna; cerca del 60% se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza extensamente a nivel hepático. Los metabolitos son primariamente eliminados en orina, un pequeño porcentaje del fármaco es excretado en las heces.

Precauciones

(1) Embarazo: no se realizados estudios adecuados ni controlados en mujeres gestantes, usar solo cuando es necesario: riesgo-beneficio. La mujer presenta mayores problemas hepáticos que el hombre. **(2) Lactancia:** se distribuye en la leche materna en un 15 a 122%, después de administrar una dosis de 100 o 200 mg en el momento del parto. Usar con precaución. **(3) Pediatría:** seguridad y eficacia no se han establecido en niños menores de 2 meses de edad. Seguridad de nevirapine si se ha establecido en niños mayores de 2 meses a 15 años quienes reciben este fármaco solo o en combinación zidovudina o didanosina. Problemas en niños: síndrome de Stevens-Johnson. **(4) Geriatría:** seguridad y eficacia no se han establecido en adultos mayores de 65 años. Usar con precaución. **(5) Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina mayor de 20 mL/min. Usar con precaución. **(6) Insuficiencia hepática:** limitada experiencia clínica, ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Después de cada hemodiálisis debe recibir un adicional.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash grado 1 y 2, náusea, diarreas, cefalea, fatiga, fiebre.

Poco frecuentes: hiperlipidemia, lipodistrofia, vómitos, anemia (niños), eosinofilia,

granulocitopenia, neutropenia, hepatotoxicidad, reacción alérgica, anafilaxia, artralgia, rhabdmiolisis, alteraciones neuropsiquiátricas.

Raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, hipersensibilidad.

Contraindicaciones

Insuficiencia hepática moderada a severa.

Interacciones

Medicamentos

Anticonceptivos orales: se reduce la eficacia de los anticonceptivos orales (riesgo de embarazo)

Indinavir: nevirapine reduce la concentración plasmática de indinavir.

Levonorgestrel: acelera el metabolismo (reduce el efecto anticonceptivo).

Lopinavir: se reduce la concentración plasmática de lopinavir.

Medroxiprogesterona: acelera el metabolismo (reduce el efecto anticonceptivo).

Rifampicina: reduce la concentración plasmática de nevirapine.

Saquinavir: se reduce la concentración plasmática de saquinavir (evitar el uso concomitante).

Alimentos

Su absorción no es afectada con los alimentos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se han reportado. Parámetros a monitorizar: Monitorizar periódicamente la función hepática, vigilar los efectos a nivel del SNC.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C.

Información básica al paciente

Comunicar al paciente que este fármaco no le va curar la infección por VIH, además que este fármaco no va a reducir la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o transfusiones sanguíneas. Instruir al paciente para que reporte: dolor en el cuadrante derecho, ictericia y rash. Tomar la dosis tal como fue prescrito al mismo tiempo y siempre en combinación con otros antiretrovirales.

Advertencia complementaria

Suspender el fármaco si el paciente refleja un cuadro severo de: rash, acompañado de fiebre, lesión oral, conjuntivitis, problemas musculares y malestar general. Si el rash ocurre durante los primeros 14 días, no incrementar la dosis hasta que el problema se resuelva, el problema de rash puede ocurrir durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Si en el paciente se suspende su tratamiento por más de 7 días, volver a iniciar su tratamiento desde la primera semana.

6.4.2.3 Inhibidores de la proteasa

INDINAVIR (COMO SULFATO)	R: C
--------------------------	------

Tabletas 400 mg

Indicaciones

Tratamiento de infección por VIH-SIDA, usar en combinación con otros agentes antiretrovirales.

Espectro

Indinavir tiene un limitado espectro de actividad, actividad in Vitro frente a VIH - 1 (zidovudina resistente y VIH - 2).

Dosis

Adultos: 800 mg c/8 h VO, con otros agentes antiretrovirales. Indinavir no debe ser usado como monoterapia. También puede ser usado: 800 mg/c/12 h de indinavir y 100 ó 200 mg c/12 h de ritonavir. Cuando se administra con delavirdina (400 mg c/8 h), itraconazol (200 mg c/12 h) y ketaconazol la dosis de indinavir 600 mg c/8 h; con rifabutina la dosis de indinavir es 1000 mg c/8 h.

En insuficiencia hepática leve a moderada la dosis de indinavir es 600 mg c/8 h.

Niños y adolescentes: El régimen de dosis óptimo no ha sido establecido en pacientes pediátricos. 4 - 17 años de edad: 500 mg c/8 h (dosis máx 800 mg c/8 h); Niños menores de 4 años, seguridad y eficacia no establecida. Reajuste de dosis: Reducir la dosis a 600 mg VO, c/8 h en pacientes con insuficiencia

hepática poco severa a moderada como resultado de cirrosis. Niños mayores de 3 meses de edad: 250 a 500 mg/m² c/8 h, niños mayores de 3 meses 500 mg/m² c/h.

Farmacocinética

La administración de Indinavir con alimentos ricos en grasas y calorías, resulta en una reducción del ABC y concentraciones en suero máximas (77 y 84% respectivamente). La administración con alimentos ligeros resulta en pequeños o ningún cambio en estos parámetros. Buena biodisponibilidad oral, 60% de UPP. Se metaboliza ampliamente a nivel hepático, han sido identificado 7 metabolitos. Su t_{1/2} es de 1,8 ± 0,4 horas, se elimina en heces y orina (menos del 20% es excretado sin cambios en la orina).

Precauciones

Debido a que la droga puede causar nefrolitiasis debe ser discontinuada si los signos y síntomas ocurren. No debe ser administrado concurrentemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, triazolam y midazolam, debido al metabolismo por competición de estas drogas por el sistema CYP3A4, y poner en riesgo la vida del paciente. En los pacientes con insuficiencia hepática debido a cirrosis debe reducirse la dosis. Puede ocurrir redistribución de grasa con inhibidores de proteasa.

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados ni controlados en mujeres gestantes, usar solo cuando es necesario; hiperbilirubinemia puede ser exacerbado en neonatos: riesgo-beneficio. **(2) Lactancia:** probablemente se excretarse en la leche materna, se reduce la transmisión de VIH al lactante, puede producir efectos adversos serios. **(3) Pediatría:** seguridad y eficacia no se han establecido en niños mayores de 3 meses de edad, algunos reportes indican que no deben ser usados en neonatos, 64% de pacientes entre 9 a 14 años presenta problemas renales severos. Monitorizar. **(4) Geriatría:** seguridad y eficacia no se han establecido sistemáticamente. **(5) Insuficiencia renal:** limitada experiencia clínica en estos pacientes. Se puede

presentar nefrolitiasis. **(6) Insuficiencia hepática:** reducir la dosis, según el grado de insuficiencia hepática.

Reacciones Adversas

Los inhibidores de la proteasa causan dislipidemia que incluye colesterol y triglicéridos elevados y redistribución de la grasa central del cuerpo "barriga proteasa" "joroba de bufalo", atrofia facial y aumento de pecho.

Frecuentes: rash, prurito, queratitis, dislipidemia, lipodistrofia, intolerancia a la glucosa, náusea, vómitos, hiperbilirubinemia, nefrolitiasis (niños).

Poco frecuentes: hipertensión, alopecia, eritema multiforme, xerosis, dermatitis, paroníquia, diabetes, fiebre, diarrea, anorexia, regurgitación ácida, dolor abdominal, alteración del gusto, sequedad bucal, anemia, tendencia al sangrado, disminución hemoglobina y plaquetas, neutrofilia, colecistitis, colestasis, cirrosis hepática; incremento ALT, AST y amilasa; síndrome reconstitución inmune, artralgia, dolor espalda, astenia, cefalea, mareos, meningitis aseptica, ftofobia.

Raras: vasculitis, síndrome Stevens Johnson, nefritis tubulo-intersticial, poliartalgia, capsulitis adhesiva, tendinitis, enfermedad DUPUYTREN'S, uveítis, hipertensión secundaria, tos, disnea.

Contraindicaciones

Uso concomitante con triazolam, sildenafil (tratamiento arterial pulmonar), cisaprida, alprazolam, amiodarona, alfuzosina, dehidroergotamina, ergotamina, ergonovina, pimizida, metilergonovina y midazolam. Hipersensibilidad al sulfato de indinavir o algún otro componente de su formulación.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas de la sobredosis han sido reportados como efectos GI y renales. El tratamiento es de soporte, y el paciente debe ser observado de cerca. No se tiene conocimiento de que el indinavir sea removido por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Interacciones**Medicamentos**

Cisaprida, midazolam, triazolam: competición por el CYP3A4 por indinavir puede resultar en inhibir el metabolismo de esas drogas. El indinavir podía dar lugar a la inhibición del metabolismo de estas drogas y originar acontecimientos amenazadores para la vida, como arritmias o prolongada sedación. Estas drogas no deben ser administradas con indinavir.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, y simvastatina: incrementan el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. Usar juntas cuidadosamente.

Indinavir, didanosina: un pH gástrico normal puede ser necesario para una óptima absorción de indinavir. Administrar esas drogas por separado (1 hora) si el estómago está vacío.

Ketoconazol, itraconazol: causan un incremento en el plasma de indinavir. Considerar la reducción de la dosis de indinavir cuando se administran juntos.

Rifabutin: incrementan los niveles en plasma. Reducir la dosis de rifabutin.

Rifampicina: es un potente inductor de CYP3A4, el cual puede disminuir significativamente los niveles de indinavir en plasma, la administración conjunta de indinavir y rifampicina no es recomendable.

Alimentos

Alimentos ricos en calorías, grasa y proteínas reducen la absorción de indinavir.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Elevación de ALT, AST, amilasa sérica e hiperbilirubinemia.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente, de preferencia entre 15 y 30 °C. Almacenar en un recipiente bien cerrado. Proteger de la humedad.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con el estómago vacío 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos. Puede tomarse con otros líquidos (como

leche descremada, jugo, café o te) o con alimento ligeros. Los alimentos ricos en calorías, grasa y proteínas reducen la absorción de indinavir. Tomar al menos 1,5 L de líquido diariamente debido al riesgo de nefrolitiasis.

Advertencia complementaria

Si la nefrolitiasis ocurriera, se debe dejar de administrar el medicamento por 1 a 3 días durante la fase aguda. Tomar el medicamento tal y como fue prescrito.

**LOPINAVIR +
RITONAVIR**

R: C

Tableta 200 MG + 50 MG

Liq. oral 400 mg + 100 mg/5 mL

Indicaciones

Tratamiento de infección por VIH-SIDA, siempre en combinación con otro(s) agente(s) antiretrovirales.

Dosis

Adultos: Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg c/24 h VO. Alternativamente lopinavir 800 mg/ritonavir 200 mg c/24 h VO. La administración una vez al día no se recomienda, cuando se está tomando efavirenz, nevirapina, amprenavir, nelfinavir, carbamezepina, fenobarbital, fenitoina. Cuando se use concomitante con efavirenz, nevirapina, amprenavir, nelfinavir la dosis debe ser lopinavir 500 mg/ritonavir 125 mg (tableta) c/12 h o lopinavir 533 mg/133 mg ritonavir (solución) c/12 h.

Niños: lopinavir/ritonavir solución oral 1 v/d no debe administrarse en menores de 18 años. En niños de 14 días a 6 meses de edad, la dosis debe calcularse en función del peso corporal o la superficie corporal. Solución: lopinavir 16 mg/ritonavir 4 mg por kg o lopinavir 300 mg/ritonavir 75 mg por m² por VO c/12 h. La solución contiene alcohol (42,4%) y propilenglicol (15,3%), para evitar toxicidad de estos excipientes, es fundamental que el cálculo de la dosis, transcripción de orden medicamentos e instrucciones de dosis sean exactas.

Lopinavir/ritonavir no debe administrarse con efavirenz, nevirapina, amprenavir y nelfinavir en menores de 6 meses. Solución oral no debe utilizarse en recién nacidos hasta una edad gestacional corregida (primer día del último período menstrual de la madre al nacimiento, más el tiempo transcurrido después del nacimiento) de 42 sem y una edad post-natal de al menos 14 d.

De 6 meses a 18 años (sin efavirenz, nevirapina, amprenavir y nelfinavir). La dosis debe calcularse en función del peso corporal o la superficie corporal.

Solución: lopinavir 230 mg/ritonavir 57,5 mg por m^2 VO c/12 h, máximo lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg VO c/12 h. lopinavir 12 mg/ritonavir 3 mg por kg VO c/12 h, menores de 15 kg. lopinavir 10 mg/ritonavir 2,5 mg por kg VO c/12 h, de 15 a menos 40 kg. lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg por kg VO c/12 h, 40 kg a más.

Tabletas: sin exceder dosis adulto. De 15 - 25 kg ó 0,6 a menos 0,9 m^2 lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg VO c/12 h. Más de 25 a 35 kg ó 0,9 a menos 1,4 m^2 lopinavir 300 mg/ritonavir 75 mg VO c/12 h. Más de 35 kg ó 1,4 m^2 o más lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg VO c/12 h.

De 6 meses a 18 años (con efavirenz, nevirapina, amprenavir y nelfinavir). La dosis debe calcularse en función del peso corporal o la superficie corporal

Solución: lopinavir 300 mg/ritonavir 75 mg por m^2 VO c/12 h, no exceder dosis adulto lopinavir 533 mg/ritonavir 133 mg VO c/12 h. lopinavir 13 mg/ritonavir 3,25 mg por kg c/12 h para menos de 15 kg de peso; lopinavir 11 mg/ritonavir 2,75 mg por kg c/12 h al menos 15 a menos 45 kg; lopinavir 533/ritonavir 133 mg c/12 h para 45 kg o más.

Tabletas: No exceder dosis adulto. De 15 a 20 kg ó 0,6 a menos 0,8 m^2 lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg VO c/12 h. Más de 20 a 30 kg ó 0,8 a menos 1,2 m^2 lopinavir 300 mg/ritonavir 75 mg VO c/12 h. Más de 30 a 45 kg ó 1,2 a menos 1,7 m^2 lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg VO c/12 h. Más de 45 kg ó 1,7 m^2 a más lopinavir 500 mg/ritonavir 125 mg c/12 h.

Farmacocinética

La combinación de lopinavir y ritonavir es administrado oralmente 2 v/d con alimentos, la dosis de la solución oral debe ser administrada usando una buena calibración en lo posible. Ritonavir disminuye el metabolismo de lopinavir, resultando un incremento de la concentración plasmática de este último, actividad antiretroviral en combinación.

Precauciones

- (1) **Embarazo:** se realizaron estudios adecuados ni controlados en mujeres gestantes. Evitar en el primer trimestre de embarazo. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna de animales. No se han realizado estudios adecuados ni controlados, los infantes pueden presentar el riesgo de infección pos VIH. (3) **Pediatría:** seguridad y eficacia no se ha establecido en niños menores de 6 meses de edad. (4) **Geriatría:** seguridad y eficacia no se han establecido en adultos mayores de 65 años. (5) **Insuficiencia renal:** no se han realizado estudios adecuados en estos pacientes. (6) **Insuficiencia hepática:** limitada experiencia clínica. Evitar en insuficiencia hepática severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dolor abdominal, diarrea, náuseas.

Poco frecuentes: prolongación intervalo QT y PR, bradiarritmia, cardiopatía, cardiotoxicidad, torsada de point 's, dislipidemia, resistencia insulina, acidosis láctica, flatulencias, indigestión, vómitos, sangrado, hemoartrosis, hematoma de piel, hepatotoxicidad, astenia, depresión, cefalea, insomnio, falla renal, depresión respiratoria.

Raras: pancreatitis que puede ser fatal, eritema multiforme, síndrome Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, diabetes mellitus, lipodistrofia, osteonecrosis.

Contraindicaciones

Uso concomitante con medicamentos inductores o que dependen de la CYP 3A4 para su eliminación, uso concomitante con sildenafil

(para hipertensión arterial pulmonar), hipersensibilidad conocida a lopinavir, ritonavir o algún otro componente en la formulación.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

No se ha reportado.

Interacciones

Medicamentos

Interacciones de lopinavir

Carbamazepina: posibilidad de reducir la concentración plasmática de lopinavir.

Dexametasona: posibilidad de reducir la concentración plasmática de lopinavir.

Efavirenz: reduce la concentración plasmática de lopinavir.

Nevirapina: posibilidad de reducir la concentración plasmática de lopinavir.

Fenobarbital: posibilidad de reducir la concentración plasmática de lopinavir.

Fenitoína: posibilidad de reducir la concentración plasmática de lopinavir.

Rifampicina: reduce la concentración plasmática de lopinavir (evitar uso concomitante).

Ritonavir: (ver ritonavir).

Alimentos

Mejora su biodisponibilidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Incremento de fosfodiesterasas: aumenta los efectos adversos. Niveles de amilasa y lipasa (pancreatitis).

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C.

Información básica al paciente

Comunicar al paciente que este fármaco no le va a curar la infección por VIH, además que este fármaco no va a reducir la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o transfusiones sanguíneas. Tomar la dosis tal como fue prescrito al mismo tiempo, si toma didanosina tomar 1 a 2 horas después de la combinación (usar en combinación con otros antiretrovirales).

Advertencia complementaria

Puede incrementar los niveles de transaminasas en pacientes con hepatitis B o C o persistente cuando se inicia el tratamiento, tomar el medicamento tal como fue prescrito.

NELFINAVIR (COMO R: B
MESILATO)

Tableta 250 mg
Liq. oral 50 mg/g

Indicaciones

Tratamiento de infección por VIH - SIDA. Usar en combinación con otros dos antiretrovirales.

Espectro

actividad in vitro frente a VIH - 1 y VIH - 2, este fármaco tiene actividad in vitro frente a VIH-1 resistente a zidovudina u otro inhibidor de la transcriptasa inversa.

Dosis

Adultos: Adultos y adolescentes: 1 250 mg (5 tabletas de 250 mg VO) 2 v/d ó 750 mg (3 tabletas de 250 mg VO) 3 v/d; en combinación con otros antiretrovirales.

Niños: De 2 a 13 años de edad: 25 a 35 mg/kg VO 3 v/d ó 45 a 55 mg/kg 2 v/d (máximo 2500 mg/d). Niños de 3 meses a 2 años: 20 a 30 mg/kg/3v/d.

Farmacocinética

Absorción a nivel del TGI, alcanza una concentración máxima en 2 a 4 horas después de administrar una dosis de 500 a 800 mg, incrementándose con los alimentos. UPP muy alta, 98%; su Vd es igual a 2 - 7 L/kg. No se ha determinado su distribución en tejidos y fluidos corporales. Se metaboliza a nivel hepático, generando un metabolito con la misma actividad que el fármaco madre. Se excreta 98 a 99% en las heces (78% como metabolitos y 22% sin cambios), 1 a 2% se excreta a nivel renal. Su t_{1/2} es de 3,5 a 5 h.

Precauciones

(1) Embarazo: no se realizaron estudios adecuados ni controlados en mujeres gestantes,

usar solo cuando es necesario: riesgo - beneficio, monitorizar la respuesta materno fetal. (2) **Lactancia**: no se conoce su excreción en la leche materna, se recomienda durante los 6 primeros 6 meses, su seguridad no se ha establecido. (3) **Pediatría**: seguridad y eficacia en niños menores de 2 años no se han establecido. (4) **Geriatría**: seguridad y eficacia no se han establecido, los estudios no se han suficientes pacientes mayores de 65 años. (5) **Insuficiencia renal**: no es necesario ajustar la dosis. (6) **Insuficiencia hepática**: usar con precaución en estos pacientes, su metabolismo es a nivel hepático.

Reacciones adversas

Frecuentes: los inhibidores de proteasas causan dislipidemia, que pueden incluir una elevación de colesterol y triglicéridos y una redistribución a nivel central en todo el cuerpo (abdomen), causando "proteasa panza", atrofia facial, espalda de bufalo. Este fármaco puede causar hiperglucemia.

Poco frecuentes: dislipidemia, intolerancia a glucosa.

Contraindicaciones

Uso concomitante con medicamentos que dependen de la CYP 3A4 para su eliminación, hipersensibilidad a este fármaco o algún componente en la formulación.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Síntomas incluyen molestias en el trato gastro intestinal, flatulencia; evitar la absorción a través de un lavado gástrico. No se recomienda hemodiálisis, por tener una elevada unión a proteínas plasmáticas.

Interacciones

Medicamentos

Rifampicina: disminuye significativamente la concentración de nelfinavir.

Inhibidores de proteasas (Indinavir, saquinavir, ritonavir): la combinación puede llevar a un incremento de la concentración plasmática de cada fármaco.

Ergotamina: incrementa el riesgo de ergotismo.
Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina: posibilidad de reducir la concentración plasmática de nelfinavir.

Anticonceptivos: acelera el metabolismo de estos fármacos (riesgo de embarazo).

Lovastatina, simvastatina: puede incrementar los niveles plasmáticos de estos antilipemiantes.

Amiodorone, cisapride, derivados de ergotamina, midazolam, quinidina, triazolam: incrementan las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

Alimentos

Mejora su biodisponibilidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se han reportado.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C.

Información básica al paciente

Nelfinavir debe ser administrado junto con alimentos para mejorar su absorción, además que este fármaco no le va curar la infección por VIH, este fármaco no ha demostrado reducir la transmisión del VIH, la diarrea es el efecto adverso más común, que puede ser controlado por loperamida si es necesario.

Advertencia complementaria

Si se olvidó de tomar el medicamento, consumir tan pronto como recuerda: nunca el doble de dosis, luego continuar con el tratamiento habitual, este fármaco puede ser ingerido con agua, leche, suplementos dietéticos. No debe usarse alimentos o jugos ácidos por más de 6 horas. Se recomienda monitorizar la carga viral, recuento de linfocitos CD₄, triglicéridos, colesterol y glucosa.

RITONAVIR

R: B

Tableta 100 mg

Indicaciones

Tratamiento de infección por VIH - SIDA. Usar en combinación con otros dos antiretrovirales.

Espectro

Actividad in vitro frente a VIH - 1 y en menor proporción a VIH - 2.

Dosis

Adultos: 600 mg 2 v/d VO, para reducir los eventos adversos del tratamiento, iniciar con 300 mg 2 v/d y aumentar en 100 mg 2 v/d c/2 o 3 d, hasta un máximo de 600 mg 2 v/d VO.

Niños: Ritonavir cuando se utiliza como único inhibidor de proteasa. Mayores a 1 mes de edad: 350 a 400 mg/m² (superficie corporal) c/12 h VO en combinación con otros antirretrovirales, iniciar con 250 mg/m² y aumentar c/2 ó 3 d por 50 mg/m² c/12 h VO. Si no toleran 400 mg/m², la dosis máxima tolerada se debe utilizar para el tratamiento de mantenimiento (no exceder 600 mg c/12 h VO).

Farmacocinética

Absorción variable con o sin alimentos. Se distribuye en elevadas concentraciones a tejidos, fluidos corporales y nódulos linfoides. UPP muy alta, 98 a 99%. Ritonavir es un potente inhibidor del citocromo CYP 450, genera cinco metabolitos a nivel hepático. Se excreta principalmente en heces tanto ritonavir sin cambios, como sus metabolitos. Su t_{1/2} es de 3 a 5 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados ni controlados en gestantes, usar solo cuando es necesario: riesgo - beneficio. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna, disminuida la posibilidad de transmisión de VIH al lactante. (3) **Pediatría:** seguridad y eficacia en niños menores de 12 años no se han establecido. (4) **Geriatría:** no se ha realizado suficientes estudios en pacientes mayores de 65 años, administrar la dosis con cuidado. (5) **Insuficiencia renal:** no es necesario reajustar la dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** no requiere reajustar la dosis, precaución en una insuficiencia hepática severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: hipercolesterolemia, diarrea, náusea, alteración gusto, vómitos; incremento GGT, creatininas; astenia.

Poco frecuentes: bloqueo auriculoventricular, infarto miocardio, prolongación intervalo QT, bloqueo rama derecha, rash, eritrodermia, eritema multiforme, vasodilatación, síncope, diabetes mellitus, sudoración, distribución alterada grasa corporal, hiperglicemia, resistencia insulina, hipertrigliceridemia, pérdida de peso, dolor abdominal, constipación, incontinencia fecal, flatulencia, indigestión, anorexia, pancreatitis, incremento amilasa grado 3 y 4, irritación garganta, anemia, sangrado, leucopenia, neutropenia grado 3 y 4, trombocitopenia; incremento ALT/GPT, AST/GOT, ácido urico; hepatitis, ictericia, hipersensibilidad, síndrome reconstitución inmunológica, artralgia, mialgia, parestesia, mareos, cefalea, insomnio, somnolencia, alteraciones visuales, ansiedad, depresión, alteración pensamiento, insuficiencia renal aguda, nefrotoxicidad, menorragia, disnea, neumonía intersticial, faringitis, fiebre, fatiga.

Raras: síndrome Stevens Johnson, dermatofitosis granulomatosa, hepatotoxicidad, anafilaxia, ergotismo.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a alguno de sus componentes en la formulación. Uso concomitante con alfuzosin, amiodarona, bepridil, flecaicida, propafenona, quinidina, voriconazol, dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina, cisaprida, lovastatina, simvastatina, pimozida, sildenafil (tratamiento hipertensión arterial pulmonar), midazolam y triazolam.

Tratamiento de sobre dosis y efectos adversos graves

La experiencia en humanos es limitada, no se conoce un antídoto específico, se recomienda inducir a la emesis, lavado gástrico y en algunos casos diálisis.

Interacciones**Medicamentos**

Amiodarone, astemizol, clozapina, ergotamina, dihidroergotamina, quinidina, terfenadina, propafenona: incrementa la concentración plasmática de estos fármacos, incrementando el riesgo de arritmias, anomalías hematológicas, convulsiones y serios efectos adversos.

Claritromicina: incrementa la concentración de este fármaco.

Clorazepato, diazepam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem: no deben ser administrados junto a ritonavir, puede producir una extrema sedación y depresión respiratoria.

Teofilina: reajustar la dosis.

Atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina: incrementa la concentración de estos fármacos.

Indinavir: incrementa su concentración sérica de este fármaco.

Alimentos

Con o sin alimento tiene buena absorción.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden estar alterados los niveles de transaminasa, depuración de creatinina, ácido úrico y triglicéridos.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar las cápsulas refrigeradas entre 2 a 8°C. Proteger de la luz. Almacenar la solución oral entre 20 a 25°C, esta solución no debe ser refrigerada y siempre debe permanecer en su recipiente original.

Información básica al paciente

Ritonavir no va a curar la infección por VIH, va a prevenir de infecciones oportunistas a causa del VIH. Este fármaco no ha demostrado que reduzca el riesgo de transmisión por VIH a través del contacto sexual o sanguíneo. Consumir el fármaco con alimentos. Tomar el medicamento tal y como fue prescrito.

Advertencia complementaria

Reportar las reacciones adversas, toxicidad del tratamiento antiretroviral. El paciente

que recibe Ritonavir debe ser advertido de la importancia de tomar el medicamento exactamente como está prescrito.

Se recomienda monitorizar carga viral, linfocitos CD4, triglicéridos, colesterol, glucosa, ácido úrico, CPK.

**SAQUINAVIR (COMO R: B
MESILATO)**

Tableta 200 mg**Indicaciones**

Infecciones por VIH.

Dosis

Mayores de 16 años: Saquinavir con ritonavir: 1000 mg de saquinavir más 100 mg de ritonavir c/12 h. Saquinavir con lopinavir/ritonavir: 1000 mg de saquinavir más 400/100 mg de lopinavir/ritonavir c/12 h.

Niños: Seguridad y eficacia de saquinavir no está establecida en niños menores de 16 años.

Farmacocinética

Biodisponibilidad baja, los desayunos ricos en grasa dan una biodisponibilidad de 4% (1 - 9%) e incrementan el AUC y alimentos ricos en calorías incrementan en 2 veces el AUC y C_{max} que los alimentos con bajas calorías. Se distribuye ampliamente en los tejidos, volumen de distribución 700L. Unión a las proteínas aproximadamente 98%. El metabolismo de saquinavir está mediado por la isoenzima específica, CYP3A4. El 66% del saquinavir circulante está presente como fármaco inalterado y el restante como metabolitos mono-hidroxilados y di-hidroxilados. El t_{1/2} de eliminación es de 13 h. Se excreta en las heces 81 a 88% y en la orina del 1 al 3%.

Precauciones

(1) Embarazo: debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto. **(2) Lactancia:** no existen datos disponibles sobre la secreción de saquinavir en la leche materna.

Se recomiendan que las mujeres infectadas con VIH no alimenten a sus bebés al pecho materno bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH. **(3) Pacientes pediátricos:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de saquinavir en pacientes infectados por VIH menores de 16 años. **(4) Geriatría:** la farmacocinética de saquinavir no ha sido establecida en mayores de 65 años. **(5) Insuficiencia renal:** la depuración renal es una vía de eliminación menor, por tanto, no son necesarios ajustes a la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal. **(6) Insuficiencia hepática:** en casos de insuficiencia leve no es necesario un ajuste en la dosis. **(7) Pacientes con hepatitis B o C, cirrosis, alcoholismo crónico y/u otras anomalías del hígado:** se ha reportado empeoramiento de la enfermedad hepática y el desarrollo de hipertensión portal después de iniciar la administración de saquinavir. **(8) Diabetes mellitus e hiperglucemia:** se han reportado casos de diabetes mellitus de nuevo inicio, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus. **(9) Pacientes con hemofilia:** puede haber aumento de sangrados, incluyendo hematomas y hemartrosis cutáneos espontáneos, en pacientes hemofílicos de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. **(10) Redistribución/acumulación de la grasa corporal:** incluyendo obesidad central, crecimiento del tejido graso dorsocervical (joroba de búfalo), declinación periférica, hipertrofia mamaria y "aspecto cushingoide".

Reacciones adversas

Frecuentes: náusea,

Poco frecuentes: prolongación del intervalo QT, diabetes mellitus, alteración valvular cardíaca, erupción maculopapular, síndrome Stevens Johnson, infarto miocárdico, piel seca, eczema, prurito, rash, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, intolerancia a glucosa, incremento LDH, dolor abdominal, constipación, diarrea, vómito, anemia hemolítica, hepatitis, pancreatitis, ataxia, hemorragia intracraneal, leucoencefalopatía multifocal

progresivo, convulsiones, alteraciones visuales, alucinaciones, alteraciones psicóticas, intento suicida, nefrolitiasis, bronquitis, epistaxis, hemoptisis, neumonía, sinusitis, fatiga, fiebre, influenza grado 2 a 4.

Raros: bloqueo aurículo ventricular, prolongación intervalo PR, soplo cardíaco, torsade de points.

Contraindicaciones

Bloqueo aurículo ventricular completo sin marcapaso, uso concomitante con antiarrítmico (amiodarona, bepridil, dofetilide, lidocaína, propafenona, quinidina), derivados ergotamina (dihydroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), alfusin, rifampin, cisaprida, pimozide, HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina), hipnóticos sedantes (triazolam y midazolam oral), sildenafil (tratamiento hipertensión arterial pulmonar), trazodone, medicamentos que incrementan el intervalo QT, síndrome congénito QT largo. Insuficiencia hepática severa, hipersensibilidad (anafilaxia, síndrome Steven Johnson). Hipokalemia o hipomagnesemia refractaria.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Inducir emesis posteriores a la ingestión de la sobredosis. Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Ranitidina: produce valores del AUC mayores del 67%. Este incremento no se considera clínicamente relevante y no se recomienda un ajuste en la dosis de saquinavir.

Rifampicina y rifabutina: la rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de saquinavir. No deben administrarse concomitantemente.

Ketoconazol, itraconazol: produce un incremento de 1,5 veces en las concentraciones plasmáticas de saquinavir, sin un incremento en la vida media de eliminación o ningún cambio en la velocidad de absorción.

Ritonavir: inhibe extensamente el metabolismo de saquinavir.

Nevirapina: produce disminución del 24% en el AUC de saquinavir en plasma y ningún cambio en el AUC de la nevirapina.

Warfarina: se recomienda monitorizar el INR.

Fenitoina, Carbamazepina y fenobarbital: pueden disminuir la efectividad de saquinavir.

Claritromicina: los valores del AUC y la C_{max} de claritromicina son 40% más elevados. No se requiere de un ajuste en la dosis cuando los fármacos se administran concomitantemente durante un tiempo limitado. Midazolam: saquinavir incrementa la vida media de eliminación de midazolam oral desde 4,3 hasta 10,9 horas y la biodisponibilidad absoluta desde 41% hasta 90%.

Dexametasona: puede disminuir la efectividad de saquinavir.

Digoxina: incremento de la concentración plasmática de digoxina.

Salmeterol: puede incrementar los efectos adversos cardiovasculares de salmeterol.

Fluticasona: puede incrementar la concentración plasmática de fluticasona.

Hypericum perforatum y cápsulas de ajos: pueden disminuir la efectividad de saquinavir.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Incremento de la CPK, disminución o incremento de glucosa, elevación de los valores de transaminasa y neutropenia.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar las tabletas en lugares secos a menos de 30°C.

Información básica para el paciente

Vigilar el colesterol y triglicéridos antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente. Son necesarias pruebas de función hepática, especialmente en pacientes con antecedentes de hepatitis B o C, la cirrosis, alcoholismo crónico.

Advertencia complementaria

Tome este medicamento dos horas después de comer una comida completa.

Combinaciones a dosis fijas

**LAMIVUDINA +
NEVIRAPINA +
ESTAVUDINA**

R: C

Tableta 150 mg + 200 mg + 30 mg

Indicaciones

Estavudina, lamivudina y nevirapina tabletas está indicada para el tratamiento de la infección VIH - 1 una vez que los pacientes hayan sido estabilizados en el régimen de mantenimiento de nevirapina 200 mg 2 v/d y hayan demostrado tolerabilidad adecuada a la nevirapina.

Dosis

Adultos: Infección de VIH VO una tableta 2 v/d para los pacientes > 60 kg y una tableta 2 v/d para pacientes < 60 kg Estavudina, Lamivudina y Nevirapina tabletas no debe administrarse a pacientes que acaban de iniciar la terapia con nevirapina. Se recomienda 200 mg (dosis base) de nevirapina 1 v/d durante 2 semanas. Luego, un aumento (dosis de mantenimiento) a 200 mg de nevirapina, puede llevarse a cabo en la ausencia de cualquier reacción de hipersensibilidad (ej. salpudido, anomalías en las pruebas de la función hepática).

Seguimiento de pacientes

Pruebas químicas clínicas: función hepática, deben ser realizadas antes de iniciar la terapia a seguir de nevirapina y a intervalos apropiados durante la terapia.

Ajuste de la dosis

Estavudina: monitorizar en los pacientes la aparición de manifestaciones de neuropatía periférica tales como anestesia, sensación de prurito o hipersensibilidad al dolor en pies o manos. Si estos síntomas se desarrollan durante el tratamiento, la terapia con estavudina debe ser interrumpida.

Lamivudina: debido a que es una combinación a dosis fija, Estavudina, Lamivudina y Nevirapina tabletas, no prescribir a pacientes que requieren ajuste de la dosis, tal como los que tienen bajo peso corporal (< 50 kg).

Nevirapina: las tabletas se deben descontinuar si los pacientes experimentan erupciones severas, o erupción acompañada de síntomas sistémicos. Los pacientes que experimentan salpullido leve a moderado durante el período a iniciarse de 14 días de 200 mg/d, no se les debe aumentar su dosis de nevirapina, o iniciar la terapia con estavudina, lamivudina, nevirapina tabletas hasta que el salpullido se haya curado.

La administración de Estavudina, Lamivudina y Nevirapina tabletas, debe ser interrumpida en los pacientes que experimentan anomalías moderadas o severas de las pruebas de función hepática (excluyendo GGT), hasta que las elevaciones de estas pruebas hayan regresado a la normalidad. Nevirapina puede ser reiniciada a 200 mg por día. Aumentando la dosis diaria a 200 mg 2 v/d (usando estavudina, lamivudina, nevirapina tabletas) debe hacerse con precaución, después de una extensa observación. La nevirapina debe descontinuarse permanentemente si se repiten las anomalías de las pruebas de la función hepática.

Los pacientes que interrumpen la dosificación de nevirapina por más de 7 días, deben volver a iniciar la dosis recomendada, usando una tableta diaria de 200 mg de nevirapina, para los primeros 14 días (de inicio) en combinación con otros antiretrovirales, seguido de 200 mg 2 v/d usando estavudina, lamivudina, nevirapina tabletas en ausencia de cualquier indicio de hipersensibilidad.

No hay datos disponibles que recomienden una dosis de nevirapina a pacientes con disfunción hepática, insuficiencia renal o que estén sometidos a diálisis.

Precauciones

(1) Embarazo: lamivudina, estavudina y nevirapina están todas clasificadas bajo la categoría C. Debe ser usada sólo si los beneficios potenciales superan al riesgo potencial. **(2)**

Lactancia: no se conoce si la estavudina o lamivudina son excretadas en la leche humana. La nevirapina si está presente en la leche materna. **(3) Pediatría:** no es para pacientes

pediátricos. **(4) Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:** con el uso de nucleósidos antiretrovirales análogos, solos o en combinación, incluyendo estavudina y lamivudina. La mayoría de estos casos han sido en mujeres. Pueden ser factores de riesgo la obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos. El tratamiento debe ser descontinuado en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio, que sugieran acidosis láctica y hepatotoxicidad (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis) aún en la ausencia de elevaciones marcadas de aminotransferasa. **(5) Neuropatía periférica:** la terapia de estavudina puede ser asociada con neuropatía periférica severa, la cual está relacionada con la dosis y que ocurre con más frecuencia en pacientes con infección VIH avanzada o que previamente han experimentado neuropatía periférica. **(6) Anomalías moderadas o severas de ALT o AST:** aumenta. **(7) Daño de la función renal:** se requiere una reducción de la dosis en estavudina y lamivudina, en pacientes con una eliminación de creatinina de 50 mL/min o menos. No hay datos disponibles sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia renal o que estén sometidos a diálisis. **(8) Virus de Hepatitis B. (9) Reacciones de hipersensibilidad.**

Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la tableta. No debe administrarse en pacientes con hepatopatías, antecedentes de pancreatitis, insuficiencia renal, embarazo, pacientes menores de tres meses, madres en periodo de lactancia. No usarse concomitantemente con medicamentos que produzcan neuropatía periférica o que presenten este trastorno.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: reacciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por exantema cutáneo, hallazgos constitucionales y disfunción orgánica. Pancreatitis, neuropatía periférica, náuseas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Estavudina: Se puede remover por hemodiálisis. La experiencia con adultos tratados con 12 a 24 veces la dosis diaria recomendada, reveló que no hubo toxicidad aguda. Las complicaciones de sobredosis crónica incluyeron neuropatía periférica y toxicidad hepática. Lamivudina y nevirapina: no se conoce antídoto para la sobredosis, tampoco si puede ser removida por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Trimetoprim 160 mg/ Sulfametoxazol 800 mg 1 v/d: aumenta la exposición a lamivudina.

Rifampicina / Rifabutina: estas drogas sólo deben ser usadas en combinación si se indica claramente y con un cuidadoso control.

Ketoconazol y nevirapina: no deben ser administrados concomitantemente porque hay reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de ketoconazol.

La inducción de CYP3A por nevirapina: puede resultar en concentraciones plasmáticas más bajas de otras drogas concomitantemente administradas que son extensamente metabolizadas por CYP3A. Por lo tanto, si se ha estabilizado a un paciente a un régimen de dosis para una droga metabolizada por CYP3A, y comienza el tratamiento con nevirapina, puede ser necesario hacer ajustes de la dosis.

Metadona: la nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de metadona al aumentar su metabolismo hepático.

Almacenamiento y estabilidad

Almacene en un lugar fresco y seco.

LAMIVUDINA +
ZIDOVUDINA

R: C

Tableta 150 mg + 300 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento de infección por VIH - SIDA.

Espectro

Son sensibles algunos retrovirus: Virus de inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH - 1) y tipo 2 (VIH - 2), virus linfotrófico T humano o de leucemia (HTLV - I), virus de la hepatitis B, virus de Epstein-Barr, así como son sensibles in vitro algunas cepas de bacterias gram-negativas como *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* y *Shigella*.

Dosis

Adultos: 30 kg de peso o más: VO 150 mg de lamivudina/zidovudina 300 mg c/12 h. Esta combinación no debería administrarse en pacientes que requieren ajuste de dosis (insuficiencia hepática y renal, alteraciones hematológicas, limitar dosis por efectos adversos)

Niños: similar a adultos, pero que pesen 30 kg de peso o más.

Farmacocinética

El uso concomitante de lamivudina y zidovudina no tiene efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de cada fármaco. (Ver farmacocinética de lamivudina y zidovudina).

Precauciones

(1) **Embarazo:** ambos fármacos cruzan la placenta. (2) **Lactancia:** la combinación se excreta en la leche materna. (3) **Pediatría:** no usar en pacientes menores de 12 años. (4) **Geriatría:** seguridad y eficacia no se han establecido en pacientes mayores de 65 años, usar con precaución. (5) **Insuficiencia renal:** si la depuración de creatinina es 50 mL/min o menos, no debe ser usado porque no se puede ajustar individualmente la dosis. (6) **Insuficiencia hepática y en pacientes que presentan efectos adversos limitados a la dosis:** en estos pacientes que requieren ajuste de dosis individual no se puede usar la combinación.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, pérdida de apetito, náusea, vómitos, dolor musculoesquelético, mareos, cefalea, insomnio, neuropatía, alteraciones del sueño, fatiga, tos, síntomas nasales, fiebre.

Poco frecuentes: cardiomiopatía, rash, distribución grasa corporal, ginecomastia, hiperglicemia, acidosis láctica, calambre abdominal, dolor abdominal, indigestión, anemia, neutropenia, incremento ALT/GPT y AST/GOT, hepatitis B, insuficiencia hepática, esteatosis hepática severa, artralgia, mialgia, depresión, nefrolitiasis.

Raras: eritema multiforme, síndrome Stevens Johnson, pancreatitis, incremento amilasa y bilirrubina sérica, estomatitis, anemia aplásica, aplasia células rojas, trombocitopenia, esplenomegalia, anafilaxia, reacción hipersensibilidad inmune, linfadenopatía, miopatía, miositis, incremento creatinina, rabdomiolisis, convulsiones, ototoxicidad.

Contraindicaciones

Historia de reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal (ejemplo, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson) a cualquier componente del producto, insuficiencia hepática, renal, alteraciones hematológicas o que necesiten limitar la dosis por los efectos adversos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se conoce el antídoto, el tratamiento es sintomático y de soporte.

Interacciones

Medicamentos

Claritromicina: disminuye la absorción de zidovudina, administrar separadas por 1 a 2 h.

Rifampicina: reduce el área bajo la curva de zidovudina.

Trimetoprima: disminuyen el aclaramiento lamivudina y zidovudina con un posterior aumento de la concentración plasmática en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Fluconazol, amfotericina B, ketoconazol, miconazol, metadona, probenecid, ácido valproico; coadministrado con zidovudina: incremento de la biodisponibilidad de zidovudina, la modificación de la dosis no es necesario.

AINE, ganciclovir, Interferon-alfa y otro supresor de la médula ósea o agente cito-

tóxico: puede incrementar la toxicidad hematológica de zidovudina.

Nelfinavir, ritonavir: disminuye la biodisponibilidad de zidovudina, la modificación de la dosis no es necesario.

Zalcitabina: lamivudina puede antagonizar su acción antivírica.

Alimentos

Pueden incrementar la absorción y el C_{máx}.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se han reportado.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 25°C. Proteger de la luz y el calor.

Información básica al paciente

La combinación puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío.

Advertencia complementaria

La acidosis láctica debe considerarse cuando el paciente desarrolla una explicable taquicardia, disnea, o una disminución en la concentración sérica de bicarbonato. Si estas manifestaciones ocurren la administración de la combinación debe ser suspendida hasta que se excluya el diagnóstico de acidosis láctica.

Se recomienda monitorizar la carga viral y linfocitos CD4, parámetros hematológicos, signos y síntomas de acidosis láctica y hepatotoxicidad.

LAMIVUDINA +
ZIDOVUDINA +
NEVIRAPINA

R: C

Tableta 150 mg + 300 mg + 200 mg

Indicaciones

Para el tratamiento de la infección por HIV, una vez que los pacientes hayan estabilizado el régimen de mantenimiento de nevirapina 200 mg por día y hayan demostrado adecuada tolerabilidad a nevirapina.

Dosis

Adultos: con no menos de 50 kg de peso y niños mayores de 12 años, un comprimido 2 v/d. Si estuviera clínicamente indicado reducir la dosis de alguno de los componentes o si se deseara establecer un período de inducción para Nevirapina, con 200 mg 1 v/d durante los primeros 14 d, para disminuir la posibilidad de rash, se deberán usar preparados separados de cada droga hasta el momento de adecuar la dosis a la combinación fija.

Monitoreo del paciente: Deben practicarse pruebas clínicas completas en sangre y orina y que, además, incluyan pruebas de función hepática, previamente a la iniciación de la terapia y a intervalos apropiados mientras ésta se mantenga. Si ocurren anomalías, deberán ser valoradas y, eventualmente, suspender la medicación para reiniciar la dosificación con preparados no combinados. No hay datos disponibles acerca de la dosificación recomendada para Nevirapina en pacientes con disfunción hepática, renal o en diálisis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se conoce el antídoto, el tratamiento es sintomático y de soporte.

Interacciones**Medicamentos**

Claritromicina: disminuye la absorción de zidovudina, administrar separadas por 1 a 2 h.

Rifampicina, reduce el área bajo la curva de zidovudina.

Trimetoprima: disminuyen el aclaramiento lamivudina y zidovudina con un posterior aumento de la concentración plasmática en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Fluconazol, amfotericina B, ketoconazol, miconazol, metadona, probenecid, ácido valproico: coadministrado con zidovudina: incremento de la biodisponibilidad de zidovudina, la modificación de la dosis no es necesario.

AINE, ganciclovir, Interferón-alfa y otro supresor de la médula ósea o agente cito-

tóxico: puede incrementar la toxicidad hematológica de zidovudina.

Nelfinavir, ritonavir: disminuye la biodisponibilidad de zidovudina, la modificación de la dosis no es necesario.

Zalcitabina: lamivudina puede antagonizar su acción antiviral.

Alimentos

Pueden incrementar la absorción y la C_{máx}.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se han reportado.

Almacenamiento y estabilidad

Tableta: mantener entre una temperatura 15 - 25°C. Proteger de la luz y el calor.

Información básica al paciente

La combinación puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío.

Advertencia complementaria

La acidosis láctica debe considerarse cuando el paciente desarrolla una explicable taquicardia, disnea, o una disminución en la concentración sérica de bicarbonato. Si estas manifestaciones ocurren la administración de la combinación debe ser suspendida hasta que se excluya el diagnóstico de acidosis láctica. Se recomienda monitorizar la carga viral y linfocitos CD4, parámetros hematológicos, signos y síntomas de acidosis láctica y hepatotoxicidad.

6.4.3 Otros antivirales**GANCICLOVIR (COMO R: C SAL SÓDICA)****Inyectable 500 mg****Indicaciones**

(1) Retinitis por citomegalovirus (tratamiento). (2) Infección por citomegalovirus, trasplante; profilaxis. (3) Prevención infección por citomegalovirus en pacientes con infección avanzada por el VIH en riesgo de desarrollar la enfermedad por CMV. (4) Herpes simples queratitis.

Dosis

Adultos: Retinitis por citomegalovirus: VO, ganciclovir 1000 mg 3 v/d con los alimentos ó 500 mg 6 v/d c/3h, con los alimentos, durante las horas de vigilia (mantenimiento). Ganciclovir implante de liberación sostenida (4,5 mg/implante), además valganciclovir (900 mg 2 v/d por 14 a 21 d, hasta recuperación inmune). El implante puede ser reemplazado cada 6 a 8 meses si los recuentos CD4+ son menores de 100 células/uL. IV, ganciclovir sódico 5 mg/kg 2 v/d de 14 a 21 d, seguido de 5 mg/kg/d. La dosis recomendada de ganciclovir sódico, para el tratamiento crónico de mantenimiento es de 5 mg/kg/d de 5 a 7 v/sem IV, y debe continuar hasta que los recuentos de CD4+ sean mayores de 100 células/uL, por lo menos de 3 a 6 meses con la terapia antirretroviral.

Infección por citomegalovirus, trasplante; profilaxis: VO 1 000 mg 3 v/d con alimentos. IV 5 mg/kg c/12 h por 7 a 14 d (infusión en 1 h), seguidos de 5 mg/kg/d todos los de la sem o 6 mg/kg/d por 5 días a la sem. Las dosis mayores o la rápida infusión puede incrementar la toxicidad. La duración de la profilaxis depende del grado y duración de la inmunosupresión.

Infección por citomegalovirus en pacientes con infección avanzada por el VIH, profilaxis: VO 1 000 mg 3 v/d.

Herpes simples queratitis: instilar 1 gota en el ojo afectado 5 v/d, aproximadamente c/3 h mientras esté despierto, hasta que se cure la úlcera corneal. Una vez que se cure la úlcera de la córnea, instilar 1 gota 3 v/d por 7 d.

Insuficiencia renal.

Ganciclovir. Clcr mayor o igual 70 mL/min: 1 000 mg 3 v/d o 500 mg c/3h VO, mientras esté en vigilia (6 v/d). Clcr 50 a 69 mL/min: 1 500 mg/d o 500 mg 3 v/d. 25 a 49 mL/min: 1 000 mg/d o 500 mg 2 v/d. 10 a 24 mL/min: 500 mg/d. Clcr menor 10 mL/min: 500 mg 3 v/sem después hemodiálisis.

Ganciclovir sódico: dosis inducción. Clcr mayor o igual 70 mL/min: 5 mg/kg c/12 h IV. Clcr 50 a 69 mL/min: 2,5 mg/kg c/12 h. 25 a 49 mL/min: 2,5 mg/kg/d. 10 a 24 mL/min: 1,25

mg/d. Clcr menor 10 mL/min: 1,25 mg 3 v/sem después hemodiálisis. dosis mantenimiento. Clcr mayor o igual 70 mL/min: 5 mg/kg/d. Clcr 50 a 69 mL/min: 2,5 mg/kg/d. 25 a 49 mL/min: 1,25 mg/kg/d. 10 a 24 mL/min: 0,625 mg/d. Clcr menor 10 mL/min: 0,625 mg/3v/sem después hemodiálisis.

Hemodiálisis. Ganciclovir: 500 mg 3 v/sem VO. Ganciclovir sódico: 1,25 mg/kg 3 v/sem IV, la dosis debe administrarse poco después de la hemodiálisis.

Anormalidades hematológicas. Ganciclovir y ganciclovir sódico, la dosis debe reducirse si se presenta neutropenia, anemia y trombocitopenia durante la terapia.

Niños: (mayores o igual 3 años)

Retinitis por citomegalovirus: VO ganciclovir 30 mg/kg 3 v/d en combinación ganciclovir implante intravitreal, liberación sostenida (4,5 mg/implante) reemplazado cada 6 a 9 meses, puede ser usado como terapia alternativo a ganciclovir IV para inducción y terapia de mantenimiento. La interrupción tratamiento crónico de mantenimiento puede ser considerado en niños que han completado al menos 6 meses de tratamiento con TARGA y un aumento sostenido (más de 6 meses) en el recuento de CD4 superior a 500 células/uL o porcentaje de CD4 inferior en un 15% para niños de 1 a 5 años de edad, o un aumento en el recuento de CD4 superior a 100 células/uL para niños de 6 años de edad y mayores. La terapia inhibitoria crónica debe ser reiniciado si los recuentos de CD4 caen por debajo de estos niveles.

Terapia inducción, IV ganciclovir sódico 5 mg/kg c/12 h (máximo 7,5 mg/kg c/12 h) por 14 a 21 d, seguido por terapia supresión crónica 5 mg/kg/5 a 7 d/sem. Una terapia de inducción alternativa para infecciones que amenazan la vista es la combinación de ganciclovir 5 mg/kg c/12 h IV (máximo de 7,5 mg/kg c/12 h) y foscarnet 60 mg/kg c/8 h IV, seguida de la terapia inhibitoria crónica.

Herpes simple queratitis: para niños de 2 años o más, instilar 1 gota en el ojo afectado 5 v/d, aproximadamente c/3 h, mientras esté

despierto, hasta que se cura la úlcera corneal. Una vez que se cura la úlcera de la córnea, instilar 1 gota 3 v/d durante 7 d. La seguridad y eficacia no se han establecido en pacientes menores de 2 años de edad. La hemodiálisis reduce el 50% de la dosis.

Farmacocinética

No se absorbe bien VO. Biodisponibilidad en ayunas es de aproximadamente 5% y cuando se administra con alimentos 6 a 9%. Distribución amplia distribución a todos los tejidos, atraviesa la placenta, no existe marcada acumulación en un mismo tipo de tejido, en el líquido cefalorraquídeo 38% en un estudio, y entre 7 y 67% en otros, parece tener buena penetración intraocular. Vd (estado estable) adultos y recién nacidos: 0,74 L/kg. UPP: Baja (1 a 2%). Biotransformación: Poco o ningún metabolismo. El $t_{1/2}$ por vía IV en adultos con función renal normal: 2,5 - 3,6 h. Adultos con insuficiencia renal: 9 a 30 h (aclaramiento de creatinina 20 a 50 mL/min, recién nacidos aproximadamente 2,4 h. Oral: función renal normal 3,1 a 5,5 h función renal con deterioro 15,7 a 18,2 h (aclaramiento de creatinina 10 a 50 mL/min. Fluido vítreo aproximadamente 13 h. Tiempo hasta alcanzar la concentración: fecha final de infusión IV (aproximadamente 1 h). oral en ayunas: aproximadamente 1,8 h, con alimentos: aproximadamente 3 h. Concentración máxima IV adultos: 5 mg/kg durante 1 h. 8,3 a 9 μ g/mL. Neonatos: 4 y 6 mg/kg durante 1 h. 5,5 y 7 μ g/mL, respectivamente. Oral de 3 g/d: 1 a 1,2 μ g/mL. Intravítrea inyección 1000 μ g administrado en dosis divididas en 5 a 15 d: 16,2 μ g/mL; no se detectó en el plasma. Eliminación: renal; casi 100% se excreta sin cambios en la orina por filtración glomerular y secreción tubular. En diálisis las concentraciones plasmáticas se reducen aproximadamente 50% después de hemodiálisis de 4 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** estudios adecuados y bien controlados en humanos no se han realizado, se ha encontrado que atraviesan la placen-

ta, debido a la alta toxicidad, mutagenicidad y teratogenicidad potencial el uso durante el embarazo debe evitarse siempre que sea posible. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Los hombres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera durante y por lo menos 90 días siguientes al tratamiento con ganciclovir. (2) **Lactancia materna:** no se sabe si se distribuye en la leche materna, debido al potencial de efectos adversos graves en los lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento. (3) **Pediatría:** poca información disponible sobre el uso de ganciclovir en niños, especialmente hasta la edad de 12 años. En este momento, los efectos secundarios observados en los niños parecen ser similares a los observados en adultos, especialmente granulocitopenia y trombocitopenia. (4) **Geriatría:** no hay información disponible sobre la relación de la edad a los efectos de ganciclovir en pacientes geriátricos. Sin embargo, los pacientes ancianos son más propensos a tener una disminución en la función renal relacionada con la edad, que puede requerir un ajuste de la dosis o en el intervalo de dosificación. Dental los efectos de neutropenia y trombocitopenia pueden provocar un aumento en la incidencia de infección microbiana, retraso de la cicatrización y sangrado gingival. Los pacientes deben ser instruidos en la higiene oral adecuada, incluyendo la precaución en el uso regular de cepillos de dientes, hilo dental y palillos de dientes. Insuficiencia renal la dosis se debe disminuir. Pacientes en hemodiálisis no deben recibir dosis superior a 1,25 mg/kg de peso corporal c/24 h. En los días de diálisis, la dosis de ganciclovir debe ser administrado después de la hemodiálisis, la diálisis reduce las concentraciones plasmáticas de ganciclovir en aproximadamente un 50%.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ganciclovir y ganciclovir sódico.

Reacciones adversas

Ganciclovir VO.

Frecuentes: sudoración, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, anemia, leucopenia, neutropenia (VIH), neuropatía (VIH), visión borrosa (gel ganciclovir), irritación ocular (gel), queratitis (gel), disminución agudeza visual (implante), desprendimiento retina (implante), hemorragia vítrea (implante), incremento creatinina sérica, fiebre.

Poco frecuentes: paro cardíaco, torsada de points, taquicardia ventricular, prurito, úlcera gastrointestinal, pancreatitis, pancitopenia, trombocitopenia, incremento enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, anafilaxia, enfermedades infecciosas, sepsis, rabdiomiosis, accidente cerebro vascular, hipertensión intracraneal aguda, cataratas, hiperemia conjuntival, trastorno mácula retiniana, alteración nervio óptico, hifema, incremento presión intraocular, uveítis, opacidad vítrea, síndrome urémico hemolítico, insuficiencia renal, infertilidad, broncoespasmo, insuficiencia multiorgánica, escalofríos.

Raras: síndrome Stevens Johnson, encefalopatía, convulsiones, ciclodialisis, reactivación retinitis por CMV.

Ganciclovir sódico (IV)

Frecuentes: sudoración, diarrea, vómitos, pérdida de apetito, anemia, leucopenia, neutropenia (paciente VIH), trombocitopenia (trasplante médula ósea), incremento enzimas hepáticas, enfermedad infecciosa, sepsis, desprendimiento retina (CMV retinitis), incremento creatinina sérica, fiebre.

Poco frecuentes: paro cardíaco, torsada de points, taquicardia ventricular, prurito, flebitis, úlceras, pancreatitis, pancitopenia, insuficiencia hepática, anafilaxia, rabdomiolisis, neuropatía, accidente cerebro vascular, hipertensión intracraneal aguda, síndrome urémico hemolítico, insuficiencia renal, infertilidad, broncoespasmo, insuficiencia multiorgánica, escalofríos.

Raras: síndrome Stevens Johnson, encefalopatía, convulsiones.

Para la administración IV y oral

Trastornos gastrointestinales, granulocitopenia, trombocitopenia. La granulocitopenia es

normalmente reversible, con una incidencia global de aproximadamente 40%. La trombocitopenia es también generalmente reversible, con una incidencia global de aproximadamente 20%, anemia, efectos en el sistema nervioso central (SNC); hipersensibilidad, flebitis.

Para la administración intravítrea.

Endoftalmitis bacteriana; cicatrización conjuntival, leve, sensación de cuerpo extraño, desprendimiento de retina; induración escleral, hemorragia subconjuntival.

Interacciones

Medicamentos

Depresores de médula ósea, terapia de radiación, el uso concomitante con ganciclovir puede aumentar efectos depresores de la médula ósea de estos medicamentos y de la terapia de radiación.

Medicamentos nefrotóxicos: el uso concomitante con ganciclovir puede aumentar la creatinina sérica, el uso concomitante con medicamentos nefrotóxicos, como la ciclosporina o anfotericina B, puede aumentar la posibilidad de deterioro de la función renal, disminuyendo la eliminación de ganciclovir y aumenta el riesgo de toxicidad.

Zidovudina: el uso concomitante de ganciclovir con zidovudina se ha asociado a toxicidad hematológica severa en algunos pacientes, incluso cuando la dosis de zidovudina se redujo a 300 mg por día.

Tratamiento de reacciones adversas

Evite la inhalación, ingestión o contacto directo de ganciclovir con la piel o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave la zona afectada con agua y jabón; enjuagar cuidadosamente los ojos con agua corriente.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 15 y 30°C, después de la reconstitución, las soluciones en concentraciones de 50 mg/mL conservan su potencia durante 12 h a temperatura ambiente. La refrigeración no es recomendable. Después de la dilución para infusión

intravenosa, se recomienda utilizarlas dentro de 24 horas, refrigere la solución diluida, no congele.

Incompatibilidades: los parabenos son incompatibles con el sodio y el ganciclovir puede causar la precipitación.

Información básica para el paciente

Las cápsulas de ganciclovir no se abren ni se rompen. Tomar cápsulas de ganciclovir con los alimentos. Tomar precauciones durante el uso de este medicamento para reducir el riesgo de sangrado durante los períodos de conteos sanguíneos bajos, comprobar con el médico inmediatamente si contrae infección, fiebre o escalofríos, comprobar con el médico inmediatamente si presenta sangrado, moretones inusuales, heces color negro, alquitranadas, sangre en la orina o heces, o puntos rojos en la piel.

La utilización de ganciclovir tiene un potencial mutagénico y teratogénico, las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los hombres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera durante y por lo menos 90 días después del tratamiento, Visitar regularmente al médico para verificar recuentos sanguíneos, Para la retinitis por CMV visitar regularmente al oftalmólogo para examinar los ojos y la progresión de retinitis, durante el tratamiento con ganciclovir puede producirse pérdida visual.

Advertencia complementaria

Ganciclovir no cura las infecciones por citomegalovirus. La terapia de mantenimiento es casi siempre necesario en pacientes con SIDA para prevenir una recaída, muy común cuando el medicamento se ha retirado. Debe ser administrado por infusión intravenosa solamente. La inyección Intramuscular o inyección subcutánea dará lugar a grave irritación de los tejidos debido a un pH alto de ganciclovir. Las infusiones intravenosas de ganciclovir se deben administrar a una velocidad constante durante al menos un período de 1 hora y los pacientes

deben ser hidratados de forma adecuada, para evitar mayor toxicidad, no debe superarse la dosis recomendada, la frecuencia y velocidad de infusión, neutropenia o trombocitopenia severa (recuento absoluto de neutrófilos [ANC] < 500 células/mm³ o recuento de plaquetas < 25 000 células/mm³) requieren de una interrupción en la terapia hasta que se demuestre la recuperación de la médula ósea (RAN \geq 750 células / mm³); las cápsulas de ganciclovir se deben tomar con alimentos para una máxima absorción, no se deben abrir ni romper para su administración.

Monitorear en el paciente: recuento sanguíneos completos (CBC), recuento de plaquetas, determinaciones de la función renal, para el tratamiento de retinitis del citomegalovirus [CMV], realizar exámenes oftalmológicos.

6.5 Antiprotozoarios

6.5.1 Amebicidas, giardicidas y tricomonicidas

DILOXANIDA
FUROATO

R: NO SE
REPORTA

Tableta 500 mg

Indicaciones

Amebiasis intestinal.

Espectro

Activa contra *Entamoeba histolytica*.

Dosis

Adultos: VO 500 mg 3 v/d por 10 d.

Niños: VO 20 mg/kg/d dividido en 3 dosis por 10 d. Dosis máxima: 1,5 g/d.

Farmacocinética

El furoato de diloxanida se hidroliza antes de ser absorbido en el TGI por bacterias y esterazas intestinales. La diloxanida resultante se absorbe rápidamente y se excreta mayoritariamente por la orina en forma de glucorónido,

menos de un 10% de la dosis se excreta por las heces, t½ de 6 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** seguridad no establecida, su uso no es recomendado en el primer trimestre del embarazo. (2) **Lactancia:** no se conoce si se excreta en la leche materna, su uso no es recomendado. (3) **Pediatría:** no hay estudios que demuestren problemas. (4) **Geriatría:** no hay estudios que demuestren problemas. (5) **Insuficiencia renal y hepática:** los riesgos no han sido determinados.

Reacciones adversas

Frecuentes: flatulencia.

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, constipación, dolor abdominal, anorexia, boca seca, cefalea, prurito, urticaria y rash.

Raras: diplopía, vértigo, desorientación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad de diloxanida.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Tratamiento sintomático y de soporte.

Interacciones

No reportados.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No reportados.

Almacenamiento y estabilidad

Evitar la exposición a la luz, calor o humedad, pueden deteriorar al fármaco.

Información básica para el paciente

Tomar después de los alimentos para disminuir los posibles trastornos gástricos. Evitar perder una dosis y cumplir con todo el tratamiento. Si es necesario repetir el tratamiento.

Advertencia complementaria

Diloxanida no es eficaz contra amebiasis hepática u otras enfermedades extraintestinales, pero se usa asociada con otros fármacos (metronidazol, cloroquina) para erradicar la infección intestinal coexistente.

METRONIDAZOL

Liq. oral 250 mg/5 mL (METRONIDAZOL como benzoato)

Tableta 500 mg

(ver sección 6.2.2.7 Otros antibacterianos - Miscelánea)

6.5.2 Antileishmaniásicos

AMFOTERICINA B

Inyectable 50 mg

(ver sección 6.3 Antifúngicos)

ANTIMONIATO
MEGLUMINA

R: NO SE
REPORTA

Inyectable equiv. 85 mg antimonio pentavalente/mL

Indicaciones

Leishmaniasis visceral, cutánea y mucocutánea.

Espectro

Leishmaniasis donovani, *L. tropica*, *L. major*, *L. braziliensis*, *L. aethiopica*, *L. mexicana*

Dosis

Adultos: Leishmaniasis cutánea andina o uta: 20 mg/kg/d (de antimonio base) IM o IV por 10 d. Dosis máxima 1,250 mg/d.

Leishmaniasis mucocutánea y visceral: 20 mg/kg/d (de antimonio base) IM o IV por 20 a 28 d.

En las formas nodulares de leishmaniasis andina, formas ulcerativas únicas o múltiples (no más de cuatro lesiones), sin evidencia de celulitis o linfangitis y con tamaño menos a 5 cm cada una, puede realizarse un tratamiento local, administrando en la base de la lesión de 1 a 3 mL del fármaco, pudiendo repetirse si es necesario 1 a 2 veces en intervalos de 1 a 2 d.

Niños: Similar al del adulto.

Farmacocinética

Absorción rápida después de una inyección IM, con niveles de concentración máxima alcanzados a las 2 horas después de administrar el medicamento. Buena distribución en pelo y piel pero pobre en otros tejidos. Se metaboliza a antimonio trivalente a nivel hepático. Se excreta más del 90% por vía renal. Presenta eliminación bifásica: en la fase rápida el $t_{1/2}$ es 2 h; mientras que en la fase lenta el $t_{1/2}$ es 76 h.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no se han realizado estudios. (2) **Lactancia**: no se conoce si se excreta en la leche materna ni se han reportado problemas. (3) **Pediatría**: no se han reportado problemas; sin embargo no se recomienda en infantes menores de 18 meses de edad. (4) **Geriatría**: tener en cuenta la actividad renal. (5) **Insuficiencia renal**: se sugiere ajustar dosis. (6) **Insuficiencia hepática**: puede exacerbar la insuficiencia hepática. (7) **Enfermedad cardíaca**: puede exacerbar la enfermedad. (8) **Tuberculosis**: usar con precaución. (9) **Enfermedad cardíaca (especialmente defectos de la conducción)**: puede causar arritmias. (10) **Pancreatitis**: exacerbación.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: rash, edema facial, hiperamilasemia (con o sin pancreatitis), leucopenia (altas dosis), incremento transaminasas, hepatitis, rigidez articular, mialgia, cefalea, fatiga, insuficiencia renal, proteinuria, disnea, náuseas, vómitos, diarreas, dolor sitio inyección. **Raras**: Torsade de points, dermatitis exfoliativa.

Contraindicaciones

Enfermedad cardíaca, hipersensibilidad al antimonio de meglumina, estibogluconato sódico u otros compuestos de antimonio, enfermedad renal severa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Reducir dosis o suspender el tratamiento.

Interacciones

Medicamentos

Fármacos que prolongan el intervalo QT como procainamida, quinidina, amiodarona y los antidepresivos tricíclicos: incrementan el riesgo de arritmias.

Alcohol: incrementa el riesgo de hepatotoxicidad.

Alimentos

No se han reportado.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Elevación transitoria de los niveles séricos de transaminasas, lipasa y amilasa. También puede estar aumentada la urea y creatinina.

Almacenamiento y estabilidad

Condiciones normales. Puede perder su estabilidad y deteriorarse con el tiempo.

Información básica para el paciente

Buena alimentación. Se recomienda tener una dieta rica en proteínas.

Advertencia complementaria

El antimonio de meglumina es convertido a antimonio trivalente, el cual puede contribuir a la toxicidad del medicamento. Las inyecciones IV deben administrarse con gran lentitud (5 minutos como mínimo) y preferentemente con aguja fina para evitar tromboflebitis.

ESTIBOGLUCONATO R: NO SE
SÓDICO REPORTA

Inyectable equivalente a 100 mg antimonio pentavalente/mL

Indicaciones

Leishmaniasis visceral, cutánea y mucocutánea.

Espectro

Leishmaniasis donovani, *L. tropica*, *L. major*, *L. braziliensis*, *L. mexicana*.

Dosis

Adultos: Leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral (causada por *L. braziliensis* y *L.*

mexicana): IM o IV 20 mg de antimonio/kg/d (máximo 850 mg) 1 v/d durante 20 a 28 d y hasta 60 d para la visceral.

Leishmaniasis causada por *L. tropica* y *L. major*: IM o IV 20 mg/kg 2 v/d (c/ 12 h) o prolongar la terapia con la dosis de 20 mg/kg/d hasta 60 d.

Niños: Similar al del adulto.

Farmacocinética

Absorción rápida después de una inyección IM, con niveles de $C_{m\acute{a}x}$ alcanzados a las 2 h después de administrar el medicamento. Se metaboliza a antimonio trivalente a nivel hepático (< 10%). El 96% se excreta por vía renal. Tiene una eliminación by exponencial a través de los riñones. Su $t_{1/2}$ es 2 h en la primera fase y de la fase lenta terminal es de unas 766 h. Tras la administración IV, el $t_{1/2}$ es aproximadamente 1,7 h en la primera fase y 33 h en la lenta terminal. En la administración diaria se produce acumulación y la concentración máxima en tejidos puede no alcanzarse hasta transcurrido 7 días o más.

Precauciones

(1) **Embarazo:** hasta la fecha no se han reportado problemas teratogénicos; sin embargo atraviesa la placenta y se han reportado un incremento en las incidencias de aborto, parto prematuro, enfermedades ginecológicas y retraso en el desarrollo del niño. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna, pero su seguridad no esta establecida. (3) **Pediatría:** no se han reportado problemas; sin embargo no se recomienda en infantes menores de 18 meses de edad. (4) **Geriatría:** tener en cuenta la actividad renal. (5) **Insuficiencia renal:** se sugiere ajustar dosis y evitar el uso prolongado. (6) **Insuficiencia hepática:** puede exacerbar la insuficiencia hepática. (7) **Enfermedad cardíaca:** puede exacerbar la enfermedad. Evitar su uso prolongado. (8) **tuberculosis:** usar con precaución.

Reacciones adversas

Frecuentes: alteraciones electrocardiográficas (onda T aplanada o invertida),

tromboflebitis, dolor sitio inyección, efectos gastrointestinales, en dosis altas (náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia), pancreatitis (incremento amilasa y lipasa), hepatotoxicidad (incremento ALT y AST), artralgia, mialgia,

Poco frecuentes: rash, hipertrigliceridemia, leucopenia, cefalea, letargo, fatiga, neuralgia, neuropatía periférica, elevación BUN, proteinuria, disfunción tubulo reanal, disnea y tos.

Raras: herpes zoster, linfocitopenia, trombocitopenia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al estibogluconato sódico.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Reducir dosis o suspender el tratamiento.

Interacciones

Medicamentos

Fármacos que prolongan el intervalo QT como procainamida, quinidina, amiodarona y los antidepressivos tricíclicos: incrementan el riesgo de arritmias.

Alcohol: incrementa el riesgo de hepatotoxicidad.

Alimentos

No se han reportado.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Elevación transitoria de los niveles séricos de transaminasas, lipasas, úrea y lipasas

Almacenamiento y estabilidad

Debe ser almacenado en un envase bien cerrado y protegido de la luz.

Información básica para el paciente

Buena alimentación. Se recomienda tener una dieta rica en proteínas.

Advertencia complementaria

Investigadores han notado que el medicamento induce depresión de las células inmunitarias, el cual contribuye a la proliferación de otras enfermedades como el herpes zoster. Las inyecciones IV deben administrarse con gran lentitud.

**PENTAMIDINA
ISETIONATO**

R: C

Inyectable 200 mg**Indicaciones**

(1) Neumonía causada por *Pneumocystis carinii* (tratamiento y profilaxis). (2) Tratamiento (alternativo) de leishmaniasis y tripanosomiasis.

Espectro

Pneumocystis carinii, *Trypanosoma cruzi*, *T. brucei gambiense*, *Leishmania donovani*, *L. aethiops*, *L. tropica*, *L. braziliensis*, *L. mexicana*, *L. peruviana*.

Dosis

Adultos: Neumonía causada por *Pneumocystis carinii*: IV/IM 4 mg/kg/d durante 14 a 21 d. Leishmaniasis cutánea: IM o IV 2 a 4 mg/kg una o dos veces por sem hasta que las lesiones mejoren. Leishmaniasis visceral: IM o IV 2 a 4 mg/kg/d hasta un total de 15 dosis o 4 mg/kg 3 v/sem durante 5 a 25 sem. Tripanosomiasis: IM o IV 4 mg/kg 1 v/d durante 10 d. **Niños:** Neumonía por *Pneumocystis*: (mayores de 4 meses de edad) 4 mg/kg/d IV/IM durante 14 a 21 d.

Farmacocinética

Absorción es buena después de una administración IM, penetra pobremente en el SNC, no se conoce que porcentaje se une a proteínas plasmáticas. Se desconoce su metabolismo. Su $t_{1/2}$ es de 54 min para IM y 18 min para IV en la fase inicial y de 9,4 y 6,4 min respectivamente en la fase terminal, respectivamente. Se excreta mayormente (33% a 66%) sin cambios en la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han hecho estudios adecuados en humanos; sin embargo se ha demostrado que atraviesa la barrera placentaria en conejos así como ser moderadamente embriotoxico usando dosis elevadas y en forma crónica. (2) **Lactancia:** no se conoce si

se excreta en la leche materna; sin embargo debido al riesgo potencial del recién nacido, no se recomienda la lactancia materna durante la terapia con pentamidina isetionato. (3) **Pediatría:** no se han descrito problemas en niños hasta la fecha. (4) **Geriatría:** no se han hecho estudios ni se han descrito problemas hasta la fecha. (5) **Insuficiencia renal:** puede exacerbar una insuficiencia renal. (6) **Insuficiencia hepática:** puede exacerbar una hepatotoxicidad; pues puede causar un incremento de las transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina. (7) **Enfermedades cardíacas:** puede causar arritmia, taquicardia, torsades de pointes u otros desordenes cardíacos. (8) **Pacientes con quimioterapia o radioterapia previa** (9) **Diabetes mellitus:** deshidratación, depresión de la médula ósea, desordenes de la coagulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: efectos sitio inyección (inflamación, absceso piel, celulitis, necrosis tisular), hipocalcemia, hiperkalemia, hipoglicemia, alteración pruebas hepáticas, elevación creatinina.

Poco frecuentes: hipotensión, rash, ceptoacidosis, hipomagnesemia, hiperglicemia, náusea, anorexia, pancreatitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, confusión, alucinaciones.

Raras: arritmia cardíaca, flebitis, hipertensión, accidente cerebro vascular, palpitaciones, síncope, vasodilatación, vasculitis, torsada de points, prurito, descamación, resequeadad piel, urticaria, síndrome Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, anemia megaloblástica, granulocitopenia, neutropenia, disminución ácido fólico, hepatitis, hepatomegalia, disfunción hepática, herxheimer, hipersensibilidad, mareos, entumecimiento perioral, conjuntivitis, visión borrosa, blefaritis, insuficiencia renal aguda, extravasación sitio inyección.

Contraindicaciones

Anafilaxia e hipersensibilidad a pentamidina.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglicósidos, amfotericina B, capreomicina, cisplatino, metrotexate, polimixina, vancomicina: pueden incrementar el efecto nefrotóxico.

Antihistamínicos (astemizol terfenadina): incrementan el riesgo de producir arritmias, incremento del intervalo QT y torsades de pointes.

Alimentos

No reportado.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Aumenta la concentración de transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina, úrea, creatinina y potasio. Disminuye los niveles de calcio y magnesio.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. Después de la reconstitución con inyección de dextrosa 5%, la pentamidina solución mantiene su potencia por más de 24 horas.

Información básica para el paciente

Puede ocurrir neumonía aun a pesar de estar usando pentamidina. Informar al médico si ocurre fiebre, respiración rápida y tos.

Advertencia complementaria

La administración IV debe ser lentamente por un período de por lo menos 60 minutos.

6.5.3 Antimaláricos

ARTEMETERO R: NO SE REPORTA

Inyectable 80 mg/mL

Indicaciones

Tratamiento de malaria (por cepas de *P. falciparum* resistentes a la quinina y cloroquina),

en combinación con mefloquina o pirimetamina/sulfadoxina.

Espectro

P. falciparum, *P. vivax*.

Dosis

Adultos: IM 200 mg inicialmente, luego 100 mg c/12 h hasta un total de 600 mg, mas una dosis única de Mefloquina de 750 a 1 000 mg VO.

Niños: IM 3,2 mg/kg inicialmente, luego 1,6 mg/kg/d.

Farmacocinética

Se absorbe muy lentamente siguiendo la vía IM. Se distribuye en eritrocitos y aproximadamente el 95% se une a proteínas plasmáticas. No se conoce si se distribuye en la leche materna. Se metaboliza rápida y ampliamente a nivel hepático y moderadamente a nivel de pared intestinal, su principal metabolito es dihidroartemisinina. El t_{1/2} es de 1 a 7 horas. Se elimina por vía renal.

Precauciones

(1) Embarazo: no se recomienda, si es posible evitar su uso especialmente durante el primer trimestre. **(2) Lactancia:** no se ha establecido su seguridad. **(3) Pediatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha. **(4) Geriatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha; sin embargo la actividad renal. **(5) Insuficiencia renal:** usar con precaución, debido que se prolonga el t_{1/2} en estos pacientes. **(6) Insuficiencia hepática:** usar con precaución debido que puede exacerbar la enfermedad. **(7) Problemas sanguíneos, cardíacos y neurológicos:** pueden ser exacerbados.

Reacciones adversas

Frecuentes: bradicardia.

Poco frecuentes: dolor sitio inyección, rash, náuseas, diarrea, dolor abdominal, disminución transitoria neutrófilos y reticulocitos, mareos, fiebre.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al artemetero u otros derivados de artemisinina.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento puede incluir suspensión del medicamento hasta requerir epinefrina en casos de reacciones anafilácticas.

Interacciones**Medicamentos**

Aurotioglucosa: el uso en conjunto puede inducir discrasias sanguíneas.

Alimentos

No se han reportado problemas

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden estar aumentadas la creatinina sérica y las transaminasas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en un lugar fresco. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Informar sobre los problemas de salud que pueda manifestar.

Advertencia complementaria

En pacientes con enfermedad cardíaca, hepática o renal usar con cuidado. No se recomienda el uso de mefloquina y artesunato o artemetero en gestantes. El artemetero y Artesunato, han mostrado eficacia equivalente y se usan en combinaciones (mefloquina o pirimetamina/sulfadoxina).

ARTESUNATO R: NO SE REPORTA

Tableta 50 mg y 250 mg**Indicaciones**

Tratamiento de malaria (por cepas de *P. falciparum* resistentes a la quinina y cloroquina), en combinación con pirimetamina/Sulfadoxina o mefloquina.

Espectro

P. falciparum, *P. vivax*.

Dosis

Adultos: En combinación con pirimetamina/sulfadoxina o mefloquina: VO 4mg/kg/d (máxi-

mo 5 tab) por 3 d, más 3 tabletas de sulfadoxina/pirimetamina el 1º día o 3 tabletas de mefloquina durante el 2º y 3º día.

Niños: En combinación con pirimetamina/sulfadoxina o mefloquina: VO 4mg/kg al día por 3 d, más 25+1,5 mg/kg/d de pirimetamina/sulfadoxina el 1º día o 12,5 mg/kg/d de mefloquina durante el 2º y 3º día.

Farmacocinética

Moderada absorción desde el TGI. Tiene buena distribución en eritrocitos y riñones. Es metabolizado por colinesterasas en tejidos y plasma a su principal metabolito activo dihidroartemisinina el cual tiene un t½ de 40 a 95 min. A nivel hepático su metabolismo es insignificante.

Precauciones

(1) **Embarazo:** si es posible evitar su uso durante el primer trimestre. (2) **Lactancia:** no se ha establecido su seguridad. (3) **Pediatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha. (4) **Geriatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha. (5) **Insuficiencia renal:** usar con precaución. (6) **Insuficiencia hepática:** usar con precaución debido que puede exacerbar la enfermedad. (7) **Problemas sanguíneos, cardíacos y neurológicos:** pueden ser exacerbados.

Reacciones adversas

Frecuentes: bradicardia, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, mareos, cefalea.

Poco frecuentes: prurito, rash, disminución reticulocitos, neutropenia, dolor de cuerpo, tinnitus, disfunción cerebelosa aguda.

Raras: hepatotoxicidad, caída de cabello, reacción alérgica, convulsiones.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al artesunato o dihidroartemisinina.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento puede incluir suspensión del medicamento hasta requerir epinefrina en casos de reacciones anafilácticas.

Interacciones**Medicamentos**

No hay información

Alimentos

No se han reportado problemas

Alteraciones en pruebas de laboratorio

La cantidad de reticulocitos pueden estar disminuidas y las transaminasas pueden estar incrementadas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en un lugar fresco.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con comidas para minimizar los disturbios gastrointestinales.

Advertencia complementaria

No se recomienda el uso de mefloquina y artesunato o artemetero en gestantes.

CLOROQUINA (COMO R: C FOSFATO)**Tableta 150 mg****Indicaciones**

(1) Supresión o quimioprofilaxis de malaria. (2) Tratamiento de malaria no complicada (por *Plasmodium vivax*). (3) Amebiasis extraintestinal. (4) Artritis reumatoidea. (5) Lupus eritematoso.

Espectro

La cloroquina es un agente esquizotónica sanguíneo y son sensibles la forma eritrocítica asexual de la mayor cantidad de cepas de *Plasmodium malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum* también es sensible la forma gametocítica de *P. malariae* y *P. vivax* pero no contra los gametocitos de *P. falciparum* además la forma trofozoítica de *Entamoeba histolitica*.

Dosis

Adultos: Supresión o quimioprofilaxis de malaria: VO 500 mg (300 mg base) el mismo día 1 v/sem, empezar 2 sem antes de viajar a la

zona endémica y continuar por 8 sem después de abandonar la zona.

Tratamiento de malaria no complicada (asociada a primaquina): VO 10 mg/kg/d (máximo 4 tab) los dos primeros días luego 5 mg/kg/d (máximo 2 tab) el 3º día mas 0,5mg/kg/d de Primaquina durante 7 d.

Amebiasis extraintestinal: VO 1 g (600 mg base) diario por 2 d luego 500 mg (300 mg base) diario por 2 a 3 sem.

Artritis reumatoidea: VO 250 mg (150 mg base) diario.

Lupus eritematoso: VO 250 mg (150 mg base) diario.

Niños: Supresión o quimioprofilaxis de malaria: VO 5 mg (base)/kg el mismo día 1 v/sem (no exceder la dosis del adulto) empezar 2 sem antes de exponerse y continuar por 8 semanas después de abandonar la zona.

Tratamiento de malaria no complicada: VO 10 mg de base/kg/d los dos primeros días luego 5 mg de base/kg/d el 3º día, más 0,5 mg de base/kg/d de Primaquina durante 7 d.

Farmacocinética

Absorción rápida y casi completa desde el TGI (aproximadamente 89%). Se distribuye extensamente en los tejidos como ojos, corazón, riñones, hígado y pulmones cuyas concentraciones son por lo menos 200 a 700 veces más altas que en el plasma, también se distribuye en el cerebro y médula espinal. Aproximadamente el 30% de la dosis administrada se metaboliza a nivel hepático hasta monoetilcloroquina y bidesetilcloroquina. Su $t_{1/2}$ es 3 a 5 horas. Cerca del 70% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina, la acidificación de la orina incrementa la eliminación del fármaco pero pequeñas cantidades de fármaco pueden estar presentes en la orina hasta meses después de terminado el tratamiento.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se ha establecido su seguridad; sin embargo atraviesa la barrera placentaria y se acumula selectivamente en la melanina de los ojos del feto y es retenido en el tejido ocular hasta por 5 meses después

de suspendido el tratamiento. (2) **Lactancia**: se distribuye en la leche materna, usar con precaución. (3) **Pediatría**: los niños son especialmente sensibles a los derivados de la 4-aminquinolina. (4) **Geriatría**: no se han descrito problemas hasta la fecha. (5) **Insuficiencia renal**: usar con precaución. (6) **Insuficiencia hepática**: usar con precaución debido a que el fármaco puede concentrarse en el hígado. (7) **Deficiencia de G6PDH**: puede ocurrir hemólisis. (8) **Soriasis, disturbios visuales, miastenia gravis, polineuritis, convulsiones, trastornos gastrointestinales graves**: exacerbación.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: prurito, irritación gastrointestinal, cefalea, confusión, despigmentación del pelo, erupción cutánea, pérdida de peso, alopecia parcial, exacerbación de psoriasis, eczema y otras dermatosis exfoliativas, mialgias, fotofobia.

Raras: daño retinal irreversible, fotosensibilidad, decoloración de uñas y membrana mucosa, discrasias sanguínea, neuropatía y miopatía periférica, trastornos mentales, toxicidad cardíaca, hematemesis, hipopotasemia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la cloroquina

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas incluyen dolor de cabeza, somnolencia, cambio visual, colapso cardiovascular, convulsiones seguido de paro cardiorrespiratorio. El tratamiento es sintomático, vaciar el estómago por emesis o lavado, pero generalmente debe ser precedido por medidas para corregir los disturbios cardiovasculares si es que presenta, así como medidas respiratorias. La diálisis peritoneal puede ser útil, así como forzar la diuresis y la acidificación de la orina.

Interacciones

Medicamentos

Antiepilépticos: puede antagonizar actividad antiepiléptica de carbamazepina y ácido valproico.

Cimetidina: los efectos farmacológicos de la cloroquina pueden ser incrementados.

Caolín, magnesio y aluminio: pueden disminuir la absorción y el efecto terapéutico de la cloroquina.

Digoxina: incrementa las concentraciones plasmáticas de digoxina.

Mefloquina: aumenta el riesgo de convulsiones.

Penicilamina: puede incrementar los efectos farmacológicos y toxicológicos de la penicilamina.

Vacuna diploide humana contra la rabia: disminuye la respuesta de los anticuerpos.

Alimentos

No se han reportado problemas

Alteraciones en pruebas de laboratorio

En el electrocardiograma: puede causar inversión o depresión de la onda T o prolongación del complejo QRS.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C. Conservar en un envase bien cerrado.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con comidas o leche para minimizar los disturbios gastrointestinales.

Advertencia complementaria

La exposición al sol puede exacerbar la dermatosis inducida por el medicamento. Evitar la exposición excesiva al sol.

DOXICICLINA (COMO R: C CLORHIDRATO)

Tableta 100 mg

(ver 6.2.2.5 Tetraciclinas)

MEFLOQUINA (COMO R: C CLORHIDRATO)

Tableta 250 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento malaria aguda, leve a moderada causada por *P. falciparum* susceptible a mefloquina (cepas resistentes y susceptibles a cloroquina). (2) Profilaxis malaria, por *P. falciparum* o *vivax* (incluyendo cepas resistentes a cloroquina). (3) Tratamiento malaria leve a moderada causada por *P. vivax*.

Dosis

Adultos: Tratamiento malaria aguda, leve a moderada causada por *P. falciparum*: 1 250 mg/dosis única VO, observar mejoría clínica durante 48 a 72 h, de no observarse mejoría utilizar tratamiento alternativo.

Profilaxis malaria, por *P. falciparum* o *vivax*: 250 mg/dosis única VO, 1 sem antes de la llegada a zona endémica, continuando una vez por semana durante el viaje y 4 sem después del regreso. La profilaxis puede iniciarse 2 a 3 sem antes de la llegada, para asegurar tolerancia al fármaco.

Tratamiento malaria leve a moderada causada por *P. vivax*: 1 250 mg/dosis única VO, para evitar recaída de malaria por *P. vivax*, deben ser tratados subsecuentemente con 8 aminoquinolona, primaquina siempre que sean negativos a deficiencia G6PDH.

Niños: Tratamiento malaria aguda, leve a moderada causada por *P. falciparum*: De 6 meses de edad a más: dosis de inicio 10 a 12,5 mg/kg VO, seguido de 10 a 12,5 mg/kg c/6 a 8 h después. Si el vómito ocurre dentro de los 30 min de la dosis inicial, dar segunda dosis de inicio, seguido de 10 a 12,5 mg/kg c/6 a 8 h. Si el vómito ocurre dentro de los 30 a 60 min de la dosis inicio, dar un adicional de 5 a 6,25 mg/kg, seguido de 10 a 12,5 mg/kg c/6 a 8 h después. Resistencia multiple dosis inicial, mefloquina 7,1 a 12,5 mg/kg dosis única mas sulfadoxina 14,3 a 25 mg/kg y pirimetamina 0,7 a 1,3 mg/kg.

Profilaxis malaria, por *P. falciparum* o *vivax*: en base al peso del paciente dosis por semana; tableta de 250 mg. Mayores a 45 kg 1 tableta. De 30 a 45 kg $\frac{3}{4}$ tableta. De 20 a 30 kg $\frac{1}{2}$ tableta. De 10 a 20 kg $\frac{1}{4}$ tab. De 5 a 10 kg $\frac{1}{8}$ tableta; basado en 5 mg/kg.

Tratamiento malaria leve a moderada causada por *P. vivax*: dosis inicio 15 mg/kg, seguido por 10 mg/kg c/6 a 12 h VO (no exceder 1 250 mg).

Farmacocinética

Absorción lenta en el TGI. Es medianamente distribuida en los tejidos y fluidos corporales, como eritrocitos, SNC, leche materna, sangre, orina y tiene un Vd de 20 L/kg. Se une aproximadamente en un 98% a proteínas plasmáticas. Presenta metabolismo hepático. Su $t_{1/2}$ es 21 a 22 días. La mefloquina y sus metabolitos se excreta en las heces, aproximadamente entre 2 y 9% se excreta sin cambios en la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** estudios han demostrado efectos teratogénicos en ratas y conejos. No se recomienda el uso de mefloquina y artesunato o artemetero durante el 1º trimestre de embarazo. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna, usar con precaución, no se recomienda en niños menores de 1 año. (3) **Pediatria:** los niños menores de 6 años son más sensibles a los efectos adversos (vómitos). (4) **Geriatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha. (5) **Insuficiencia renal:** usar con precaución. (6) **Insuficiencia hepática:** usar con precaución debido a que el fármaco se metaboliza en el hígado. (7) **Cardiopatía, disturbios visuales, trastornos psiquiátricos, convulsivos:** exacerbación.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, vómitos, vértigo, inestabilidad, alteraciones visuales.

Poco frecuentes: angina, bradicardia, edema, anormalidades ECG, hipotensión ortostática, taquiarritmias, diarrea, ulcera esofágica, constricción garganta, quemazón (poco ingerida de liquido), náusea, síndrome neurológico post malaria, cefalea, neuropatía, ansiedad, delirio, paranoia, depresión, alucinaciones, confusión, intranquilidad, disnea, neumonitis.

Raras: palpitación auricular, EGG extrasístole, síncope, caída cabello, prurito, rash, síndrome Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis cutánea, hipoglicemia, agranuloci-

tosis, anemia aplásica, linfadenopatía, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, hepatitis aguda, incremento transaminasas, esteatosis hepática, astenia, mareos, encefalopatía, alteraciones neuropsiquiátricas, convulsiones, riesgo suicida, comportamiento psicótico, hemólisis intravascular, lesión pulmonar aguda, delirio, agitación, estupor, midriasis, fiebre.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a mefloquina y compuestos relacionados (tales como quinina y quinidina), tratamiento profiláctico en pacientes con depresión activa o historia reciente, ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos mayores, tratamiento profiláctico en pacientes con historia de convulsiones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas pueden incluir: vértigo, alucinaciones, hipotensión, taquicardia, náuseas y convulsiones. Tratamiento sintomático e inducir la emesis o lavado gástrico. No se conoce un antídoto para la sobredosis por mefloquina.

Interacciones

Medicamentos

Cloroquina: incrementa riesgo de convulsiones.

Metoclopramida: puede elevarse la concentración sérica de mefloquina.

Ácido valproico: pueden disminuir el efecto del ácido valproico.

Halofantrina: puede ser potencialmente fatal al prolongar el intervalo QT.

B-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, quinidina o quinina: pueden prolongar el intervalo QT.

Alimentos

No se han reportado problemas

Alteraciones en pruebas de laboratorio

En electrocardiograma: puede causar prolongación del intervalo QT.

Almacenamiento y estabilidad

Mefloquina es fotolabil. Almacenar a la temperatura de 15 a 30°C en un envase cerrado.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento junto con comidas y con por lo menos 8 onzas de agua. Alternativa para los niños e individuos que tienen dificultad para ingerir la tableta, pueden triturarla y mezclarla con las comidas.

Advertencia complementaria

La mefloquina no es activa contra gametocitos maduros o contra estados intrahepáticos de desarrollo plasmodial. Durante el 1º trimestre del embarazo y en niños menores de 1 año se utilizará el esquema de quinina-clindamicina para el tratamiento de malaria resistente a sulfadoxina-pirimetamina.

**PRIMAQUINA (COMO R: C
FOSEATO)**

Tableta 15 mg, 5 mg, 7,5 mg

Indicaciones

Prevención de recaídas de malaria (por *P. malariae* y *P. vivax*).

Espectro

La primaquina es un agente esquizonticida tisular y son sensibles la forma pre-eritrocítica y exoeritrocítica de *Plasmodium malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum* también es sensible la forma gametocítica de *P. falciparum* además contra *pneumocystis carinii*.

Dosis

Adultos: Prevención de recaídas de malaria (por *P. malariae* y *P. vivax*). 30 mg (base) VO 1 v/d durante 14 d después de salir de zona endémica de palúdica.

Niños: Prevención de recaídas de malaria (por *P. malariae* y *P. vivax*). 0,5 mg (base)/kg VO 1 v/d durante 14 d después de salir de zona palúdica; un máximo de 30 mg (base)/d.

Farmacocinética

Buena absorción desde el TGI. Se distribuye ampliamente en hígado, pulmones, corazón, cerebro, músculos esqueléticos y otros tejidos. Se metaboliza a nivel hepático hasta carboxiprimaquina. Su $t_{1/2}$ es 4 a 10 horas. Solo una pequeña cantidad del fármaco es excretada sin cambios en la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la placenta, no se ha establecido su seguridad; sin embargo esta contraindicada en gestantes. (2) **Lactancia:** no se ha establecido su seguridad. (3) **Pediatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha, sin embargo a niños menores de 1 año no se administra primaquina. (4) **Geriatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha. (5) **Insuficiencia renal:** usar con precaución. (6) **Insuficiencia hepática:** usar con precaución debido a que presenta metabolismo hepático. (7) **Deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa:** puede ocurrir hemólisis. (8) **Enfermedades sanguíneas:** exacerbación.

Reacciones adversas

Frecuentes: anemia hemolítica y hemólisis intravascular (deficiencia de G6PD), calambres abdominales, náusea, vómitos, dolor abdominal (estómago vacío),

Poco frecuentes: granulocitopenia, leucocitosis, resistencia bacteriana.

Raras: metahemoglobinemia, alteraciones visuales, leucopenia, alteraciones psicóticas, depresión.

Contraindicaciones

Enfermedades sistémicas con tendencia a agranulocitosis (lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide), uso concomitante o reciente con quinacrina, uso concomitante con fármacos potencialmente hemolíticos o depresores de los elementos mieloides de la médula ósea.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento es sintomático sobre los síntomas y signos de sobredosis (vómitos, distur-

bios cardiovascular y SNC, cianosis leucopenia, anemia).

Interacciones

Medicamentos

Sales de aluminio y magnesio: puede disminuir la absorción desde el TGI.

Quinacrina: puede potenciar los efectos tóxicos de la primaquina.

Depresores de la médula ósea, hemolíticos: incrementan efectos adversos, como leucopenia.

Alimentos

No se han reportado problemas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No hay reportes.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C. Conservar en envase bien cerrado. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con comidas para minimizar los disturbios gastrointestinales y no tomarlo con antiácidos porque puede disminuir la absorción.

Advertencia complementaria

Tener mucho cuidado en pacientes con tendencia a desarrollar granulocitopenia.

QUININA

R: X

Tableta 300 mg (QUININA como sulfato)

Inyectable 300 mg/mL x 2 mL (QUININA como diclorhidrato)

Indicaciones

Tratamiento de malaria.

Espectro

La quinina es un agente esquizonticida sanguíneo y son sensibles la forma eritrocítica asexual de la mayor cantidad de cepas de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *Plasmodium malariae* también es sensible la forma gametocítica de *P. malariae* y *P. vivax* pero no contra los gametocitos de *P. falciparum* así como *Babesia microti*.

Dosis

Adultos: Tratamiento de malaria. 2 cápsulas (648 mg) c/8 h por 7 d.

Niños (mayores 16 años): Tratamiento de malaria. 2 cápsulas (648 mg) c/8 h por 7 d.

Farmacocinética

Absorción rápida y casi completa desde el TGI. Se distribuye ampliamente en hígado, pulmones, riñones, los tejidos corporales tales como ojos, corazón, riñones, hígado y bazo. Se une a proteínas plasmáticas entre 70 y 80%. Se metaboliza a nivel hepático. Su $t_{1/2}$ es 6 a 12 horas en niños y 8 a 14 horas en adultos. Menos del 5% se excreta sin cambios en la orina; pequeñas cantidades de metabolitos aparecen en heces, saliva y bilis. La acidificación de la orina incrementa la eliminación del fármaco siendo 2 veces más rápida que cuando es alcalina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la placenta, la quinina puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Ha causado malformaciones en humanos congénitas y hasta muerte fetal. Está contraindicado durante el primer trimestre. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna, usar con precaución. (3) **Pediatría:** tener en cuenta que aumenta el tiempo de eliminación del medicamento. Tener mucho cuidado en niños menores de 12 años. (4) **Geriatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha. (5) **Insuficiencia renal:** usar con precaución. (6) **Insuficiencia hepática:** usar con precaución debido a que el fármaco puede concentrarse en el hígado. (7) **Deficiencia de G6PDH:** puede ocurrir hemólisis. (8) **Enfermedades cardiovasculares, miastenia gravis, asma, neuritis óptica:** exacerbación. (9) **Hipoglucemia:** complicación severa de malaria por *P. falciparum*, especialmente en niños.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash, hipoglucemia, dolor epigástrico, náusea, vómito, cefalea.

Poco frecuentes: angina, eritema multiforme, edema facial, fotosensibilidad, sudoración, hipoprotobinemia adquirida, agranulocitosis, anemia aplásica, hemólisis, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, temor, confusión, cefalea, intranquilidad, síncope, vértigo, visión borrosa, diplopía, nistagmo, fotofobia, constricción campo visual, hemoglobinuria, nefritis intersticial aguda, insuficiencia renal, asma, depresión respiratoria, cinchonismo.

Raras: Torsade de points, vasculitis, arritmia ventricular, necrólisis epidérmica tóxica, erupción, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopenia idiopática, neutropenia, púrpura trombocitopénica trombótica, hepatitis granulomatosa renal, reacción sensibilidad cruzada, hipersensibilidad inmune, ototoxicidad, síndrome urémico hemolítico, nefrotoxicidad, infiltrado pulmonar, fiebre.

Contraindicaciones

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; riesgo de hemólisis, hipersensibilidad a la mefloquina o quinidina, hipersensibilidad a la quinina (por ejemplo, trombocitopenia, PTI, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, la fiebre de Blackwater), miastenia grave; riesgo de exacerbación, neuritis óptica; riesgo de exacerbación, prolongación del intervalo QT.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas de una sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, cinchonismo, convulsiones, cardiotoxicidad, coma y paro respiratorio. El tratamiento incluye terapia sintomática con agentes convencionales (tales como anticonvulsivantes, vasoconstrictores, antiarrítmicos, líquidos, posición, lavado gástrico), las reacciones anafilácticas pueden requerir epinefrina, corticosteroides, o antihistamínicos.

Interacciones**Medicamentos**

Cisaprida: incrementa el riesgo de arritmias ventriculares

Antiácidos que contienen aluminio, fenobarbital, fenitoína, y rifampicina: pueden retardar o disminuir la absorción de Quinina

Digitoxina y digoxina: puede incrementarse la concentración sérica de estos medicamentos.

Bloqueadores neuromusculares: puede incrementarse los efectos de los B. neuromusculares

Mefloquina: incrementa los efectos cardíacos

Alimentos

No se han reportado problemas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Prueba directa de coombs: arroja falso positivo. Esteroides y catecolamina urinaria: falsa elevación de resultados.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C. Conservar en un envase bien cerrado. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento después de los alimentos para minimizar el dolor gástrico, no triturar la tableta pues irrita la mucosa gástrica. La quinina puede causar problemas visuales.

Advertencia complementaria

La quinina no tiene actividad directa contra los gametocitos de *P. falciparum*. Concentraciones de 10 µg/mL o más en suero pueden confirmar la toxicidad como causa de tinnitus o pérdida de la audición

**SULFADOXINA +
PRIMETAMINA**

R: C

Tableta 500 mg + 25 mg

Indicaciones

(1) Profilaxis de malaria causadas por *P. falciparum* resistente a la cloroquina. (2) Tratamiento de malaria aguda no complicada causadas por *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

Espectro

Primetamida y sulfadoxina son activos contra la forma eritrocítica asexual de *Plasmodium falciparum*.

Dosis

Adultos: Prevención de malaria: 1 tableta a la semana o 2 tabletas VO c/2 sem, la primera dosis debe ser tomada 1 a 2 d antes de llegar a una zona endémica y continuar su uso durante las próximas 4 - 6 sem después de su regreso.

Tratamiento de malaria aguda: 2 a 3 tab VO dosis única.

Niños: Profilaxis de malaria: administrar VO 1 v/sem, en función del peso. Más de 45 kg: 1½ tableta, 31 a 45 kg: 1 tableta, 21 a 30 kg: ¾ tableta, 11 a 20 kg: ½ tableta, 5 a 10 kg: ¼ tableta. Iniciar antes de llegar a una zona endémica y continuar su uso durante las próximas 4 - 6 sem después de su regreso.

Tratamiento de Malaria aguda: administrar VO en dosis única; más de 45 kg: 3 tableta, 31 a 45 kg: 2 tableta, 21 a 30 kg 1½ tableta, 11 a 20 kg: 1 tableta, 5 a 10 kg: ½ tableta.

Farmacocinética

Buena absorción desde el TGI. Se distribuyen ampliamente en los tejidos corporales. El volumen de distribución de la pirimetamina es de 2,3 L/kg, mientras que para sulfadoxina es de 0,14 L/kg. Se une 80 a 90% a las proteínas plasmáticas. Sufren metabolismo hepático. Su tiempo de vida media para sulfadoxina es de aproximadamente 169 h y para pirimetamina 111 h, ambos se excretan por los riñones.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se ha establecido su seguridad, cruzan la barrera placentaria, administrar solo cuando el beneficio sobrepasa al riesgo en el feto. (2) **Lactancia:** no se ha establecido su seguridad; se excretan en la leche materna, no se recomienda su uso, riesgo de Kernicterus. (3) **Pediatría:** son los más susceptibles a los efectos adversos. (4) **Geriatría:** son más propensos a la disminución de la función renal. (5) **Insuficiencia renal:** usar con precaución. (6) **Insuficiencia hepática:** usar con precaución. (7) **Deficiencia de G6PDH:** puede ocurrir hemólisis. (8) **Entermedades sanguíneas, porfiria:** exacerbación. (9) **Asma bronquial o alergia severa.**

Reacciones adversas

Frecuentes: prurito, urticaria, dermatitis de contacto, diarrea, náusea, vómitos, cefalea.

Poco frecuentes: fotosensibilidad, glositis, estomatitis, dolor abdominal, anemia hemolítica (deficiencia G-6-PD), agranulocitosis, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica, neuritis periférica, depresión, convulsiones, ataxia, alucinaciones, tinnitus, vértigo, insomnio, debilidad muscular, fatiga, nerviosismo, ambliopía, iritis, broncoespasmo, aborto espontáneo, angina.

Raras: poliarteritis nodosa, síndrome Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, trombocitopenia, púrpura trombocitopenica, hepatitis granulomatosa, necrosis hepática, hepatitis, nefrotoxicidad, infiltrado pulmonar, eosinofilia pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad.

Contraindicaciones

Discrasias sanguíneas, hipersensibilidad a pirimetamina o sulfonamidas, infantes menores a dos años, enfermedad hepática o renal severa, embarazo y lactancia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Sulfametoxazol/trimetoprim, metotrexate y otras sulfonamidas: pueden incrementar el efecto farmacológico y toxicológico del medicamento y mayor riesgo de anemia megaloblástica.

PABA: disminución de su efectividad.

Anestésicos locales: disminución de su efectividad.

Cloroquina: Incrementa la incidencia de reacciones adversas.

Depresores de la médula ósea (citostáticos, anfotericina B, colchicina, zidovudina, entre otros): mayor riesgo de discrasias sanguíneas.

Alimentos

No se han reportado problemas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No hay reportes

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 25°C. Conservar en un envase bien cerrado. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Tomar bastante líquido y evitar la exposición exagerada al sol.

Advertencia complementaria

Si se usa en un paciente con insuficiencia renal, se debe hacer uroanálisis y pruebas de función renal durante el tratamiento. Este esquema no se utiliza en gestantes.

6.5.4 Antineumocísticos y antitoxoplasmósicos**PIRIMETAMINA****R: C****Tableta 25 mg****Indicaciones**

(1) Malaria aguda. (2) Profilaxis de malaria. (3) Toxoplasmosis, adjunto. (4) VIH - toxoplasmosis.

Espectro

Pirimetamina es un agente esquizotónica sanguíneo, son sensibles: la forma eritrocítica asexual de *Plasmodium falciparum* y *Toxoplasma gondii*.

Dosis

Adultos: Malaria aguda: en monoterapia VO 50 mg/d durante 2 d, en terapia combinada VO 25 mg/d durante 2 d.

Profilaxis de malaria: VO 25 mg 1 v/sem.

Toxoplasmosis, adjunto: VO inicialmente 50 a 75 mg/d asociada con sulfonamida 1 - 4 g VO durante 1 a 3 sem, luego disminuir al 50% de la dosis inicial y continuar por un adicional de 4 a 5 sem.

VIH - toxoplasmosis: 200 mg/d VO, luego 50 mg (menor 60 kg) a 75 mg (de 60 kg a más). en combinación con sulfadiazina y leucovorin.

Niños: Malaria aguda: niños de 4 a 10 años. VO 25 mg/d durante 2 d.

Profilaxis de malaria: niños menores de 4 años 6,5 mg 1 v/sem. Niños mayores de 4 a 10 años VO 12,5 mg 1 v/sem. Niños mayores de 10 años VO 25 mg 1 v/sem.

Toxoplasmosis, adjunto: VO 1 mg/kg/d dividido en 2 dosis equivalentes (c/ 12 h) por 2 a 4 d, luego disminuir al 50% de la dosis inicial por un mes, asociar con sulfonamida dosis usual pediátrica.

VH-toxoplasmosis (adquirida). 2 mg/kg/d (max 50 mg) VO por 3 d. Luego 1 mg/kg/d (max 25 mg). Asociado con leucovorin, sulfadiazina o clindamicina. Congénita: 2 mg/kg/d por 2 d, luego 1 mg/kg/d por 2 a 6 meses, luego 1 mg/kg 3 v/sem asociado con leucovorin 10 mg o pirimetamina plus sulfadiazina 50 mg/kg 2 v/d IM (preferido) o clindamicina 5 a 7,5 mg/kg/dosis VO (máximo 600 mg/dosis) o IV 4 v/d, duración del tratamiento 12 meses.

Farmacocinética

Buena absorción desde el TGI. Se distribuye ampliamente en riñones, bazo y pulmones. La pirimetamina se distribuye en el BHE y se une a proteínas plasmáticas en un 80%. Se metaboliza a nivel hepático, tiene t_{1/2} de 111 horas y aproximadamente entre 20 y 30% se excreta sin cambios en la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo**: cruza la placenta, no se ha establecido su seguridad; sin embargo estudios han demostrado efecto teratogénico en ratas y hámster. (2) **Lactancia**: no se ha establecido su seguridad; sin embargo debido que se encuentra en la leche materna no se recomienda su uso. (3) **Pediatría**: son los más susceptibles a los efectos adversos. (4) **Geriatría**: no se han descrito problemas hasta la fecha. (5) **Insuficiencia renal**: usar con precaución. (6) **Insuficiencia hepática**: usar con precaución. (7) **Deficiencia de G6PDH**: puede ocurrir hemólisis. (8) **Pacientes con deficiencia de folatos, síndrome de mal absorción, alcoholismo**.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash.

Poco frecuentes: alteraciones del ritmo cardíaco. Anorexia, vómito, leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad, anafilaxia.

Raras: hiperpigmentación de piel, síndrome Stevens Johnson, hiperamonemia, déficit carmitina, eosinofilia pulmonar.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la pirimetamina, anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La sobredosis es apreciable por anorexia, vómitos y estimulación del SNC, incluyendo convulsiones. Anemia megaloblástica, trombocitopenia y leucopenia también pueden ocurrir. Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves consiste en administrar una dosis de 5 a 15 mg/d de Leucovorin durante 3 días o como se requiera, además el Diazepam puede ser usado para el control de las convulsiones.

Interacciones

Medicamentos

Cotrimoxazol, sulfonamidas, antivirales, metotrexate: pueden incrementar el efecto inhibitorio del ácido fólico.

Antiepilépticos: la pirimetamina puede disminuir el efecto anticonvulsivante.

Ácido fólico, ácido p-aminobenzoico: reduce el efecto antitoxoplásmico de la pirimetamina.

Alimentos

No se han reportado problemas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No hay reportes.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 25°C. Conservar en un envase bien cerrado. Proteger de la luz. Pirimetamina puede ser triturada para preparar suspensiones en agua, la suspensión mantiene su estabilidad hasta por 5 a 7 días.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento después de los alimentos para minimizar los vómitos.

Advertencia complementaria

Tener mucho cuidado en pacientes con anemia megaloblástica causada por deficiencia de ácido fólico, tener en cuenta que la pirimetamina generalmente se usa en combinaciones ya sea en toxoplasmosis (con sulfadiazina o clindamicina) o en malaria (sulfadoxina).

**SULFAMETOXAZOL + R: C
TRIMETOPRIMA**
Tableta 800/160 mg**Indicaciones**

(1) Exacerbación infecciosa aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (2) Otitis media aguda. (3) Neumonía por *Pneumocystis*. (4) Diarrea del viajero. (5) Profilaxis de neumonía por *Pneumocystis*. (6) Shigelosis. (7) Infección de las vías urinarias.

Espectro

Son sensibles, gram (+): *Strep. pneumoniae*, *Staph. aureus* metilino sensible. Gram (-): *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *Aeromonas*, *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Y. enterocolitica*, *Bruceella* sp, *Legionella* sp.

Pueden ser sensibles: *Staph. epidermidis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenza*, *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *Serratia marcescens*, *H. ducreyi*.

No sensibles: *Enterococcus faecium*, *Staph. aureus* metilino resistente, *C. jeikeium*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter* sp, *Ps. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*.

Dosis

Adultos: Dosis usual: 800/160 mg VO c/12 h por 5 a 14 d.

Exacerbación infecciosa aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 800/160 mg VO c/12 h por 12 a 14 d. Otitis media aguda: 800/160 mg VO c/12 h por 5 a 14 d. Infección del tracto urinario: VO 800/160 mg c/12 h durante 10 a 14 d. Neumonía por *Pneumocystis*: 75 a 100 mg/kg/d de sulfmetoxazol y 15 a 20 mg/kg/d de trimetoprim c/6 h por 14 a 21

d. Profilaxis de Neumonía por *Pneumocystis*: 800/160 mg/d. Diarrea del viajero: 800/160 mg c/12 h por 5 d. Shigelosis: 800/160 mg c/12 h por 5 d.

Insuficiencia renal: depuración de creatinina mayor a 30 mL/min dosis usual, entre 30 a 15 mL/min reducir 50% de la dosis; menor a 15 mL/min no recomendado, excepto en hemodiálisis.

Niños: De 2 meses de edad o mayores, infección al tracto urinario y otitis media aguda: 40 mg/kg/d de sulfametoxazol y 8 mg/kg/d de trimetoprim, c/12 h por 10 d; shigelosis 40 mg/kg/d sulfametoxazol y 8 mg/kg/d de trimetoprim, c/12 h por 5 d; neumonía por *Pneumocystis*: 75 a 100 mg/kg/d de sulfametoxazol y 15 a 20 mg/kg/d de trimetoprim divido c/6 h por 14 a 21 d; profilaxis neumonía por *Pneumocystis*: 750 mg/m²/d de sulfametoxazol y 150 mg/m²/d de trimetoprim, c/12 h en 3 d consecutivos por sem.

Farmacocinética

Buena absorción en el TGI. Se distribuyen ampliamente en los tejidos y fluidos corporales incluyendo los del oído medio, prostático, humor acuoso, bilis y LCR. La unión a proteínas plasmáticas es del 44% para trimetoprim y 70% para sulfametoxazol. Se metaboliza a nivel hepático. t_{1/2} de 10 a 13 horas para sulfametoxazol y 8 a 11 horas para trimetoprim, ambos se prolongan en pacientes con daño renal. Se excretan en forma de metabolitos y en forma inalterada principalmente por la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** usar solamente si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto, por interferencia en el metabolismo del ácido fólico, riesgo de kernicterus al final del embarazo. (2) **Lactancia:** no recomendado. (3) **Pediatría:** no esta recomendado en infantes menores de 2 meses. (4) **Geriatría:** la función renal disminuida puede prolongar la vida media. Se incrementa el riesgo a reacciones adversas (cutáneas, mielotoxicidad, trombocitopenia). (5) **Insuficiencia renal:** mayor riesgo de toxicidad, puede causar necrosis tubular o nefritis

intersticial. No recomendable en insuficiencia severa, asegurar adecuada hidratación. (6) **Insuficiencia hepática:** puede causar necrosis hepática fulminante, evitar uso concomitante con fármacos hepatotóxicos. (7) **Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:** puede ocurrir hemólisis. (8) **Enfermedades sanguíneas:** exacerbación. (9) **SIDA e inmunocomprometidos:** alta frecuencia de reacciones adversas (eritema, fiebre, leucopenia, incremento de transaminasas, hipercalemia, hiponatremia). (10) **Hipersensibilidad cruzada:** con furosemida, tiazidas, sulfonilureas o inhibidores de la anhidrasa carbónica. (11) **Estados que predisponen a déficit de folato:** alcoholismo, terapia anticonvulsivante, síndrome de malabsorción, malnutrición, gerontes. Posibilidad de desarrollar anemia megaloblástica.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash, urticaria, anorexia, náuseas y vómitos.

Poco frecuentes: anemia megaloblástica aguda, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, metahemoglobinemia, hipoprotrombinemia, angioedema, fotosensibilidad, fiebre, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, dermatitis exfoliativa, hepatitis, elevación transaminasas y bilirrubina, enterocolitis pseudomembranosa, estomatitis, pancreatitis, glositis, dolor abdominal, nefrosis tóxica con anuria y oliguria, nefritis intersticial, hipercalemia, cefalea, vértigo, tinnitus, artralgia, mialgia, fatiga, insomnio, infiltración pulmonar.

Raras: síndrome Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica, rabdomiolisis.

Contraindicaciones

Historia de trombocitopenia inmune inducida por SMX/TMP, hipersensibilidad al SMX/TMP o alguna sulfonamida, niños menores de 2 meses, daño hepático y renal severo, embarazo a término, lactancia, anemia megaloblástica por deficiencia de folato.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas incluyen náuseas vómitos, disturbios gastrointestinales. Tratamiento sintomático y de soporte. La hemodiálisis puede remover solo cantidad moderada del fármaco, la diálisis peritoneal no es efectiva en la eliminación.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes orales: SMX/TMP puede inhibir el metabolismo hepático incrementando el efecto anticoagulante.

PABA: antagoniza el efecto de las sulfonamidas.

Sulfonilurias orales: se incrementa el efecto hipoglucemiante.

Fenitoína: SMX/TMP puede inhibir el metabolismo de la fenitoína.

Antidepresivos tricíclicos: puede disminuir el efecto antidepresivo.

Indometacina: puede incrementarse los niveles plasmáticos de SMX/TMP.

Digoxina: incrementa los niveles de Digoxina sérica.

Pirimetamina: puede causar anemia megaloblástica.

Zidovudina: pueden ser incrementados los niveles séricos de zidovudina.

Ciclosporina: disminuye el efecto terapéutico y aumenta la nefrotoxicidad.

Alimentos

Los alimentos disminuyen la absorción del fármaco desde el TGI.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Trimetoprim puede interferir con análisis para la determinación sérica de metotrexato por la unión competitiva. No interfiere con radioinmunoensayos. Puede incrementar los niveles de TGO, TGP, fosfatasa alcalina y creatinina.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C. Conservar en un envase bien cerrado.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con 240 mL de agua, cuando el estómago está vacío (1 hora antes o

2 horas después de los alimentos). Mantener adecuada hidratación (diuresis mayor de 1200 mL) para prevenir cristalurias y formación de cálculos. Evitar la excesiva exposición al sol o luz ultravioleta artificial.

Advertencia complementaria

Los inyectables no deben ser usados por vía IM. Ajustar dosis en pacientes con daño renal.

SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA

Inyectable 80 + 16 mg/mL

(ver sección 6.2.2.3 Otros antibacterianos: Sulfonamidas con diaminopirimidinas)

6.5.5 Antitripanosomiásicos

6.5.5.1 Tripanosomiasis americana

BENZNIDAZOL

R: X

Tableta 100 mg

Indicaciones

Como línea terapéutica alterna al Nifurtimox (cuando se presenten reacciones farmacológicas adversas) en el tratamiento de Tripanosomiasis americana o enfermedad de chagas.

Espectro

Tripanosoma cruzi.

Dosis

Adultos: VO 5 - 7 mg/kg/d dividido en 2 dosis durante 60 d.

Tratamiento de chagas agudo: VO 5 mg/kg/d dividido en 2 dosis durante 30 d.

Tratamiento de casos de chagas agudo complicado: VO 25 mg/kg/d dividido en 3 dosis durante 60 d.

Tratamiento de casos de chagas congénito: VO entre 0,8 - 25 mg/kg/d dividido en 3 dosis durante 60 d.

Niños: Menores de 1 año: 10 mg/kg/d dividido en 2 dosis durante 30 d.

De 1 a 12 años de edad: VO 10 mg/kg/d dividido en 2 dosis durante 60 d.

Mayores de 12 años: VO 5 a 7 mg/kg/d en 2 dosis, durante 60 d.

Tratamiento de casos de chagas agudo complicado: VO 10 mg/kg/d dividido en 2 dosis durante 30 d.

Tratamiento de casos de chagas congénito: VO entre 5 - 10 mg/kg/d dividido en 2 dosis durante 30 d.

Farmacocinética

Se absorbe aproximadamente el 92% de la dosis oral. Se une en un 44% a proteínas totales. El nivel de concentración máxima ocurre aproximadamente a las 3 a 4 horas. Su $t_{1/2}$ es aproximadamente 10 a 14 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se ha establecido su seguridad; sin embargo el tratamiento tripanosomicida está contraindicado en gestantes.

(2) **Lactancia:** no se conoce si se excreta en la leche materna. (3) **Pediatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha; sin embargo se han reportado menos toxicidad en niños que en adultos. (4) **Geriatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha. (5) **Insuficiencia renal y hepática:** no se han descrito problemas hasta la fecha.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash alérgica, dermatitis alérgica, polineuropatía periférica (dosis dependiente), disturbios gastrointestinales, disturbios psíquicos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al benznidazol y en gestantes.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La toxicidad del benznidazol puede ser manifestada por anemia, leucopenia o neutropenia y su tratamiento incluye medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Aspirina: incrementa el riesgo de sangrado.

Alcohol: puede exacerbar los efectos adversos.

Alimentos

No se han reportado problemas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede reducir la concentración de plaquetas y leucocitos.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C.

Información básica para el paciente

Durante la terapia se efectuara 5 controles de laboratorio secuencialmente: el 1º control antes de iniciar el tratamiento, el 2º control 15 días luego de iniciado el tratamiento, el 3º control a los 30 días, el 4º control a los 45 días, el 5º control a los 60 días.

Advertencia complementaria

Solo los casos de chagas agudo y congénito diagnosticados y confirmados por laboratorio recibirán tratamiento tripanosomicida. El tratamiento con tripanosomicidas está contraindicado absolutamente en gestantes, así como la ingesta de bebidas alcohólicas.

NIFURTIMOX

R: X

Tableta 120 mg

Indicaciones

Como primera línea terapéutica en tratamiento de Tripanosomiasis americana o enfermedad de chagas.

Espectro

Tripanosoma cruzi.

Dosis

Adultos: VO 8 - 10 mg/kg/d dividido en 3 o 4 dosis durante 90 y 120 días.

Niños: De 11 a 16 años de edad: VO 12,5 a 15 mg/kg/d en 3 o 4 dosis, durante 90 días
Menores de 10 años: 15 a 20 mg/kg/d, VO en 3 o 4 dosis, durante 90 días.

Farmacocinética

Absorción en el TGI es baja. Tiene un Vd de 755 L. El nivel de concentración máxima ocurre aproximadamente a las 2 horas. Presenta metabolismo hepático. Solo pequeñas cantidades han sido encontradas sin cambios en la orina. El t½ es aproximadamente 3 horas.

Precauciones

(1) Embarazo: no se ha establecido su seguridad; sin embargo el tratamiento tripanosomicida está contraindicado en gestantes. **(2) Lactancia:** no se conoce si se excreta en la leche materna. **(3) Pediatría:** puede producir aberraciones cromosómicas. **(4) Geriatría:** no se han descrito problemas hasta la fecha. **(5) Insuficiencia renal:** se sugiere reducción de la dosis. **(6) Insuficiencia hepática:** debido a su metabolismo hepático se sugiere ajuste de dosis. **(7) Deficiencia de G6PDH:** puede ocurrir anemia hemolítica.

Reacciones adversas

Se observan en un 40 a 70% de los pacientes tratados, son más frecuentes al aumentar la edad.

Frecuentes: intolerancia GI (vómitos), anorexia, pérdida de memoria, debilidad, parestias, polineuritis.

Raras: toxicidad del SNC (que puede obligar a suspender el tratamiento) incluyendo confusión, ataxia, nistagmus, excitación, insomnio, irritabilidad, psicosis, convulsión, fiebre, infiltración pulmonar, rash cutáneo, neuropatía periférica, eosinofilia, leucopenia, impotencia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al nifurtimox y en gestantes.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Usar antiácidos para minimizar síntomas gastrointestinales.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol: puede exacerbar los efectos adversos.

Alimentos

No se han reportado problemas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Determinación de bilirrubina directa, transaminasas y fosfatasa alcalina: están elevadas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C. Conservar en un envase bien cerrado. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

La función hepática y renal, glucosa sanguínea, electrolitos, peso corporal, hemograma y temperatura deberían ser monitorizados periódicamente durante la terapia con nifurtimox. Administrar con o inmediatamente después de los alimentos para evitar irritación gastrointestinal. Evitar bebidas alcohólicas.

Advertencia complementaria

Solo los casos de chagas agudo y congénito diagnosticados y confirmados por laboratorio recibirán tratamiento tripanosomicida. El tratamiento con tripanosomicidas está contraindicado absolutamente en gestantes.

7.1 Para el tratamiento del ataque agudo

ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO

Tableta 500 mg

(ver Sección 2.1 Analgésicos no opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos AINE)

PARACETAMOL

Tableta 500 mg

Liq. oral 120 mg/ 5 mL

(ver sección 2.1 Analgésicos no opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos AINE)

IBUPROFENO

Tableta 200 mg, 400 mg

(ver sección 2.1 Analgésicos no opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos AINE)

7.2 Para profilaxis

AMITRIPTILINA

Tableta 25 mg

(ver sección 24.2.1 Medicamentos utilizados en trastornos depresivos)

PROPRANOLOL
CLORHIDRATO

R: C

Tableta 40 mg, 10 mg

Indicaciones

(1) Profilaxis de cefalea vascular. Otros usos. (2) Tratamiento de angina pectoris crónica. (3) Tratamiento y profilaxis de arritmia cardíaca. (4) Tratamiento de hipertensión. (5) Hipertensión portal. (6) Feocromocitoma. (7) Cardiomiopatía. (8) Hipertrofica obstructiva. (9) Tratamiento de infarto de miocardio. (10) Tirotoxicosis. (11) Tratamiento de temblor. (12) Tratamiento de ansiedad. (13) Tratamiento de síndrome de prolapso de válvula mitral. (14) Tratamiento de acatisia inducida por neuroléptico. (15) Profilaxis después de infarto de miocardio.

Dosis

Adultos: VO, hipertensión inicialmente 80 mg 2 v/d incrementado a intervalos semanales cuando es requerido, dosis de mantenimiento 160 - 320 mg/d, hipertensión portal inicialmente 40 mg 2 v/d, incrementado a 80 mg 2 v/d conforme a frecuencia cardíaca, máximo 160 mg 2 v/d, feocromocitoma (sólo con un bloqueador alfa), 60 mg/d por 3 d antes de la cirugía o 30 mg/d en pacientes inadecuados para cirugía, angina inicialmente 40 mg -3 v/d mantenimiento 120 - 240 mg/d, arritmias, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva, taquicardia ansiosa y tirotoxicosis: 10 - 40 mg 3 - 4 v/d, ansiedad con síntomas semejantes como palpitaciones transpiración, temblor 40

mg 2 v/d incrementarlo a 3 v/d si fuera necesario, profilaxis después de infarto de miocardio 40 mg 4 v/d por 2 - 3 d, luego 80 mg 2 v/d empezando 5 - 21 d después del infarto, profilaxis de la migraña y tremor esencial inicialmente 40 mg 2 - 3 v/d, mantenimiento 80 - 160 mg/d, Inyección IV, arritmias y crisis tirotóxica: 1 mg/min, si fuera necesario repetir a intervalos de 2 min, máximo 10 mg (5 mg en anestesia).

Farmacocinética

Se absorbe el 90% VO. Elevada UPP en un 93%. Metabolismo hepático. Tiene una vida media de 3 - 5 h, tiempo de efecto máximo en dosis única 1- 1,5 h. Se elimina por vía renal; menos del 1%, no es removible por hemodiálisis.

Precauciones

(1) **Embarazo:** Categoría C de embarazo según la FDA. (2) **Lactancia:** durante la lactancia se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. (3) Evitar la suspensión abrupta en angina, reducir la dosis en insuficiencia hepática, en hipertensión portal, función hepática deteriorada, reducir dosis inicial en insuficiencia renal, diabetes, miastenia gravis, antecedentes de hipersensibilidad, puede incrementar sensibilidad a alérgenos y resultar en más serias respuestas de hipersensibilidad, también puede reducir respuesta a adrenalina. (4) **En pediatría:** no se ha demostrado problemas específicos. (5) **Geriatría:** han demostrado seguridad y eficacia en pacientes ancianos.

Contraindicaciones

Asma o antecedentes de enfermedad obstructiva de la vía aérea, insuficiencia cardíaca no controlada, angina de Prinzmetal, bradicardia marcada, hipotensión, síndrome sinusal, bloqueo AV de segundo o tercer grado, shock cardiogénico, feocromocitoma.

Reacciones adversas

Bradicardia, insuficiencia cardíaca, hipotensión, trastorno de la conducción, broncoes-

pasmo, vasoconstricción periférica, trastorno gastrointestinal, fatiga, trastorno del sueño, reportes raros de eritemas y sequedad de los ojos (reversible con el retiro del medicamento), exacerbación de psoriasis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Excesiva bradicardia puede ser controlada con inyección IV de atropina sulfato 0,6 - 2,4 mg en dosis dividida de 600 µg. además del lavado gástrico, se utilizan los siguientes tratamiento de mantenimiento y sintomático; bradicardia: puede administrarse sulfato de atropina IV para corregir la bradicardia severa si el paciente está hipotenso, si el bloqueo vagal no responde, puede repetirse la atropina o administrar cuidadosamente isoprenalina o dobutamina por vía IV, puede ser necesario epinefrina por vía IV o un marcapaso endocavitario; contracciones ventriculares prematuras: lidocaína o fenitoína IV (la quinidina, procainamida y disopiramida deben evitarse, ya que ellas pueden deprimir, todavía más, la función miocárdica); insuficiencia cardíaca: administrar oxígeno, digitalizar al paciente y/o administrar diuréticos; hipotensión: posición de Trendelenburg y líquidos IV (a menos que exista edema de pulmón), administración de vasopresores tales como epinefrina, norepinefrina, dopamina o dobutamina por vía IV (algunos informes indican que la epinefrina puede ser el fármaco de elección), realizar controles seriados de la presión arterial, la hipotensión no responde a los agonistas beta ; crisis convulsivas: diazepam por vía IV o si es necesario fenitoína; broncoespasmo: administración de un agonista beta 2 como isoprenalina y/o un derivado de teofilina; también se ha encontrado resultados satisfactorios con el glucagón para contrarrestar efectos cardiovasculares (bradicardia, hipotensión) administrando 2 - 3 mg por vía IV durante un período de 30 seg, repitiéndose si es necesario, seguido de una infusión IV de glucagón a la velocidad de 5 mg/h hasta que el paciente se estabilice.

Interacciones

Medicamentos

IECA, alcohol, aldeseleukina, alprostadil, bupivacaína, antihipertensivos realzan el efecto hipotensor, AINE, corticosteroides, antiarrítmicos: incrementan riesgo de depresión miocárdica y bradicardia e incrementa concentraciones plasmáticas.

Rifampicina: acelera metabolismo y reduce significativamente concentraciones.

Fluoxamina: incrementa concentraciones plasmáticas.

Antidiabéticos: realzan efecto hipoglicemiante.

Ansiolíticos e hipnóticos, bloqueantes de canales de calcio, diuréticos: realzan efecto hipotensor.

Glicósidos cardíacos: incrementan bloqueo AV y bradicardia.

Estrógenos: antagonizan efecto hipotensor o realzan efecto hipotensor.

Ergotamina: incrementa vasoconstricción periférica.

Relajantes musculares: realzan su efecto.

Progestágenos: antagonizan efecto hipotensor.

Parasimpaticomiméticos: riesgo de arritmia posiblemente incrementado.

Teofilina: broncoespasmo.

Timoxamina: hipotensión postural severa.

Tiroxina: acelera metabolismo reduciendo su efecto.

Antiulcerosos, cimetidina: incrementa concentraciones plasmáticas.

Xamoterol: antagonizan su efecto.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Títulos de anticuerpos antinucleares: pueden aumentarse.

Nitrógeno ureico en sangre (BUN), lipoproteínas séricas, concentraciones séricas de potasio, concentraciones séricas de triglicéridos, concentraciones séricas de ácido úrico: pueden ser aumentadas

Concentración de glucosa en sangre: se altera la glucógenolisis y la respuesta hiperglucémica a la epinefrina endógena dando lugar a persistencia de la hipoglicemia y retraso en la recuperación de los niveles normales de glucosa en sangre.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en envases herméticamente cerrados. Proteger de la luz. Mantener entre 15 - 30°C. Evitar la congelación.

Advertencia complementaria

La dieta es importante posiblemente sea necesaria la restricción de sodio y/o la reducción de peso, el paciente puede no experimentar síntomas de hipertensión, es importante que tome la medicación incluso si se siente bien, la hipertensión no se cura, pero se controla con la medicación, tener cuidado al conducir o realizar trabajos que requieran atención debido a la posible somnolencia, mareo o sensación de mareo, puede presentarse aumento de sensibilidad al frío, precaución con el esfuerzo excesivo ya que hay una disminución del dolor de pecho.

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos antineoplásicos con el objetivo de impedir la reproducción de las células cancerosas. Estos fármacos también son conocidos como citostáticos y pueden clasificarse de acuerdo a su mecanismo de acción de diversos grupos, como antimetabolitos (*azatioprina*, *fluorouracilo*, *citarabina*, *tioguanina*, *metotrexato*, *asparaginasa*, *hidroxicarbamida*, *mercaptipurina*, entre otros), agentes alquilantes (*clorambucilo*, *melfalán*, *carboplatino*, *cisplatino*, *ciclofosfamida*, *ifosfamida*, *dacarbazina*, etc.), depolimerizantes del DNA (*procarbazina*), antibióticos (*dactinomicina*, *daunorubicina*, *doxorubicina*, *bleomicina*, *mitomicina*), alcaloides de la vinca (*vincristina*, *vinblastina*, entre otros), epipodofilotoxinas (*etopósido*) y miscelánea (*folinato cálcico* y *mesna*).

8.1 Inmunosupresores

Son fármacos que se emplean en el tratamiento y profilaxis del rechazo de órganos y en el tratamiento de enfermedades del colágeno y de tipo autoinmune.

Los pacientes deben ser advertidos sobre su posible susceptibilidad a las infecciones, las cuales pueden inicialmente pasar desapercibidas; hay que recomendarles evitar exponerse especialmente a la varicela y al sarampión; sobre el aumento de la incidencia de malignidades y desórdenes linfoproliferativos.

La *azatioprina* es ampliamente utilizada en pacientes sometidos a trasplantes y en enfermedades del colágeno, cuando se fracasa con el uso de corticosteroides. Debe vigilarse el riesgo de mielosupresión y hepatotoxicidad.

Ciclosporina, de similar espectro terapéutico, tiene un perfil nefrotóxico, neurotóxico y hepatotóxico, lo cual amerita estrecha vigilancia. Se recomienda la vía oral y particularmente la presentación como solución bebible por tener una mayor biodisponibilidad.

MICOFENOLATO
MOFETILO

R: C

Tableta 250 mg, 500 mg

Indicaciones

(1) Profilaxis del rechazo agudo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos a alotrasplante renal; en la prevención del rechazo agudo en pacientes receptores de un aloinjerto cardíaco, alotrasplante hepático. (2) Debe utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides.

Dosis

La dosis inicial debe administrarse lo antes posible después del trasplante renal, hepático o cardíaco.

Dosis habitual para la prevención del rechazo renal: en pacientes sometidos a trasplante renal, se recomienda una dosis de 1 g 2 v/d

(dosis diaria de 2 g). Aunque en los estudios clínicos la dosis de 1,5 g 2 v/d (dosis diaria de 3 g) fue segura y eficaz, no pudo demostrarse ventaja alguna en cuanto a su eficacia en el trasplante renal. En los pacientes tratados con 2 g diarios, el perfil toxicológico global era más favorable que en los que habían recibido 3 g diarios.

Dosis habitual para la prevención del rechazo cardíaco, rechazo hepático y rechazo renal resistente: Se recomienda una dosis de 1,5 g 2 v/d (dosis diaria de 3 g).

Farmacocinética

En general, su perfil farmacocinético es similar en pacientes con trasplante renal y cardíaco. Tras su administración oral se absorbe por el tracto gastrointestinal y, tras la hidrólisis del éster, principalmente en el hígado, se absorbe rápida y ampliamente transformándose a continuación en su metabolito activo ácido micofenólico (MPA), en un proceso de metabolización presistémica completa. La biodisponibilidad media, tras la administración oral, determinada a partir del área bajo la curva (ABC) de MPA es de 94% en comparación con la del micofenolato de mofetilo intravenoso. El micofenolato de mofetilo puede medirse sistémicamente durante la infusión intravenosa; sin embargo, después de su administración oral se encuentra por debajo del límite inferior de cuantificación (0,4 µg/mL). Los alimentos no influyen en el grado de absorción (ABC del MPA) del micofenolato de mofetilo cuando se administra en dosis de 1,5 g 2 v/d en pacientes sometidos a trasplante renal. Sin embargo, en presencia de alimentos se produce una disminución de 40% en la C_{máx} de ácido micofenólico. Se distribuye unido a la albúmina plasmática de forma dependiente. La unión del ácido micofenólico no se ve alterada por los medicamentos inmunosupresores comunes, como ciclosporina o tacrolimus. Tras la administración oral de una dosis única de ácido micofenólico, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en una hora, con un pico secundario seis u ocho

horas más tarde causados por la circulación enterohepática. Coadministrado con colestiramina (4 g 3 v/d), se produce una reducción del ABC del ácido micofenólico del orden de 40%, lo que es indicativo de una interrupción de la recirculación enterohepática. En concentraciones clínicamente relevantes, la unión del ácido micofenólico a la albúmina plasmática es de 97%. El ácido micofenólico es conjugado en el hígado con ácido glucurónico por la glucuronil-transferasa para formar el glucurónido del ácido micofenólico (GAM), un metabolito inactivo que se excreta en la bilis, donde sufre una circulación enterohepática; el GAM se transforma in vivo en ácido micofenólico libre. También se forman otros tres metabolitos inactivos que son el N-(2-carboximetil)-morfolina, N-(2-hidroxietyl)-morfolina y el N-óxido de N-(2-hidroxietyl)-morfolina. Se elimina principalmente por los riñones, con más de 90% de la dosis excretada en la orina como GAM y 6% en la heces. La vida media y de eliminación plasmática del ácido micofenólico es de 17,9 horas y 11,6 l/h, respectivamente.

Precauciones

(1) Pacientes con neutrocitopenia: con cifra absoluta de neutrófilos < 1,3 x 10³/µL, debe suspenderse la administración de micofenolato de mofetilo o reducirse la dosis. **(2) Pacientes con insuficiencia renal grave:** en pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 mL/min/1,73 m²), deben evitarse dosis superiores a 1 g 2 v/d fuera del postrasplante inmediato o durante el tratamiento del primer rechazo agudo o del rechazo agudo resistente. Sobre trasplantados cardíacos con insuficiencia renal crónica grave no hay datos disponibles. **(3) Pacientes con retardo funcional del injerto renal:** no es necesario ajustar la dosis en caso de retardo funcional del injerto renal. **(4) Pacientes con insuficiencia hepática grave:** no es necesario ajustar la dosis en los pacientes sometidos, a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático. Sobre trasplantados

cardíacos con enfermedad grave del parénquima hepático no hay datos disponibles. **(5) Pediatría:** no se han determinado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. Los datos farmacocinéticos sobre trasplantes renales en pediatría son muy limitados. Sobre trasplantes cardíacos en pediatría no hay datos disponibles. **(6) Geriatría (mayores de 65 años):** dosis orales recomendadas 1 g 2 v/d para los trasplantados renales y de 1,5 g 2 v/d para los trasplantados cardíacos. **(7) Debido a que se han observado sangrados gastrointestinales en pacientes con trasplante hepático, cardíaco o renal,** debe ser administrado con precaución en pacientes que presenten problemas en el aparato digestivo, incluyendo úlceras gastrointestinales, hemorragia y perforación.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico o algunos de los componentes de su fórmula.

Reacciones adversas

Frecuentes: principalmente gastrointestinales e incluye diarrea, leucopenia, sepsis, vómito y una alta incidencia de ciertos tipos de infecciones; también se han observado anorexia, dolor abdominal, y dispepsia.

Poco frecuentes: infecciones graves que pongan en riesgo la vida del paciente, como la meningitis y la endocarditis.

Raras: gastritis hemorrágica y pancreatitis. También puede ocasionar leucopenia e infecciones, principalmente por citomegalovirus, relacionadas con la inmunosupresión, y con menor frecuencia trombocitopenia o anemia, pero no se ha observado depresión grave de la médula ósea. Los problemas gastrointestinales, leucopenia e infecciones oportunistas son más frecuentes con dosis de 3 g que con dosis de 2 g de micofenolato.

Resulta difícil establecer los efectos secundarios asociados al uso de los inmunosupresores ante las enfermedades subyacentes del paciente y el uso concomitante de muchos otros medicamentos.

Otros efectos adversos incluyen: disuria, urgencia o aumento de la frecuencia urinaria, elevación de las enzimas hepáticas, rash cutáneo, calambres o dolor en las piernas, dolor de cabeza y fiebre.

Algunos efectos adversos que se presentan en más del 3% de los pacientes que utilizan micofenolato de mofetilo y ciclosporina son: angina de pecho, hipotensión, desorden vascular periférico, taquicardia, trombosis, vasodilatación, ansiedad, depresión, parestesia, neuropatía, alopecia, dermatitis producida por hongos, prurito, neoplasias, desórdenes de la piel, desorden paratifoideo, diabetes, hipotiroidismo, albuminuria, disuria, hidronefrosis, impotencia, pielonefritis, frecuencia urinaria, artralgia, desorden en las articulaciones, mialgia, miastenia, ambliopía, conjuntivitis, dolor auricular, tinnitus, visión anormal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Se han descrito casos de sobredosis de micofenolato mofetilo en los ensayos clínicos; en muchos de los cuales no se notificó ningún acontecimiento adverso. En los casos de sobredosis en los que se notificaron acontecimientos adversos, éstos se hallaban dentro del perfil de seguridad conocido del fármaco. Una sobredosis de micofenolato mofetilo podría conducir a una sobresupresión del sistema inmunitario e incremento del riesgo de infección y mielodepresión. Si se desarrolla neutrocitopenia, debe suspenderse la administración o reducirse la dosis. El MPA no se elimina por hemodiálisis. Con concentraciones plasmáticas altas de MPAG (> 100 µg/ml) se eliminan pequeñas cantidades del mismo. El MPA puede extraerse potenciando la excreción del fármaco con secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina.

Interacciones

Medicamentos

Aciclovir y ganciclovir: inhibición de la eliminación de GÁM a través de la secreción tubular, por competición por la secreción tubular y se eleva las concentraciones plasmáticas.

Antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio: disminuye la absorción.

Colestiramina: con una dosis única de 1,5 g de micofenolato de mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina 3 v/d, durante 4 días, disminuyó en 40% el ABC del MA.

Tacrolimus: en un estudio diseñado para evaluar el efecto de micofenolato de mofetilo sobre la farmacocinética de tacrolimus en pacientes receptores de trasplante hepático en fase estable, se registró un aumento del ABC de tacrolimus del orden de 20% cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato de mofetilo (1,5 g 2 v/d) a pacientes que estaban recibiendo tacrolimus. En los pacientes tratados con tacrolimus, la dosis de micofenolato de mofetilo no debe exceder de 1 g 2 v/d.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura ambiente no mayor de 30°C y en lugar seco. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

No deben triturarse las tabletas. Evítase la inhalación del polvo contenido en las tabletas, así como el contacto directo con la piel o las mucosas. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben lavarse con agua corriente.

Advertencia complementaria

Como en todos los pacientes en tratamiento inmunodepresor politerápico, los que reciben micofenolato mofetilo como parte de un régimen inmunodepresor tienen mayor riesgo de linfomas y otras enfermedades neoplásicas, en especial de la piel.

AZATIOPRINA

R: D

Tableta 50 mg

Indicaciones

(1) Rechazo de trasplante renal (prevención y tratamiento). (2) Artritis reumatoide. También puede utilizarse en otras enfermedades inmunológicas como colitis ulcerativa, cirrosis

biliar y hepatitis crónica activa, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, síndrome nefrótico, miopatía inflamatoria, miastenia grave, polimiositis y pénfigo.

Dosis

Adultos: VO Inicialmente, de 3 a 5 mg/kg/d ó 120 mg/m²sc/d 1 a 3 d antes del trasplante renal; mantenimiento, de 1 a 2 mg/kg ó 45 mg/m²sc/d.

Artritis reumatoide y otras enfermedades: 1 mg/kg/d; la dosis se incrementa en 0,5 mg/kg/d c/4 a 8 sem hasta un máximo de 2,5 mg/kg/d.

Niños: Igual a adultos.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 60%. Absorción buena en TGI. Distribución amplia en el organismo, unión a proteínas plasmáticas 30%. Se metaboliza en el hígado y glóbulos rojos. Excreción vía fecal y renal. Tiene un t_{1/2} de 10 minutos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** presenta potencial mutagénico, carcinogénico y teratogénico; se recomienda anticoncepción. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna; no se recomienda. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas específicos. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas, sin embargo, se debe considerar la relación edad y disminución de la función renal. (5) **Insuficiencia renal:** se requiere reducir dosis, especialmente en pacientes con necrosis tubular en el período inmediato al trasplante renal cadavérico; en pacientes con IR moderada, administrar una dosis del 75% y en pacientes con IR severa, un 50% de la dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** se requiere reducir dosis. (7) **Aumenta riesgo para cáncer de piel, linfoma, plasmocitoma.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a azatioprina o mercaptopurina. Embarazo. Pacientes con artritis reumatoide previamente tratados con agentes alquilantes (ciclofosfamida, el clorambucil,

melfalán, u otros) pueden tener un riesgo de neoplasia prohibitivo si son tratados con azatioprina.

Reacciones adversas

Frecuentes: mielosupresión (dosis dependiente); anorexia, náuseas, vómitos y reacciones de hipersensibilidad con malestar, mareo, vómito, fiebre, artralgias, trastornos de la función hepática, arritmia, hipotensión, nefritis intersticial e infecciones.

Raras: pancreatitis, aplasia medular, pericarditis, vasculitis, neumonitis, erupciones cutáneas, alopecia, balance de nitrógeno negativo y artralgias.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No hay tratamiento específico. Es parcialmente dializable.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol: una de las vías de inactivación de azatioprina es inhibida por el alopurinol. Cuando se da el uso concomitante de ambos se recomienda reducir la dosis de azatioprina a un tercio o un cuarto.

Inmunosupresores (clorambucilo, corticoides, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina): incrementan el riesgo a infecciones.

Aminosalicilatos: hay prueba de que *in vitro* los aminosalicilatos derivados (por ejemplo: la sulfasalazina, mesalazina u olsalazina) inhiben la enzima TPMT. El uso concomitante de estos agentes con azatioprina debe hacerse con precaución.

Fármacos que afectan la producción de leucocitos: estos fármacos que incluyen al cotrimoxazol pueden conducir a leucopenia exagerada, especialmente en receptores de trasplante renal.

Warfarina: la azatioprina puede inhibir el efecto anticoagulante de la warfarina.

Vacunas con virus vivos: no se recomiendan hasta 3 meses a 1 año de concluido el tratamiento.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores de transaminasas, fosfatasa alcalina, amilasa, bilirrubina. Puede disminuir los valores de albúmina sérica, hemoglobina, ácido úrico en sangre y orina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 25°C. Conservar en envases herméticos. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Recomendar anticoncepción, prevenir sobre efectos colaterales indeseables, interacciones medicamentosas y riesgo de infecciones y malignidad.

CICLOSPORINA

R: C

Liq. oral 100 mg/mL

Tableta 25 mg, 100 mg

inyectable 50 mg/mL / 1 mL

Indicaciones

(1) Prevención del rechazo del trasplante renal. (2) Tratamiento del rechazo de órganos transplantados. (3) Psoriasis severa en placa. (4) Artritis reumatoide.

Dosis

Adultos: Profilaxis de rechazo a trasplante: VO dosis inicial, 12 a 15 mg/kg/d o 2 a 6 mg/kg/d en infusión IV comenzando 4 a 12 h antes de la cirugía y continuando una o dos sem del post - operatorio o hasta que el paciente tolere la VO. Mantenimiento, VO 5 a 10 mg/kg/d.

Niños: Igual a adultos; puede requerir aumentar la dosis o frecuencia de administración.

Farmacocinética

La absorción de la ciclosporina en el tracto gastrointestinal es incompleta y variable. Concentraciones máximas en la sangre y de plasma se alcanzan en aproximadamente 3,5 horas. La concentración máxima y el área bajo la curva (AUC) de la concentración de plasma o sangre por hora aumentan con la dosis administrada, de la sangre, la relación es curvi-

línea (parabólica) entre 0 y 1400 mg. Según lo determinado por un ensayo, la concentración máxima es de aproximadamente 1,0 ng / mL / mg de dosis para el plasma y 2,7 - 1,4 ng / mL/mg de dosis de sangre (de menor a mayor dosis). En comparación con una perfusión intravenosa, la biodisponibilidad absoluta de la solución oral es aproximadamente del 30% sobre la base de los resultados en 2 pacientes. La ciclosporina se distribuye en gran medida fuera del volumen de sangre. En la sangre, la distribución es dependiente de la concentración. Aproximadamente un 33% - 47% se encuentra en el plasma; un 4% - 9% en los linfocitos; 5% - 12% en los granulocitos y 41% - 58% en los eritrocitos. En altas concentraciones, la incorporación a los eritrocitos, leucocitos y se satura. En el plasma, aproximadamente el 90% se une a proteínas, principalmente a lipoproteínas. La disposición de la sangre de la ciclosporina es bifásica con una vida media terminal de aproximadamente 19 horas (rango: 10 - 27 horas). La eliminación es principalmente biliar con sólo el 6% de la dosis excretada en la orina. La ciclosporina se metaboliza extensamente, pero no hay gran vía metabólica. Sólo el 0,1% de la dosis se excreta en la orina como fármaco inalterado. Caracterizado, de 15 de metabolitos en orina humana, 9 se han asignado estructuras.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no hay evidencia de mutagenicidad y genotoxicidad; atraviesa la barrera placentaria, habiéndose reportado parto prematuro. Niños con bajo peso al nacer y malformaciones en madres que utilizaron este agente durante el primer trimestre. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna; no se recomienda lactancia materna. (3) **Pediatría:** no se reportan problemas específicos que limiten su uso en esta población; la vida media es más corta que en adultos. (4) **Geriatría:** no se han reportado en esta población problemas que limiten su uso, pero es recomendable vigilar la función renal. (5) **Insuficiencia renal:** no se

requiere modificación de la dosis inicial; debe evaluarse la elevación de la creatinina sérica en los primeros días de tratamiento, ya que no necesariamente significa rechazo al órgano transplantado. (6) **Insuficiencia hepática:** podría requerir disminución de la dosis, por reducción de su biotransformación. (7) **Pacientes con infecciones, malabsorción, hipercalemia.** (8) **Riesgo de desórdenes linfoproliferativos y cáncer de piel.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ciclosporina.

Reacciones adversas

Frecuentes: nefrotoxicidad (leve con elevación de creatinina sérica que no necesariamente se debe atribuir a rechazo del órgano); hiperplasia gingival, hipertricotosis, hipertensión arterial especialmente en trasplante cardíaco; trastornos gastrointestinales, temblor, hirsutismo.

Poco frecuentes: hepatotoxicidad (elevación de transaminasas y bilirrubinas), convulsiones relacionadas a nefrotoxicidad y/o hipomagnesemia, anemia, anorexia, conjuntivitis, edema, fiebre, uñas quebradizas.

Raras: anafilaxia, síndrome urémico hemolítico, hipercalemia, nefrotoxicidad crónica severa progresiva con fibrosis intersticial y atrofia tubular, ansiedad, dolor en el pecho, estreñimiento, depresión, hematuria.

Tratamiento de sobredosis

Medidas generales de soporte. Es útil la inducción de emesis hasta dos horas después de la ingestión de ciclosporina. No es dializable.

Interacciones

Medicamentos

Andrógenos, cimetidina, danazol, diltiazem, eritromicina, estrógenos, ketoconazol o miconazol: aumentan los niveles séricos de ciclosporina y el riesgo de hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.

AINE: aumenta riesgo de insuficiencia renal.

Inductores de enzimas hepáticas: requieren ajuste de dosis.

Medicamentos que inducen hipercalcemia, incluyendo los diuréticos: aumentan riesgo de hipercalcemia.

Inmunosupresores: concurrentemente con ciclosporina aumentan riesgo de infecciones y la incidencia de desórdenes linfoproliferativos.

Lovastatina: en pacientes con trasplante cardíaco incrementa riesgo de rhabdomiólisis e insuficiencia renal aguda.

Orlistat, octreotida, terbinafina, fenobarbital, rifampicina: son sustancias inductoras del citocromo P-450 lo cual podría aumentar el metabolismo de la ciclosporina y por ende disminuir las concentraciones de ésta.

Metotrexato: cuando se administra junto a ciclosporina se observa un incremento del 30% del metotrexato.

Vacunas: recomendar después de 3 a 12 meses de terminado el tratamiento.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Incremento de los niveles séricos de transaminasas, amilasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina se asocia con hepatotoxicidad; los niveles séricos disminuidos de magnesio se relacionan con nefrotoxicidad y además, pueden incrementar las concentraciones sanguíneas de potasio y ácido úrico.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 25°C. Conservar en envases herméticamente cerrados. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Recomendar anticoncepción. Prevenir sobre posibilidad de cáncer, informar sobre interacciones medicamentosas, necesidad de evitar inmunizaciones y sobre efectos colaterales indeseables como hiperplasia gingival, convulsiones e infecciones.

Advertencia complementaria

La presentación oral como solución bebible tiene una mayor biodisponibilidad que la presentación en cápsulas. El intercambiar de una a otra de las formas de presentación oral requiere de patrones de conversión ya establecidos.

TACROLIMUS

R: C

**Tableta 1 mg, 5 mg
Inyectable 5 mg/mL**

Indicaciones

(1) Está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplantes alogénicos de riñón o hígado. (2) Se recomienda que sea usado concomitantemente con corticosteroides adrenérgicos. (3) Debido al riesgo de anafilaxis, la solución inyectable debe usarse sólo en pacientes que no puedan ingerir las tabletas.

Dosis

Dosis según la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individual. Cuando no sea posible VO (1 h antes o 2 - 3 h después de las comidas) debido al estado clínico del paciente, administrar infusión IV (máximo 7 días).

(1) Trasplante hepático:

Profilaxis del rechazo. Adultos oral: 0,10 - 0,20 mg/kg/d en 2 tomas o 1 v/d en forma de liberación prolongada, iniciar a las 12 - 18 h después de cirugía; infusión IV: 0,01 - 0,05 mg/kg/d durante 24 h. Niños, oral: 0,15 mg/kg/12 h; infusión IV: 0,05 mg/kg/d durante 24 h. Ajuste de dosis durante el período postrasplante, adultos y niños: reducir dosis, según respuesta.

Tratamiento del rechazo, Adultos y Niños: dosis altas de tacrolímús, tratamiento concomitante con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/polinucleares (reducir dosis si toxicidad).

(2) Trasplante renal:

Profilaxis del rechazo. Adultos, oral: 0,20 - 0,30 mg/kg/d en 2 tomas o 1 v/d en forma de liberación prolongada, iniciar a las 24 h después de cirugía; infusión IV: 0,05 - 0,10 mg/kg/d durante 24 h. Niños, oral: 0,15 mg/kg/12 h; infusión IV: 0,075 - 0,100 mg/kg/d durante 24 h.

Ajuste de dosis y tratamiento del rechazo: igual a trasplante hepático.

(3) Trasplante cardíaco:

Profilaxis del rechazo. Adultos, oral: tras inducción con anticuerpos: 0,0375 mg/kg/12 h, iniciar a los 5 días después de cirugía; infusión IV: 0,01 - 0,02 mg/kg/d durante 24 h; sin inducción con anticuerpos en pacientes estables, oral: 2 - 4 mg/d en las 12 h posteriores al trasplante en combinación con micofenolato mofetilo o sirolimús y corticosteroides. Niños, oral: sin inducción con anticuerpos, infusión IV: 0,03 - 0,05 mg/kg/d durante 24 h, pasar a vía oral tan pronto sea posible a dosis de 0,30 mg/kg/d, comenzando de 8 - 12 h tras suspender IV; tras inducción con anticuerpos, oral: 0,05 - 0,15 mg/kg/12 h. Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante, adultos y niños: reducir dosis, según respuesta.

Tratamiento del rechazo. Oral, adultos: 0,15 mg/kg/d en 2 tomas o 1 v/d en forma de liberación prolongada; niños: 0,10 - 0,15 mg/kg/12 h.

(4) Otros aloinjertos, tratamiento del rechazo: oral, pulmón: 0,10 - 0,15 mg/kg/d; páncreas: 0,2 mg/kg/d; intestinal: 0,3 mg/kg/d.

Farmacocinética

La eliminación, después de la infusión intravenosa, puede considerarse bifásica. En sangre, se une de manera importante a los eritrocitos, produciendo un cociente de distribución de concentraciones en sangre/plasma de aproximadamente 20:1. En el plasma, se une principalmente (> 98,8%) a las proteínas del plasma, en particular a la albúmina sérica. Se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen aparente de distribución del tacrolimus después de una dosis única de 0,052 mg/kg es de 2 a 2,4 L/kg. Es una sustancia de aclaramiento bajo. En individuos sanos, la media del aclaramiento total del organismo (TBC), calculada a partir de las concentraciones en sangre fue de 2,25 L/h. En pacientes adultos con trasplante hepático, renal y cardíaco, se ha observado un TBC de 4,1; 6,7 y 3,9 L/h, respectivamente. En pacientes pediátricos con trasplante hepático, el TBC es de aproximadamente el doble que en los pacien-

tes adultos con trasplante hepático. Ciertos factores, como los valores bajos de hematócrito y proteínas, que producen un aumento en la fracción libre de tacrolimus, o los aumentos del metabolismo inducidos por el uso de corticosteroides, se consideran responsables de las tasas elevadas de aclaramiento observadas después del trasplante. La vida media es larga y variable. En individuos sanos, la vida media en sangre es de aproximadamente 43 horas. En pacientes adultos y pediátricos con trasplante hepático, es de 11,7 y 12,4 horas, respectivamente, en comparación con las 15,6 horas observadas en pacientes adultos con trasplante renal. El aumento en las tasas de aclaramiento contribuye a la menor vida media observada en los pacientes con trasplante. Se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4; también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Se han identificado varios metabolitos.

Precauciones

(1) Embarazo: estudios adecuados y bien controlados no se han realizado en humanos. **(2) Lactancia:** se excreta en leche materna; no se recomienda lactancia materna. **(3) Pediatría:** ajustar dosis. **(4) Geriatría:** no se dispone de información específica.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus. La solución inyectable está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a HCO-60 (aceite de ricino polioxil 60 hidrogenado).

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor de abdomen; sueños anormales; agitación; ansiedad; escalofríos; confusión; convulsiones; diarrea; mareos; fiebre o dolor de garganta; síntomas tipo gripe; necesidad frecuente de orinar; alucinaciones; dolor de cabeza; infección; comezón; pérdida del apetito; depresión mental; contracción o temblores de los músculos; náuseas; nerviosismo; piel pálida; falta de aire; salpullido; hinchazón de los pies o la parte baja de las

piernas; cosquilleo; temblor de las manos; problemas para dormir; sangrado o moretones inusuales; cansancio o debilidad inusual; vómitos.

Poco frecuentes: visión borrosa; dolor de pecho; aumento de la sensibilidad al tacto y al dolor; calambres de los músculos; adormecimiento o dolor en las piernas; tintineo en los oídos; sudor.

Raras: sofocos de la piel y del cuello; sensación general de molestia o enfermedad; pérdida de peso; respiración con ruido.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para el tratamiento de sobredosificación oral se ha reportado el uso de carbón activado, sin embargo la experiencia es limitada. No se conoce un antídoto para tacrolimus. Deben seguirse medidas generales de soporte, observación y tratamientos de síntomas específicos en todos los casos de sobredosis. Los datos disponibles sobre la dosificación accidental son limitados. La reacción esperada podría ser hipotensión excesiva, que debe ser tratada con la suspensión del medicamento o reducción de la dosis y las medidas apropiadas.

Interacciones

Medicamentos

Ketoconazol, fluconazol, fenitoína, itraconazol, clotrimazol, voriconazol, eritromicina, inhibidores de proteasa VIH, clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nocardipino, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodona, bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaina, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina, jugo de pomelo: niveles sanguíneos elevados.

Rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, metamizol e isoniazida: niveles sanguíneos disminuidos.

Metilprednisolona, prednisona: nivel sanguíneo aumentado o disminuido.

Ciclosporina: alarga su semivida.

Antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprima, aine, ganciclovir o aciclovir: aumento de toxicidad.

Amfotericina B, ibuprofeno: aumento de nefrotoxicidad.

Anticonceptivos basados en esteroides: reduce el aclaramiento.

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona): riesgo de hiperpotasemia; evitar la toma elevada de potasio.

Vacunas: disminuye su eficacia, evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 25°C y en lugar seco.

Información básica para el paciente

Es importante mantener buenos hábitos dentales y ver a un dentista regularmente para la limpieza de los dientes mientras esté usando tacrolimús.

Advertencia complementaria

Mientras se esté tratando con este medicamento, y una vez que termine el tratamiento, no se dé ninguna inmunización (vacuna) sin la aprobación facultativa. El tratamiento con tacrolimús también puede aumentar la posibilidad de contraer otras infecciones; por lo que debe evitarse el contacto con personas con resfríos u otras infecciones. El pomelo (toronja) y el jugo de pomelo pueden aumentar el efecto del tacrolimús al aumentar la cantidad de medicamento en el cuerpo.

8.2 Citotóxicos

DACTINOMICINA

R: C

Inyectable 0,5 mg

Indicaciones

(1) Sarcoma de Ewing. (2) Sarcoma botrioides. (3) Enfermedad trofoblástica. (4) Asociado a otros agentes antineoplásicos: cáncer de testículo, tumor de Wilms, rabdomiosarcoma.

Dosis

Debe ser administrada bajo supervisión médica, con cuidadosa manipulación en su preparación y administración, debiendo evitarse su extravasación.

Adultos: 10 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ IV, por un máximo de 5 d c/4 a 6 sem ó 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc}/\text{sem}$ durante 3 sem (máximo 2 mg/sem).

Dosis límite: hasta 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ó 400 a 600 $\mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc}/\text{d}$ durante 5 d.

Niños: 10 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ ó 450 $\mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc}/\text{d}$ IV por un máximo de 5 d, ó 2,4 mg/ m^2sc en dosis dividida durante 7 d; repetir c/4 a 6 sem.

Dosis límite: igual a adultos.

Farmacocinética

Una vez administrado el fármaco vía IV se distribuye rápidamente por todo el organismo uniéndose extensamente a los tejidos corporales. No cruza la BHE. Metabolismo mínimo. Excreción urinaria (10%) en forma activa y biliar (50%) inalterada. Su $t_{1/2}$ es de 30 a 40 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria, no se han realizado estudios adecuados en humanos; se considera potencialmente mutagénico, carcinogénico y teratogénico. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna; no se recomienda lactancia. (3) **Pediatría:** se recomienda su uso sólo en niños mayores de 6 o 12 meses. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados en esta población. (5) **Insuficiencia renal:** se requiere ajustar dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** se recomienda disminuir dosis hasta un tercio cuando hay hiperbilirrubinemia. (7) **Riesgo de daño tisular severo por extravasación:** puede conducir a contractura de brazos. (8) **Incidencia incrementada de segunda neoplasia:** especialmente cuando se asocia a radioterapia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a dactinomicina, infección o exposición a varicela o herpes zoster.

Reacciones adversas

Son inevitables, aparecen 2 a 4 días después de un curso de tratamiento, son máximos en 1 a 2 semanas y la recuperación se da a las 3 o 4 semanas.

Frecuentes: mielosupresión (anemia que puede progresar a anemia aplásica); leucopenia, trombocitopenia, estomatitis ulcerativa, faringitis, queilitis, esofagitis, úlcera gastrointestinal, náuseas, vómito, eritema, rash cutáneo, hiperpigmentación; alopecia (reversible); cansancio.

Poco frecuentes: hepatotoxicidad (en el 2 a 14% de pacientes, dependiendo de la dosis), hepatomegalia, ascitis y elevación de transaminasas, usualmente reversible pero puede ser fatal.

Raras: anafilaxia, flebitis (en el lugar de administración), hiperuricemia o nefropatía por ácido úrico.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No existe tratamiento específico con antídoto.

Interacciones**Medicamentos**

Antigotosos: se requiere ajustar la dosis por elevación del ácido úrico inducida por dactinomicina.

Depresores de la médula ósea, Radioterapia: mayor riesgo de toxicidad cutánea y gastrointestinal (dactinomicina es un radiosensibilizador).

Doxorubicina: mayor riesgo de cardiotoxicidad.

Vacunas de virus muertos: puede disminuir la respuesta de la vacuna.

Vacunas de virus vivos: se incrementa la replicación del virus; se recomienda usar transcurridos 3 meses a 1 año después de suspendido el tratamiento.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores séricos de enzimas hepáticas, ácido úrico sérico y urinario.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 20 a 25°C. Proteger de la luz, humedad y excesivo calor.

Información básica para el paciente

Alerta sobre efectos adversos y riesgo de segunda neoplasia. Requerimiento de supervisión médica continua. Información sobre deterioro de la fertilidad. Necesidad de anti-concepción.

Advertencia complementaria

La reconstitución se realiza añadiendo 1,1 mL de agua estéril para inyección (sin conservador) al vial produciendo una solución 500 µg/mL. Las soluciones reconstituidas para su uso IV pueden diluirse en dextrosa 5% o cloruro de sodio 0,9%. Descartar las soluciones reconstituidas no usadas.

RITUXIMAB**R: C****Inyectable 10 mg/mL / 10 mL****Inyectable 10 mg/mL / 50 mL****Indicaciones**

(1) En combinación con quimioterapia: linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente. (2) Tratamiento de mantenimiento de linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia sola o en combinación con rituximab. (3) En monoterapia: tratamiento de linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su 2ª o posterior recidiva tras la quimioterapia. (4) En combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas. (5) Tratamiento de 1ª línea de leucemia linfática crónica en combinación con quimioterapia. (6) En combinación con metotrexato: tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a

otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral.

Dosis

Adultos y ancianos > 65 años:

Premedicación de antipirético y anti-histamínico (paracetamol y difenhidramina) y glucocorticoide (según indicación). 1ª perfusión: velocidad inicial de 50 mg/h, después de los primeros 30 min aumentar en intervalos de 50 mg/h cada 30 min, hasta máximo 400 mg/h. En perfusión posterior iniciar a 100 mg/h, incrementando en intervalos de 100 mg/h c/30 min, hasta un máximo de 400 mg/h.

No administrar en perfusión rápida o bolo IV.

En combinación con quimioterapia: linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente: 375 mg/m² por ciclo, hasta 8 ciclos. Administrar el día 1 de cada ciclo, después de la administración IV del glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

Tratamiento de mantenimiento de linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia sola o en combinación con rituximab: 375 mg/m² 1 vez c/3 meses hasta progresión de enfermedad o hasta un máximo de 2 años.

En monoterapia: tratamiento de linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su 2ª o posterior recidiva tras la quimioterapia: 375 mg/m² administrada en perfus. IV 1 v/sem durante 4 sem.

En combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas: 375 mg/m² primer día de cada ciclo de quimioterapia, 8 ciclos, tras la perfusión IV del componente glucocorticoide de CHOP.

Tratamiento de 1ª línea de leucemia linfática crónica en combinación con quimioterapia:

375 mg/m² primer día del ciclo seguido de 500 mg/m² los ciclos siguientes hasta un total de 6 ciclos. Administrar quimioterapia después de perfus. de rituximab. Profilaxis: hidratación y uricostáticos 48 h antes de terapia, 1 00 mg de prednisona/prednisolona IV antes de perfusión de rituximab.

En combinación con metotrexato: tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral: 1 000 mg en perfusión IV, seguida de una 2ª perfusión a las 2 sem. Premedicación: 100 mg de metilprednisolona IV 30 min antes de rituximab.

Farmacocinética

Las concentraciones séricas de anticuerpo aumentaron al incrementar la dosis en pacientes tratados bien con 125, 250 ó 375 mg/mL de superficie corporal, administrado una vez a la semana, durante cuatro semanas, como perfusión intravenosa. Después de la primera perfusión, en pacientes que recibieron la dosis de 375 mg/m² la semivida sérica media fue 68,1 horas, la C_{max} fue 238,7 mg/mL y el aclaramiento plasmático medio fue 0,0459 L/hora; tras la cuarta perfusión, los valores medios para la semivida sérica, Cr_nax y aclaramiento plasmático fueron, respectivamente, 189,9 horas, 480,7 mg/mL y 0,0145 L/hora. Sin embargo, la variabilidad en los niveles séricos fue amplia. Las concentraciones séricas fueron mayores, de forma estadísticamente significativa, en los pacientes que presentaban respuesta comparado con los pacientes que no presentaban respuesta, justo antes y después de la cuarta perfusión y después del tratamiento. Las concentraciones séricas se correlacionaron negativamente con la carga tumoral. Generalmente rituximab se detectó durante 3 a 6 meses.

Precauciones

(1) Embarazo: no existen datos suficientes en embarazadas. Como se sabe que la IgG

atraviesa la barrera placentaria, rituximab puede provocar en el feto depleción de células B. No debe administrarse a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

(2) Lactancia: se desconoce si se excreta en la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG materna se excreta en la leche materna, no se debería dar rituximab a una mujer en período de lactancia. No deben dar pecho durante el tratamiento ni durante los 12 meses siguientes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a rituximab o a las proteínas murinas, infecciones graves y activas. Además en artritis reumatoide: insuficiencia cardíaca grave (clave IV de NYHA) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Reacciones adversas

Reacciones adversas relacionados con la perfusión: fiebre y escalofríos y ocurre, predominantemente, durante la primera perfusión de rituximab, en general dentro de las primeras dos horas. Otros síntomas relacionados con la perfusión incluyen náuseas, urticaria/rash, fatiga, dolor de cabeza, prurito, disnea/broncoespasmo, sensación de hinchazón en lengua y garganta (angioedema), irritación de garganta, rinitis, vómitos, hipotensión transitoria, rubor y dolor tumoral. Los pacientes experimentaron, con menor frecuencia, exacerbación de las condiciones cardíacas preexistentes, tales como angina pectoris o insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión disminuye sustancialmente con las perfusiones posteriores.

Reacciones adversas de tipo hematológico: trombocitopenia y neutropenia graves aparecieron en el 1,3% y el 1,9% de los pacientes, respectivamente, y anemia grave en el 1,0% de los pacientes. Se ha comunicado un único acontecimiento de anemia aplásica transitoria (aplasia eritrocitaria pura) y acontecimientos infrecuentes de anemia hemolítica a continuación del tratamiento con Rituximab.

Otras reacciones adversas: durante el tratamiento con rituximab se han descrito re-

acciones pulmonares, incluyendo broncoconstricción, y sólo el 2% de todos los pacientes recibieron broncodilatadores. Se observó un único caso de bronquiolitis obliterante.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No existe experiencia de sobre dosificación en los ensayos clínicos realizados en humanos. Sin embargo, no se han probado dosis únicas superiores a 500 mg/m² de superficie corporal.

Interacciones

Actualmente, no está disponible ningún dato sobre las posibles interacciones medicamentosas. Los pacientes con títulos de anticuerpos anti-murinos o anti-quiméricos humanos (HAMA/HACA) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar los viales entre 2 y 8°C. Proteger los viales de la luz solar directa. Las soluciones preparadas para perfusión deben utilizarse inmediatamente después de diluirse y son estables durante 12 horas a temperatura ambiente. Si fuese necesario, las soluciones preparadas pueden conservarse en la nevera (2 - 8°C) y son químicamente estables durante 24 horas. Rituximab no contiene ningún conservante antimicrobiano, por lo que se recomienda tomar las medidas necesarias para asegurar la esterilidad de la solución preparada.

Información básica para el paciente

Es un líquido claro, incoloro que se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Retirar de forma aséptica la cantidad necesaria y diluir dentro de una bolsa para perfusión que contenga una solución estéril y exenta de pirógenos de cloruro sódico 0,9% ó dextrosa al 5% en agua, hasta una concentración calculada de rituximab de 1 a 4 mg /mL. Para mezclar la solución,

invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma. Se debe tomar precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El producto no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático, por lo que se debe cumplir las técnicas asépticas. Antes de la administración se debe inspeccionar visualmente si los productos parenterales contienen partículas o alteración del color.

Advertencia complementaria

Historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, historial de enfermedad cardíaca o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia, historial de infecciones crónicas o recurrentes, antecedentes de hepatitis B. Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, monitorizar regularmente para detectar signo o síntoma neurológico. Riesgo de: síndrome de liberación de citoquinas, reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión. Puede producir hipotensión (interrumpir tratamiento antihipertensivo 12 h antes del inicio de la perfusión). Monitorización cardíaca, hematológica. Riesgo de neoplasias malignas. Pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos pueden sufrir alergia o hipersensibilidad a otros anticuerpos monoclonales. No hay estudios de inmunización de vacunas de virus vivos, ni la capacidad de generar una respuesta humoral primaria o anamnésica frente a ninguna vacuna. No se recomienda uso concomitante con otros tratamientos antirreumáticos. No recomendado en niños y adolescentes. Usar métodos contraceptivos eficaces durante y hasta 12 meses después del tratamiento.

ASPARAGINASA

R: C

Inyectable 10 000 UI

Indicaciones

(1) Indicado por la FDA: Leucemia linfóide aguda. (2) No Indicado por la FDA: leucemia mielóide aguda, linfoma maligno.

Dosis

Adultos: Para la prueba intradérmica se utiliza 2 UI.

Leucemia linfóide aguda: agente de terapia individual: 200 UI/kg/d IV por 28 d.

Niños: Para la prueba intradérmica se utiliza 2 UI.

Leucemia linfóide aguda: agente de terapia individual: 200 UI/kg/d IV por 28 d.

Farmacocinética

Se encuentra en los ganglios linfáticos aproximadamente 20% de la concentración en plasma. Cruza la barrera hematoencefálica en un grado limitado, en el líquido cefalorraquídeo las concentraciones son menos del 1% de las concentraciones plasmáticas; lento metabolismo en el sistema reticuloendotelial, tiempo de concentración plasmática máxima después de la administración IM 14 a 24 h. Las concentraciones de asparagina en la sangre son bajas de 7 a 10 días después de suspender el tratamiento con asparaginasa. Eliminación desconocida, sólo pequeñas cantidades aparecen en la orina tras la administración IV. Su $t_{1/2}$ es de 39 - 49 h IM y 8 - 30 h IV.

Precauciones

(1) Embarazo: estudios adecuados y bien controlados no se han hecho en humanos. Durante el primer trimestre se recomienda que el uso de antineoplásicos, especialmente la combinación de quimioterapia, deben evitarse siempre que sea posible, el uso de un anticonceptivo se recomienda durante la terapia con medicamentos citotóxicos, debe ser considerado el potencial cancerígeno y teratogénico de estos medicamentos, riesgos para el feto incluyen reacciones adversas observados en adultos. **(2) Lactancia:** la OMS recomienda evitar la lactancia materna, el riesgo infantil no puede descartarse. **(3) Pediatría:** estudios apropiados no han demostrado problemas específicos en este grupo etario que limitan la utilidad de asparaginasa en los niños, la incidencia de toxicidad parece ser menor en los pacientes pediátricos que en los pacientes adultos. **(4) Geriatría:** no hay información disponible sobre

la relación de edad a los efectos de la asparaginasa en pacientes geriátricos. **(5) Insuficiencia hepática.** **(6) Insuficiencia renal.** **(7) Reacciones alérgicas:** no son completamente previsible sobre la base de la prueba cutánea intradérmica, desensibilizar pacientes con prueba cutánea positiva a asparaginasa antes de la exposición. **(8) Aumento de la toxicidad** cuando se administra simultánea o inmediatamente antes de vincristina y prednisona. **(9) Puede exacerbar la infección existente.** **(10) Utilice los procedimientos adecuados para el manejo de y eliminación de la quimioterapia.**

Contraindicaciones

Pancreatitis, pancreatitis aguda hemorrágica, antecedentes de pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia.

Reacciones adversas

Frecuentes: pérdida de apetito, náuseas, vómitos, calambres estomacales, hepatotoxicidad, artralgia, coma, convulsiones, somnolencia, agitación, depresión, alucinaciones, azotemia renal, angioedema, fatiga.

Poco frecuentes: flebitis, erupción cutánea, urticaria, temperatura corporal por encima de lo normal, hiperglucemia, pancreatitis aguda hemorrágica, pancreatitis, pseudoquistes de páncreas, Factores V, VIII, hipofibrinogenemia, Factores VII, IX, anafilaxia, insuficiencia renal aguda, faringitis, dificultades respiratorias.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento es sintomático y de apoyo, anafilaxia: leve con antihistamínicos; anafilaxia grave atención de las vías respiratorias con epinefrina, supervisión de ECG, líquidos IV, temperatura del cuerpo por encima de lo normal: medidas de enfriamiento por evaporación de agua, control de la agitación con benzodiazepinas, mielosupresión administrar factor estimulante de colonias para neutropenia grave Filgrastim 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ IV por más de 15 - 30 min, Sargramostim 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ infusión IV durante 4 h, hiperamonemia severa

puede desarrollar después de grandes dosis, disminuir ingesta de nitrógeno mediante dieta baja en proteínas con hidratos de carbono y lípidos adecuados para minimizar catabolismo proteico endógeno. Seguimiento en los pacientes: signos vitales (temperatura del cuerpo), equilibrio de líquidos y electrolitos, glucosa en sangre, recuento globular diferencial y plaquetas, concentración sérica de amoniaco, lipasa, enzimas hepáticas y función renal.

Interacciones

Medicamentos

Metotrexato: si se da antes asparaginasa, la actividad de metotrexato podrá reducirse.

Vincristina: posiblemente se incrementará neurotoxicidad por el uso IV de asparaginasa.

Probenecid o sulfinpirazona: asparaginasa puede elevar la concentración de ácido úrico en sangre.

Agentes antigotosos: puede ser necesario el ajuste de la dosis de los agentes para el control de hiperuricemia y gota.

Vacunas, de virus vivos: mecanismos de defensa pueden ser suprimidos por asparaginasa, puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, puede aumentar efectos adversos colaterales de la vacuna contra el virus y/o puede disminuir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener en refrigeración entre 2 a 8°C.

Información básica para el paciente

Asesorar a los pacientes, evitar las vacunas durante el tratamiento debido a la inmunosupresión inducida por el medicamento, evitar actividades que requieran alerta mental o coordinación, informar sobre signos o síntomas de hepatotoxicidad, pancreatitis, o mielosupresión, aumentar la ingesta de líquidos y evitar la deshidratación, puede causar estomatitis asociada con considerable malestar.

Advertencias complementarias

Monitorear respuesta de quimioterapia, sangre periférica, función de médula ósea, amila-

sa sérica, niveles de glucosa en sangre, niveles séricos de ácido úrico y función hepática.

BLEOMICINA (COMO R: D SULFATO)

Inyectable 15 mg (15 U)

Indicaciones

(1) Indicado por la FDA: cáncer de cabeza y cuello (carcinoma de células escamosas). (2) Enfermedad de Hodgkin. (3) Tumor maligno de nasofaringe (carcinoma de células escamosas). (4) Derrame pleural neoplásico. (5) Linfoma no-Hodgkin. (6) Carcinoma escamoso de cerviz. (7) Carcinoma escamoso de pene. (8) Carcinoma escamoso de vulva, cáncer testicular.

No indicado por la FDA: Sarcoma de Kaposi relacionada con el SIDA, carcinoma de esófago, tumor de células germinales del ovario, neoplasia trofoblástica gestacional, derrame peritoneal maligno, melanoma maligno, derrame pericárdico maligno, tumor maligno de la glándula tiroidea, micosis fungoide, fase avanzada, en combinación con otros agentes, osteosarcoma de hueso, verruga vulgar.

Dosis

Adultos: Cáncer de cabeza y cuello (carcinoma escamoso): 10 - 20 UI/m² (0,25 - 0,5 UI/kg) IV/IM/SC, 1 - 2 v/sem.

Enfermedad de Hodgkin: tratamiento, 10 - 20 UI/m² (0,25 - 0,5 UI/kg) IV/IM/SC, 1 - 2 v/sem, mantenimiento, a raíz de una respuesta del 50%, 1 UI, 1 v/d ó 5 UI 1 v/sem IV/IM,

Tumor maligno de nasofaringe (carcinoma escamoso): 10 - 20 UI/m² (0,25 - 0,5 UI/kg) IV/IM/SC, 1 - 2 v/sem,

Derrame pleural neoplásico: 60 UI IP en una sola dosis en bolo disueltos en 50 - 100 mL NS, Linfoma no Hodgkin: 10 - 20 UI/m² (0,25 - 0,5 UI/kg) IV/IM/SC, 1 - 2 v/sem,

Carcinoma escamoso de cuello uterino: 10 - 20 UI/m² (0,25 - 0,5 UI/kg) IV/IM/SC, 1 - 2 v/sem,

Carcinoma escamoso de pene: 10 - 20 UI/m² (0,25 - 0,5 UI/kg) IV/IM/SC, 1 - 2 v/sem,
 Carcinoma escamoso de vulva: 10 - 20 UI/m² (0,25 - 0,5 UI/kg) IV/IM/SC, 1 - 2 v/sem,
 Cáncer testicular: 10 - 20 UI/m² (0,25 - 0,5 UI/kg) IV/IM/SC, 1 - 2 v/sem.

Niños: La seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes pediátricos, las mismas dosis de adultos se han utilizado en caso por caso.

Farmacocinética

La absorción es rápida, aproximadamente el 45% de la dosis se absorbe en la circulación sistémica después de administración intraperitoneal o intrapleuraleal. Biodisponibilidad 100% y 70% después de dosis IM y SC, respectivamente, 45% después de uso intrapleuraleal o intraperitoneal. UPP muy baja (1%). Metabolismo por degradación enzimática principalmente en plasma, hígado y otros órganos, en mucha menor medida en piel y pulmones. Eliminación puede ser más prolongada después de infusión IV continua, las concentraciones en el LCR son bajas, atraviesa la placenta, excreción renal moderada 60 - 70%, insuficiencia renal grave menos del 20% de la dosis, eliminación t_{1/2} aclaramiento de creatinina superior a 35 mL/min, diálisis probablemente no dializable.

Precauciones

(1) Embarazo: durante el primer trimestre se recomienda evitar siempre que sea posible, potenciales efectos mutagénicos, teratogénicos y cancerígenos deben ser considerados, riesgos para el feto incluyen reacciones adversas observados en adultos, se recomienda durante la terapia el uso de un anticonceptivo.
(2) Lactancia: la OMS recomienda evitar la lactancia materna, el riesgo infantil no puede descartarse.
(3) Pediatría: estudios sobre la relación de edad a los efectos de la bleomicina no se han realizado en la población pediátrica.
(4) Geriatría: estudios sobre la relación de edad a los efectos de la bleomicina no se han realizado, puede haber un mayor riesgo de toxicidad pulmonar en las personas de edad avanzada (más de 70 años de edad), son más

propensos a tener la función renal deteriorada que podrá exigir la reducción de la dosis. **(5) Insuficiencia hepática.** **(6) Insuficiencia renal:** el aclaramiento de bleomicina puede reducirse, se recomienda extrema precaución en pacientes con insuficiencia renal severa. **(7) Potencial carcinogénico de bleomicina.** **(8) Infección pulmonar pre-existente** o deterioro de la función pulmonar, si muestran infiltrados o se produce disnea debe interrumpirse tratamiento. **(9) Beneficio supere toxicidad.** **(10) Puede causar una leve esomatitis.** **(11) Pacientes que han recibido radioterapia,** en particular para el tórax. **(12) Riesgo de reacción anafilactoide.** **(13) Buceo.** **(14) Administrar en establecimiento médico adecuado** u hospital. **(15) La orina producida por un máximo de 72 horas** después de una dosis de bleomicina debe manipularse usando ropa protectora.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a bleomicina, reacciones idiosincrásicas a bleomicina.

Reacciones adversas

Frecuentes: alopecia (1 - 10%), eritema, erupción cutánea, estrías, vesículas, hiperpigmentación, escalofríos, náuseas, vómitos, esomatitis, confusión, fiebre.

Raras: hipotensión, trastorno vascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad de Raynaud, mielosupresión, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, neumonitis, posiblemente avanza a fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar, por lo general mayor en población de edad avanzada y con > 400 UI de la dosis total (10%), sibilancias, efecto idiosincrásico de drogas (1%).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Episodio hipotensivo: IV NaCl 0,9%, dopamina, norepinefrina, toxicidad pulmonar inducida, altas dosis de corticosteroides, tratamiento de la reacción idiosincrásica es sintomático y puede consistir en la expansión de volumen, agentes presores, antihistamínicos y corti-

costeroides, seguimiento del paciente: signos vitales, estado de líquidos y electrolitos, radiografía de tórax, oximetría y/o gasometría arterial en pacientes con signos o síntomas respiratorios agudos.

Interacciones

Medicamentos

Cisplatino: aumento de la toxicidad pulmonar, en algunos casos mortales.

Factores estimulantes de colonias: mayor incidencia de toxicidad pulmonar ha sido reportada en pacientes que recibieron bleomicina como parte de régimen con doxorubicina, vinblastina, y dacarbazine que se dieron factor estimulante de colonias para aliviar la neutropenia.

Oxígeno: se cree que causa toxicidad pulmonar en parte por la inducción de radicales libres, el uso con altas concentraciones de oxígeno podría ser peligroso.

Anestésicos en general: puede resultar en un rápido deterioro pulmonar, porque bleomicina causa sensibilización de oxígeno a los tejidos de los pulmones, incluso con concentraciones de oxígeno inspirado que se consideran seguros, fibrosis pulmonar pueden desarrollarse posteriormente.

Vacunas, de virus vivos: mecanismos de defensa pueden ser suprimidos por asparaginasa, puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, puede aumentar efectos adversos colaterales de la vacuna contra el virus y/o puede disminuir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2°C a 8°C. Proteger de la luz. Es química y físicamente estable una vez reconstituido y diluido durante 10 días en refrigeración entre 2°C a 8°C. Las soluciones de bleomicina sulfato parecen ser igualmente estables en plástico o vidrio, a pesar de algunos estudios anteriores sugieren pérdida de potencia en plástico.

Información básica para el paciente

Aconsejar al paciente evitar uso de vacunas durante el tratamiento debido a la inmunosu-

presión inducida, instruir a los pacientes que informen sobre signos o síntomas de toxicidad pulmonar, generalmente se presenta como neumonitis y posible progreso a fibrosis pulmonar, grave reacción idiosincrásica (hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos, respiración sibilante), signos o síntomas de infección, no debe beber alcohol ni fumar mientras toma este medicamento, el medicamento puede causar alopecia, reacción cutánea (eritema, erupción cutánea, estrías, vesículas, hiperpigmentación, escalofríos, náuseas, vómitos, estomatitis, confusión, fiebre, hipotensión, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hepatotoxicidad o nefrotoxicidad).

Advertencias complementarias

Monitorear pruebas de respuesta tumoral, recuento globular, rayos X de tórax c/1 - 2 sem durante el tratamiento, pruebas de función pulmonar, renal y hepática, signos y síntomas de reacciones idiosincrásicas.

IMATINIB (COMO
MESILATO)

R: D

Tableta 100 mg

Indicaciones

(1) Leucemia mieloide crónica (LMC). (2) Leucemia linfoblástica aguda. (3) Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP). (4) Síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado o leucemia eosinofílica crónica (LEC). (5) Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables o metastáticos. (6) Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y DFSP recurrente o metastático.

Dosis

Leucemia mieloide crónica

Adultos: Fase crónica: 400 mg/d, definida por: blastos < 15% en sangre y médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20%, plaquetas > 100 x 10⁹/L. Aumentos de la dosis de 400 a 600 mg ó 800 mg/d. Niños > 3 años: 340 mg/m²/d.

Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia + de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de 1ª línea el trasplante de médula ósea. Ads.: fase crónica: 400 mg/d, definida por: blastos < 15% en sangre y médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20%, plaquetas > 100 x 10⁹/L. Aumentos de la dosis de 400 a 600 mg ó 800 mg/d. Niños > 3 años: 340 mg/m²/d. Leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia + tras fallo del tratamiento con interferón-alfa, o fase acelerada o crisis blástica. Ads.: Fase acelerada: 600 mg/d, definida por blastos ≥ 15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥ 30% en sangre o médula ósea, basófilos en sangre periférica ≥ 20%, plaquetas < 100 x 10⁹/L no relacionados con el tratamiento Niños > 3 años: 340 mg/m²/d.

Crisis blástica: 600 mg/d, definida como blastos ≥ 30% en sangre o médula ósea, o enfermedad extramedular diferente a hepatosplenomegalia.

Aumentos de la dosis en fase acelerada o crisis blásticas hasta máximo de 800 mg (400 mg 2 v/d).

Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia + (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia. Ads.: 600 mg/d combinado con quimioterapia en las fases de inducción, consolidación y mantenimiento. Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia + refractaria o en recaída, como monoterapia. Ads.: 600 mg/d es segura, eficaz y puede administrarse hasta la progresión de la enfermedad.

Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas: 400 mg/d. Síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-FCDP-Ralfa: 100 mg/d. Considerar un aumento de dosis de 100 a 400 mg en ausencia de reacciones adversas si se demuestra 1 respuesta insuficiente al tratamiento.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables o metastásicos Kit (CD 117) + Ads.: 400 mg/d.

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y DFSP recurrente o metastásico que no son de elección para la cirugía. Ads.: dosis recomendada 800 mg/d.

IH: dosis mínima recomendada: 400 mg/d, reducir dosis si se desarrolla una toxicidad inaceptable.

Farmacocinética

Rápidamente absorbido al ser administrado VO. Posee una elevada biodisponibilidad, el 98% de una dosis oral alcanza el torrente sanguíneo. Su biotransformación ocurre en el hígado y es mediado por algunas isozimas del sistema citocromo P450, incluyendo CYP3A4 y, en menor cantidad, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, y CYP2C19. El principal metabolito derivado, *N*-demetil piperazina, es también activo. La principal vía de eliminación es a través de la bilis y heces bilis y heces; solo una pequeña fracción de la droga es excretada en la orina. La mayor parte de imatinib es eliminado como metabolitos, solo el 25% es eliminado sin cambios. La vida media de imatinib y su principal metabolito es de 18 y 40 horas, respectivamente.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no debería utilizarse durante el embarazo, excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza, debe informarse del riesgo potencial para el feto. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y se desconoce el riesgo para el feto. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna. En animales, imatinib y sus metabolitos se excretaron de forma extensa en la leche. Por lo tanto, las mujeres que están utilizándolo no deben amamantar a sus hijos. (3) **Insuficiencia hepática:** deberán recibir la dosis mínima recomendada, 400 mg/d. Pacientes con GIST pueden presentar metástasis hepáticas dando lugar a IH. (4) **Insuficiencia renal:** precaución en IR severa o en diálisis. En IR leve o moderada deberán recibir la do-

sis mínima recomendada de 400 mg/d como dosis inicial.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Aumento y pérdida de peso; neutropenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia febril; cefalea, mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia; edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa; náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de la boca, gastritis; edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción, prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad; espasmos y calambres musculares, dolor músculo-esquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo, hinchazón de las articulaciones; anorexia; sofocos, hemorragia; retención de líquidos y edema, fatiga, debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez; aumento de enzimas hepáticos; insomnio.

Interacciones

Medicamentos

Inhibidores o inductores de la actividad de CYP3A4, p. ej: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocida como hierba de San Juan.

Sustratos de la CYP3A4 que tienen una ventana terapéutica estrecha (ciclosporina, pimozida, otros): advertir a los pacientes que eviten o restrinjan el uso de medicamentos, sin receta o prescritos, que contienen paracetamol.

Warfarina: dado que la warfarina se metaboliza mediante la CYP2C9, los pacientes que requieren anticoagulación deben recibir heparina de bajo peso molecular o estándar.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener este producto en su envase original, perfectamente cerrado y fuera del alcance de los niños. Guardar a temperatura ambiente, en lugar alejado del exceso de calor y humedad (nunca en el cuarto de baño).

Información básica para el paciente

Ingerir con alimentos y agua; en niños puede diluirse con agua o zumo de manzana. Reducir o interrumpir la dosis según toxicidad hematológica y no hematológica.

Advertencia complementaria

IH e IR severa o en diálisis; enfermedad cardíaca o riesgo de insuficiencia cardíaca; disfunción cardíaca; pacientes con GIST pueden presentar metástasis hepáticas dando lugar a IH. Monitorización hematológica y hepática. Puede producir retención severa de líquidos (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis), vigilar pacientes ancianos y con historia previa de enfermedad cardíaca. Tomar medidas contraceptivas. Precaución en niños con LMC < 2 años, niños con LLA Ph+ experiencia limitada, niños o adolescentes con GIST y SHE/LEC no hay experiencia, niños con SMD/SMP y DFSP experiencia muy limitada. Control de niveles de TSH en pacientes tiroidectomizados con tratamiento de levotiroxina.

CAPECITABINA

R: C

Tableta 500 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento adyuvante tras cirugía en cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes). Cáncer colorrectal metastático. (2) Tratamiento de 1ª línea de cáncer gástrico avanzado en combinación con platino. (3) Cáncer de mama localmente avanzado o metastático: en combinación con docetaxel, tras fallo de quimioterapia que incluya una antraciclina; en monoterapia, tras fallo a taxanos y a quimioterapia que incluya una antraciclina o que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

Dosis

Oral.

Adultos: Dosis inicial recomendada:

Monoterapia: Cáncer de colon, colorrectal y de mama: 1 250 mg/m² c/12 h, 14 días, seguido de 1 sem de descanso. Tratamiento en combinación: Cáncer gástrico y colorrectal, en combinación con cisplatino: 800 - 1 000 mg/m² 2 v/d, 14 días, seguido 1 sem de descanso; ó 625 mg/m² 2 v/d de forma continuada. Cáncer de mama, en combinación con docetaxel: 1 250 mg/m² 2 v/d, 14 días, seguido de 1 sem de descanso, combinada con docetaxel 75 mg/m² en perfusión. IV, administrada durante 1 h, c/3 sem. Premedicación: dexametasona oral.

Ingerir con agua dentro de los 30 min siguientes a una comida. Ajustar dosis según toxicidad hematológica y no hematológica. Interrumpir si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable.

IR moderada (Clcr 30 - 50 mL/min): dosis reducida a un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m² (no se requiere para 1 000 mg/m²).

Edad avanzada (≥ 60 años): en combinación con docetaxel: reducción de dosis al 75% (950 mg/m² 2 v/d). En combinación con irinotecán: reducción a 800 mg/m² 2 v/d.

Farmacocinética

Se absorbe en el intestino de forma rápida y casi completa, sin metabolizarse. Después de la toma oral, el tiempo que tarda en alcanzar concentraciones plasmáticas máximas los metabolitos de capecitabina, 5'-DFUR, 5'-DFUR y 5-FU, es aproximadamente de 2 horas, lo que indica que la capecitabina se metaboliza con gran rapidez hacia 5-FU, aunque las concentraciones plasmáticas alcanzadas de 5-FU sean bajas. Las concentraciones descienden exponencialmente con semividas ($t_{1/2}$) de 0,6 - 0,8 horas y como consecuencia de esta breve $t_{1/2}$ no hay indicios de que se acumulen en el plasma tras la administración de dosis múltiples c/12 h. A las dosis máximas toleradas, la media de las concentraciones

plasmáticas de 5-FU son equiparables a las que se obtienen con infusiones continuas de 5-FU a dosis bajas de 300 mg/m². Capecitabina se une relativamente poco a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina; dicha unión no depende de la concentración, lo que hace que las posibilidades de desplazamiento de moléculas unidas a las proteínas por el efecto de capecitabina sean mínimas, por lo que favorece la penetración en los tejidos. El 96% de la dosis administrada se recoge en orina siendo la excreción fecal mínima. El principal metabolito excretado por vía urinaria es la FBAL. En humanos, la concentración de 5-FU que genera capecitabina en tejido tumoral es, en promedio, 3 veces superior a la que se detecta en tejidos sanos y aproximadamente 20 veces superior a las del plasma. Sin embargo, cuando se administra 5-FU en bolus o infusión continua, su distribución no muestra estas diferencias, lo que refleja la ausencia de selectividad por el tumor. No se han advertido diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos y los metabolitos fundamentales 5'-DFUR, 5-FU y FBAL en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada causada por metástasis hepáticas en comparación con los pacientes con función hepática normal, por lo que no es necesario ajustar previamente la dosis en esta población de enfermos. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La edad, ajustado el aclaramiento de creatinina, no tiene un efecto adicional significativo sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han llevado a cabo estudios clínicos controlados sobre los efectos de la capecitabina en el embarazo en gestantes. Contraindicado, no existen estudios adecuados, puede causar daño fetal. (2) **Lactancia:** se desconoce si se elimina en la leche materna. En ratones, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Se debe interrumpir la

lactancia mientras se reciba tratamiento. (3) **Insuficiencia hepática:** contraindicado en IH grave. En IH leve-moderada se debe monitorizar. No se dispone de información en IH por cirrosis o hepatitis. (4) **Insuficiencia renal:** precaución en IR moderada dosis reducida a un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m² (no se requiere para 1000 mg/m²).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a capecitabina o fluorouracilo; antecedentes de reacciones graves e inesperadas con fluoropirimidinas; pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa; embarazo y lactancia; leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves; IH o IR grave; tratamiento con sorivudina o brivudina. En base a un estudio de farmacocinética en pacientes neoplásicos con insuficiencia renal leve a grave en el momento inicial, capecitabina está contraindicado en insuficiencia renal basal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) y en los enfermos con insuficiencia renal basal de carácter moderado (aclaramiento de creatinina 30 - 50 mL/min) se recomienda reducir la dosis inicial de capecitabina al 75% de la dosis inicial habitual.

Reacciones adversas

Infección por herpes, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio inferior; neutropenia, anemia; anorexia, deshidratación, disminución del apetito y peso; insomnio, depresión; cefalea, letargia, vértigo, parestesia, disgeusia; aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular; tromboflebitis; disnea, epistaxis, tos, rinorrea; diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor en el abdomen, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca; síndrome eritrodisestesia palmoplantar, rash, alopecia, eritema, sequedad de la piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, rash macular, descamación cutánea, dermatitis, alteración de la pigmentación, alteración ungueal; dolor en las extremidades y espalda, artralgia; fatiga, astenia, pirexia, letargia, edema periférico,

malestar, dolor torácico no cardíaco; hiperbilirrubinemia, alteraciones de las pruebas de función hepática.

Interacciones

Medicamentos

Antiácido: concentración plasmática aumentada.

Ácido fólico, interferón alfa-2: dosis máxima tolerada disminuida.

Fenitoína: se ve incrementada su concentración.

Con derivados de cumarina (warfarina o fenprocumona): alteración de coagulación y sangrado.

Alopurinol: evitar uso concomitante.

Alimentos

Índice de absorción disminuida

Advertencia complementaria

Ancianos, IH leve-moderada, IR moderada, antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias, angina de pecho, hipo o hipercalcemia pre-existentes, enfermedad del SNC o periférico (metástasis cerebrales o neuropatía), diabetes mellitus o alteración de electrolitos. Riesgo de efectos tóxicos que limitan la dosis: deshidratación (prevenir o corregir desde el inicio), diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y síndrome mano - pie (reacción cutánea mano - pie, eritrodisestesia palmo - plantar). Monitorización hematológica, gástrica, hepática y renal. No hay experiencia en < 18 años.

CARBOPLATINO

R: D

Inyectable 150, 450 mg

Indicaciones

(1) Indicado por la FDA, cáncer de ovario avanzado como tratamiento inicial en combinación con otros agentes de quimioterapia aprobado, cáncer de ovario avanzado como tratamiento paliativo de enfermedad recurrente, incluidos pacientes tratados previamente con cisplatino. (2) No indicado por la FDA,

cáncer de mama, cáncer de origen desconocido, carcinoma de cerviz, carcinoma de esófago, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma maligno, neoplasia maligna de endometrio de cuerpo del útero, tumor maligno de vejiga, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor intracraneal primario, retinoblastoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular.

Dosis

Adultos: Cáncer de ovario avanzado (tratamiento inicial en combinación con otros agentes de quimioterapia): 300 mg/m² el día 1 c/4 sem durante 6 ciclos, en combinación con ciclofosfamida 600 mg/m² IV en el día 1 c/4 sem durante 6 ciclos.

Cáncer de ovario avanzado (tratamiento paliativo de enfermedad recurrente, incluido pacientes tratados con cisplatino): 360 mg/m² IV en el día 1 c/4 sem.

Niños: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no se ha establecido

Farmacocinética

UPP muy baja, sin embargo, el platino de carboplatino es irreversible vinculado a las proteínas plasmáticas. Se elimina lentamente con un t_{1/2} de eliminación de 5 d, renal 71% dentro de 24 horas aclaramiento de creatinina 60 mL/min y más, t_{1/2} en fase alfa 1,1 a 2 h y en fase beta de 2,6 a 5,9 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** primer trimestre, evitar siempre que sea posible, potencialmente mutagénico, teratogénico y cancerígeno, reacciones adversas observados en adultos, se recomienda el uso de anticonceptivo durante el tratamiento con medicamentos citotóxicos.

(2) **Lactancia:** no puede descartarse riesgo infantil, no se recomienda lactancia materna por riesgos para el lactante (efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad), no se sabe si se distribuye en la leche materna. (3) **Pediatría:** no hay información disponible sobre la relación de edad a efectos de carboplatino.

(4) **Geriatría:** la incidencia de neurotoxicidad

periférica está aumentada, mielotoxicidad puede ser más grave en pacientes mayores de 65 años de edad, pacientes de edad avanzada son más propensos a tener deteriorada la función renal que podrá exigir reducir la dosis, monitoreo de sangre en pacientes que recibieron carboplatino. (5) **Insuficiencia hepática.** (6) **Insuficiencia renal:** reducir dosis. (7) **Extravasación.** (8) **Antes de terapia con aminoglicósidos carboplatino puede potenciar toxicidad renal inducida por aminoglicósido.** (9) **Utilizar procedimientos apropiados** para la manipulación y eliminación de la quimioterapia. (10) **Puede causar mucositis o estomatitis** asociada con considerable malestar.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cisplatino o platino, manitol, mielosupresión grave, hemorragia significativa.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas y vómitos.

Poco frecuentes: desequilibrio electrolítico, mielosupresión, reacción de hipersensibilidad inmunitaria (2 - 9,2%), neuropatía periférica.

Raras: alteraciones visuales.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Descontaminación, seguimiento del paciente: monitoreo de recuento celular en sangre con diferencial, electrolitos, enzimas hepáticas y pruebas de función renal, mielosupresión: factores estimulantes de colonias pueden ser útiles para el tratamiento de la neutropenia, filgrastim 5 µg/kg/d o Sargramostim 250 µg/m²/d IV durante 4 h, anemia: puede utilizarse eritropoietina humana recombinante para la anemia, reacción alérgica aguda: dar epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos.

Interacciones

Medicamentos

Depresores de médula ósea: el uso concomitante puede aumentar efectos de estos

medicamentos y la terapia de radiación, se recomienda reducción de la dosis.

Vacunas de virus vivos: el mecanismo de defensa normal puede ser suprimido por terapia con busulfán, el uso concomitante con vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, puede aumentar efectos adversos colaterales de la vacuna contra el virus y/o puede disminuir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna.

Almacenamiento y estabilidad

Carboplatino D 5% es estable durante 7 días a 25°C, en bolsas de PVC, protegido de la luz, cerca de 5% de concentración inicial de carboplatino se perdió en más de 24 horas cuando se diluyó en soluciones de ClNa 0,9% almacenados a 25°C. Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Asesorar a los pacientes evitar vacunas durante el tratamiento debido a la inmunosupresión inducida por el medicamento, informar sobre signos o síntomas de mielosupresión, neuropatía periférica, especialmente en pacientes mayores de 65 años de edad y aquellos tratados con cisplatino, toxicidad renal, especialmente en pacientes con historial previo de terapia de aminoglucósidos, este medicamento puede causar náuseas o vómitos.

Advertencias complementarias

No usar con equipos de perfusión o agujas que contengan aluminio, reacciona con cisplatino para formar precipitado y reduce la potencia, monitorear pruebas de respuesta tumoral, sangre periférica, función renal y hepática, signos y síntomas de mielosupresión.

CARMUSTINA

R: D

Inyectable 100 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento de tumor cerebral primario. (2) Cáncer de colon. (3) Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. (4) Mieloma múltiple. (5) Melanoma.

Dosis

Adultos: usual IV 150 - 200 mg/m² sc dosis única c/6 - 8 sem ó IV 75 - 100 mg/m² sc por 2 d seguidos c/6 - 8 sem ó IV 40 mg/m² sc por 5 d seguidos c/6 sem.

Niños: ver dosis usual para adultos.

Farmacocinética

Absorción inestable en solución acuosa y en líquidos corporales. Después de su administración IV continua, la droga no se hace detectable luego de 15 minutos de su administración. Distribución, los metabolitos de alquilación atraviesan BHE, LCR donde alcanzan concentraciones equivalentes de 15 a 70% de las cifras plasmáticas en sangre. Metabolismo hepático a metabolitos activos responsables de su actividad así como de su toxicidad hematológica retardada. Excreción renal 60 - 70%, vía fecal 1% y por vía respiratoria 10%, como dióxido de carbono. Su t_{1/2} es bifásico, inicial de 1 a 4 minutos y secundario de 20 minutos aproximadamente (los metabolitos activos pueden persistir durante días con un t_{1/2} de 67 horas).

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios en humanos; aunque la información es limitada, se debe considerar el potencial efecto mutagénico, teratogénico y carcinogénico. (2) **Lactancia:** hay limitada información, sin embargo, no se recomienda lactancia mientras se administre el medicamento. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios apropiados en población pediátrica. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios en población geriátrica, sin embargo, la función renal es más susceptible. (5) **Insuficiencia hepática:** reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. (6) **Dental:** puede incrementar la incidencia de infección microbiana, hemorragia gingival.

Contraindicaciones

Primer trimestre del embarazo, lactancia. Váricela existente o reciente, herpes Zoster.

Reacciones adversas

Frecuentes: flebitis en el sitio de la inyección, hipotensión, mareos, ataxia, hiperpigmentación de la piel, náusea, vómito, mielosupresión, hemorragia retinal,

Poco frecuentes: estomatitis, diarrea, ano-
rexia, anemia, rubor en la cara, alopecia, leucopenia.

Raras: dermatitis, toxicidad hepática reversible, tos, neumonitis, fibrosis pulmonar, fiebre, escalofríos, trombocitopenia, insuficiencia renal, rash cutáneo, prurito,

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte. Durante la administración IV suele suceder extravasación del fármaco el cual es muy irritante. Se ha mencionado el uso de bicarbonato de sodio como un antídoto específico en la extravasación continua de la carmustina.

Interacciones

Medicamentos

Medicamentos que producen discrasia sanguínea, depresores de la médula ósea, radioterapia: el uso simultáneo puede potenciar los efectos depresores de la médula ósea.

Vacunas con virus vivos: pueden potenciar la replicación viral, aumentar los efectos secundarios/adversos de la vacuna y/o disminuirla.

Medicamentos hepatotóxicos y medicamentos nefrotóxicos; pueden potenciar la hepatotoxicidad o nefrotoxicidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Interfiere con los valores fisiológicos de nitrógeno ureico en sangre, fosfatasa alcalina sérica, aspartato aminotransferasa y bilirrubina sérica.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 2 y 8°C. La exposición del polvo a temperaturas de 27°C o superiores provocara que el medicamento se descomponga y se licúe, apareciendo como una capa aceitosa en la parte inferior del vial, si esto ocurre desechar. Las soluciones reconstituidas son

estables por 8 horas a temperatura ambiente (25°C) o durante 48 horas conservadas a 4°C, cuando se protegen de la luz.

Información básica para el paciente

Este medicamento solo debe ser usado bajo supervisión por médicos especializados en el tratamiento de cáncer.

Advertencia complementaria

Sólo para administración IV. Reconstituir sólo con el solvente otorgado por el fabricante. Debido a que el producto no tiene conservantes, no debe emplearse como vial multidosis. Evitar el contacto de la solución reconstituida con la piel y ojos, producirá dolor y tinción de color castaño de la piel.

CICLOFOSFAMIDA

R: D

Inyectable 1 g, 200 mg

Tableta 50 mg

Indicaciones

(1) Indicada por la FDA leucemia linfoide aguda. (2) Leucemia mieloide aguda. (3) Cáncer de mama. (4) Linfoma de Burkitt. (5) Leucemia linfoide crónica. (6) Leucemia mieloide crónica. (7) Enfermedad de Hodgkin estadios III y IV. (8) Histiocitosis maligna (clínica). (9) Linfoma maligno (mezcla de células pequeñas y grandes). (10) Linfoma maligno linfocítico pequeño, nodular o difusa, linfoma de células de manto estadios III y IV, cambio mínimo en enfermedad en pacientes que no responden o no pueden tolerar la terapia adrenocorticoesteroidea. (11) Mieloma múltiple. (12) Micosis fungoide avanzado. (13) Neuroblastoma diseminado. (14) Linfoma no Hodgkin. (15) Carcinoma de ovario. (16) Retinoblastoma.

No indicada por la FDA trasplante de médula ósea, carcinoma de vejiga, carcinoma de próstata, cáncer de cuello uterino, sarcoma de Ewing de hueso, tumor de células germinales, tumor de células germinales del ovario, neoplasia trofoblástica gestacional, síndrome

de histiocitosis X, nefritis lúpica, neoplasia maligna de corteza suprarrenal, neoplasia maligna de endometrio del cuerpo del útero, tumor maligno del timo, nefroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, osteosarcoma, tumor intracraneal primario, Rabdomyosarcoma, vasculitis reumatoide, carcinoma de células pequeñas de pulmón, sarcoma de tejidos blandos, lupus eritematoso sistémico, cáncer testicular, macroglobulinemia de Waldenström, granulomatosis de Wegener.

Dosis

Adultos: Leucemia mieloide aguda (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, leucemia mieloide aguda (agente único) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Cáncer de mama (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d, 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, cáncer de mama: (agente único) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Linfoma de Burkitt: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, linfoma de Burkitt: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Leucemia linfóide crónica: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, leucemia linfóide crónica: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Sarcoma de Ewing de los huesos: dosis óptima e intervalo no se define.

Enfermedad de Hodgkin, estadios III y IV: (solo agente) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, enfermedad de Hodgkin, estadios III y IV: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Histiocitosis maligna (clínica): (solo agente) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d

ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, histiocitosis maligna (clínica): (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Linfoma maligno (mezcla de células grandes y pequeñas): (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg IV 2 v/sem IV, Linfoma maligno (mezcla de células grandes y pequeñas): (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Linfoma maligno (linfocítica pequeñas, nodular o difuso): (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 días ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg IV 2 v/sem IV, Linfoma maligno (linfocítica pequeñas, nodular o difuso): (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Linfoma de células de Manto, estadios III y IV: (solo agente) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, linfoma de células de Manto, estadios III y IV: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Mieloma múltiple: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, mieloma múltiple: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Micosis fungoide avanzado: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, micosis fungoide avanzado: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Neuroblastoma diseminado: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, neuroblastoma diseminado: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Linfoma no Hodgkin: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, Linfoma no Hodgkin: (solo agente) ciclofosfa-

mida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: dosis óptima e intervalo no se define.

Carcinoma de ovario:(agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, carcinoma de ovario:(solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Retinoblastoma:(agente único) 40 a 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, Retinoblastoma:(solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Niños: Leucemia linfocítica aguda:(agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, leucemia linfocítica aguda:(solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis, mínimo cambio de enfermedad en pacientes que no responden o no pueden tolerar la terapia adrenocorticoesteroidea: 2,5 - 3 mg/kg VO c/d durante 60 - 90 d.

Leucemia mieloide aguda (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, leucemia mieloide aguda (agente único) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Cáncer de mama (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, cáncer de mama: (agente único) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis. Linfoma de Burkitt: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, linfoma de Burkitt: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis. Leucemia linfocítica crónica: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, leucemia linfocítica crónica: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Leucemia mieloide crónica: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, leucemia mieloide crónica: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Sarcoma de Ewing de los huesos: la dosis óptima e intervalo no se define.

Enfermedad de Hodgkin, estadios III y IV:(solo agente) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV. Enfermedad de Hodgkin, estadios III y IV:(solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Histiocitosis maligna (clínica): (solo agente) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7-10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, histiocitosis maligna (clínica): (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Linfoma maligno (mezcla de células grandes y pequeñas): (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg IV 2 v/sem IV, Linfoma maligno (mezcla de células grandes y pequeñas): (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Linfoma maligno (linfocítica pequeñas, nodular/difuso):(agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg IV 2 v/sem IV. Linfoma maligno (linfocítica pequeñas, nodular/difuso):(solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Linfoma de células de Manto, estadios III y IV: (solo agente) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 5 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, Linfoma de células de Manto, estadios III y IV: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Mieloma múltiple: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV. Mieloma múltiple: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento

inicial y dosis. Micosis fungoide avanzado: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV, Micosis fungoide avanzado: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis. Neuroblastoma diseminado: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV. Neuroblastoma diseminado: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Linfoma no Hodgkin: (agente único) 40 - 50 mg/kg IV en dosis divididas en 2 - 5 d ó 10 - 15 mg/kg IV c/7 - 10 d ó 3 - 5 mg/kg 2 v/sem IV. Linfoma no Hodgkin: (solo agente) ciclofosfamida VO 1 - 5 mg/kg/d para mantenimiento inicial y dosis.

Farmacocinética

Después de dosis orales, es bien absorbida por el TGI, biodisponibilidad superior al 75%, ampliamente distribuido en los tejidos, atraviesa la BHE. UPP muy baja (algunos metabolitos activos - superior al 60%). Se somete a la activación de la oxidasa de los sistemas de función mixta en el hígado, t_{1/2} de eliminación de 3 a 12 h, tiempo de concentración máxima: en plasma, metabolitos: 2 - 3 h tras la administración IV, eliminación: renal de 5 - 25% sin cambios, se excreta principalmente en la orina, como metabolitos y fármaco inalterado, atraviesa la placenta, se encuentra en la leche materna, diálisis: es dializable.

Precauciones

(1) **Embarazo:** debe evitarse cuando sea posible, riesgo de embarazo según FDA categoría D, atraviesa la placenta, su uso en el ser humano ha provocado malformaciones: falta de los dedos y/o de los pies, anomalías cardíacas, hernias, el riesgo parece ser menor en el segundo y tercer trimestres, bajo peso al nacer, otros riesgos para el feto reacciones adversas observados en adultos, se recomienda durante la terapia con medicamentos citotóxicos el uso de anticonceptivos. (2) **Lactancia:** medicamentos citotóxicos pueden interferir

con el metabolismo celular de la lactancia infantil, la OMS recomienda evitar lactancia materna, se ha demostrado riesgo infantil, ha sido detectado en la leche materna, hay informes de neutropenia, leucopenia y trombocitopenia en niños que han sido alimentados con seno materno de mujeres que recibieron ciclofosfamida. (3) **Pediatría:** estudios apropiados realizados hasta la fecha no han demostrado problemas específicos que limitan la utilidad de ciclofosfamida en niños. (4) **Geriatría:** aunque los estudios sobre la relación de edad a los efectos de la ciclofosfamida no se han realizado en la población geriátrica, los problemas específicos de geriatría no se espera que limiten la utilidad de este medicamento en ancianos, los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener deterioro de la función renal que pueden requerir precaución en pacientes que reciben ciclofosfamida. (5) **Insuficiencia hepática.** (6) **Insuficiencia renal.** (7) **Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad.** (8) **Toxicidad cardíaca.** (9) **Cistitis hemorrágica.** (10) **Infecciones** (11) **Interferencia con la cicatrización de heridas.** (12) **Leucopenia.** (13) **Quimioterapia** o radioterapia anterior. (14) **Pacientes con infiltración tumoral de células de médula ósea.** (15) **Pacientes con leucopenia o trombocitopenia.** (16) **Posibilidad de aumento de la toxicidad en pacientes adrenalectomizados.** (17) **Pueden causar raramente estomatitis asociada con considerable malestar.** (18) **Raros casos de reacciones anafilácticas** (ser conscientes de la posibilidad de sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes). (19) **Utilizar los procedimientos apropiados para la manipulación y la eliminación de la quimioterapia.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la ciclofosfamida, función muy deprimida de la médula ósea.

Reacciones adversas

Frecuentes: alopecia, náuseas y vómitos, leucopenia, amenorrea.

Poco frecuentes: cardiomiopatía, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (rara), cistitis hemorrágica, azoospermia, oligozoospermia, neumonía intersticial, enfermedad infecciosa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Descontaminación: con carbón activado, soporte: tratamiento sintomático y de apoyo, no hay antídoto conocido, convulsiones: benzodiazepinas IV, barbitúricos, mielosupresión: administrar factor estimulante de colonias para disminuir granulocitopenia, Filgrastim 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ IV, Sargramostim 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ IV durante 4 horas, monitoreo de recuento de células sanguíneas, hiperuricemia: puede ser minimizado por la alcalinización urinaria, una adecuada hidratación y/o administración de alopurinol, antibióticos: inmunosupresores colocan al paciente en riesgo de infección debe ser tratada agresivamente con antibióticos, enzimas hepáticas y función renal, estado de líquidos y electrolitos, ECG, supervisar producción de orina y gravedad específica para detectar posibles SIADH. Examen macroscópico de la orina, aumento de eliminación: hemoperfusión y hemodiálisis puede ser útil después de la sobredosis.

Interacciones

Medicamentos

Probenecida o sulfipirazona: ciclofosfamida puede aumentar la concentración de ácido úrico en la sangre; ajustar dosis de agentes antigotosos para el control de hiperuricemia y gota; pueden aumentar el riesgo de nefropatía de ácido úrico.

Depresores de médula ósea, radioterapia: se puede producir depresión aditiva de la médula ósea; la reducción de la dosis puede ser necesaria cuando se utilizan simultáneamente o consecutivamente.

Cocaína: inhibición de la actividad de la colinesterasa por ciclofosfamida reduce o frena el metabolismo de la cocaína, con el consiguiente incremento y/o prolongación de

sus efectos y aumenta el riesgo de toxicidad.

Citarabina: el uso concomitante de altas dosis de citarabina con ciclofosfamida para el trasplante de médula ósea resulta en un aumento de cardiomiopatía, con la consiguiente muerte. Inmunosupresores con el uso concomitante puede aumentar el riesgo de infección y desarrollo de neoplasias.

Vacunas de virus vivos: el mecanismo de defensa normal puede ser suprimido por terapia con busulfán, el uso concomitante con vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, puede aumentar efectos adversos colaterales de la vacuna contra el virus y/o puede disminuir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna.

Alopurinol: aumento de la incidencia de depresión de médula ósea.

Antifúngicos: los que recibieron itraconazol había mayor exposición a tóxicos de metabolitos de la ciclofosfamida.

Barbitúricos: desarrollan concentraciones plasmáticas máximas de metabolitos activos de ciclofosfamida.

Corticosteroides dosis única de prednisona: se ha encontrado que inhibe la activación de la ciclofosfamida, pero después de largo plazo la tasa de activación se ha incrementado.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar los comprimidos entre 2 y 25°C, en lugar hermético. Conservar la inyección a temperatura menor a 25°C. las soluciones reconstituidas son estables durante 24 h a temperatura ambiente, durante 6 días si son refrigerados.

Información básica para el paciente

Asesorar a los pacientes, evitar usar vacunas durante el tratamiento debido a inmunosupresión inducida por el medicamento, el medicamento puede causar infertilidad tanto en hombres como en mujeres, la planificación de la familia debe ser consultada con un profesional de la salud antes de iniciar terapia, orientar a pacientes utilizar métodos anticonceptivos fiables, durante el tratamiento y hasta 6 me-

ses después del tratamiento, el medicamento puede causar el medicamento puede causar daño fetal si se produce embarazo durante el tratamiento, puede ocasionar alopecia, náuseas, vómitos, amenorrea, cardiomiopatía, o neumonía intersticial, pacientes con adrenalectomía tienen un mayor riesgo de aumento de toxicidad, informar sobre signos o síntomas de infección, retraso en cicatrización de heridas, o síndrome de Stevens-Johnson (síntomas de gripe, la difusión de erupción roja de la piel/membranas mucosas, ampollas, hematuria), puede causar cistitis hemorrágica, mantener hidratación adecuada mientras dure terapia con el medicamento.

Advertencia complementaria

Monitorear pruebas de respuesta tumoral de enfermedades neoplásicas, recuento de células sanguíneas con diferencial, signos de infección, análisis de orina (para detectar glóbulos rojos).

CISPLATINO

R: D

Inyectable 10 mg, 50 mg

Indicaciones

(1) Indicado por la FDA en tumor maligno metastásico de testículo, en combinación con otros agentes de quimioterapia. (2) Tumor metastásico de ovario. (3) Carcinoma avanzado de células transicionales de vejiga, monoterapia.

No indicado por la FDA en cáncer anal, cáncer de mama, cáncer de origen desconocido, carcinoma de próstata, cáncer de cuello uterino, carcinoma endometrial, cáncer gástrico, tumor de células germinales, tumor de células germinales de ovario, neoplasia trofoblástica gestacional, cáncer de cabeza y cuello, hepatoblastoma, enfermedad de Hodgkin, glioma intracraneal, carcinoma hepático, melanoma maligno, mesotelioma maligno, neoplasia maligna de la corteza suprarrenal, tumor maligno de las vías biliares, tumor maligno de

timo, tumor maligno de la glándula tiroidea, tumor maligno de vulva, mieloma múltiple, nefroblastoma, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, osteosarcoma de huesos, cáncer de ovario, retinoblastoma, sarcoma, cáncer de piel, carcinoma de células pequeñas de pulmón, carcinoma de esófago.

Dosis

Adultos: Tumor maligno metastásico de testículo en combinación con otros agentes quimioterápicos: 20 mg/m² IV c/d durante 5 d por ciclo en combinación con otros agentes autorizados.

Tumor metastásico de ovario: agente único, 100 mg/m² IV ciclo c/4 sem, tumor metastásico de ovario: terapia de combinación, 75 a 100 mg/m² IV ciclo c/4 sem, administrados secuencialmente con ciclofosfamida.

Carcinoma avanzado de células transicionales de vejiga, monoterapia: 50 - 70 mg/m² IV por ciclo c/3 - 4 sem.

Niños: La seguridad y eficacia no se ha establecido en pacientes pediátricos.

Farmacocinética

UPP de metabolitos muy alto (más del 90%) durante fase excretora beta, sólo la fracción independiente tiene importante actividad antineoplásica, se concentra en el hígado, riñones e intestino grueso y delgado, No cruza fácilmente la barrera hematoencefálica, la fracción independiente que es eliminada más rápida puede ser secretada activamente por los túbulos renales, es bien absorbido por la vía intraperitoneal, puede ser distribuido en la leche materna. Biotransformación por rápida conversión no enzimática a metabolitos inactivos, t_{1/2} fase alfa 25 - 49 min, fase beta normal: 58 - 73 h, anúrica: hasta 240h, duración de la acción: inhibición de ADN persiste durante varios días después de la administración, eliminación renal 27 - 43% después de 5 días. La excreción es principalmente en la orina, pero incompleta y prolongada, hasta un 50% de la dosis se excreta en la orina en más de 5 días y el platino pueden ser detectado

en los tejidos durante varios meses después, diálisis removible por diálisis, dentro de las 3 horas después de la administración.

Precauciones

(1) **Embarazo:** pueden ser tóxicos para tracto urogenital del feto, evitarse siempre que sea posible, especialmente durante el primer trimestre, la administración de antineoplásicos durante el embarazo debe ser considerado sus potenciales efectos mutagénicos, teratogénicos y cancerígenos, reacciones adversas observados en adultos, el uso de anticonceptivos se recomienda durante la terapia con medicamentos citotóxicos. (2) **Lactancia:** la OMS recomienda evitar lactancia materna, no puede descartarse el riesgo infantil, aunque muy poca información disponible sobre la distribución de agentes antineoplásicos en la leche materna. (3) **Pediatría:** efectos ototóxicos pueden ser más grave en niños. (4) **Geriatría:** los pacientes de edad avanzada presentan mayor riesgo de mielosupresión, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, son más propensos a tener deterioro de la función renal que podrá exigir la reducción de la dosis. (5) **Insuficiencia hepática.** (6) **Insuficiencia renal:** la repetición de cursos no debe administrarse hasta que la creatinina sérica sea inferior a 1,5 mg/100 ml y/o BUN inferior a 25 mg/100 mL. (7) **Extravasación.** (8) Uso de procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de la quimioterapia.

Contraindicaciones

Alergia a cisplatino o productos que contienen platino, mielosupresión, insuficiencia renal preexistente, insuficiencia auditiva preexistente.

Reacciones adversas

Frecuentes: desequilibrio electrolítico, vómitos, mielosupresión, nefrotoxicidad.

Poco frecuentes: náuseas, reacción de hipersensibilidad inmunitaria, encefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, convulsión, ototoxicidad.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Descontaminación: lavar piel con agua y jabón, lavar ojos con agua, regular equilibrio de fluidos/electrolitos y corregir cuando sea necesario, administrar fluidos intravenosos para prevenir nefrotoxicidad, mielosupresión: neutropenia severa: filgrastim 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /d por vía SC o sargramostim 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ infundir en más de 4 h, transfusiones para trombocitopenia grave y sangrado, convulsión: benzodiazepinas IV, barbitúricos, anafilaxia: leve: administrar antihistamínicos, grave tratamiento de las vías respiratorias con epinefrina, supervisión de ECG, líquidos IV, seguimiento del paciente: monitoreo de recuento de células sanguíneas, electrolitos, enzimas hepáticas, función renal, neurológica y audición.

Interacciones

Medicamentos

Depresores de médula ósea, radioterapia: el uso concomitante puede aumentar efectos de estos medicamentos y en terapia de radiación, se recomienda reducción de la dosis.

Medicamentos nefrotóxicos o medicamentos ototóxicos: su uso concurrente y/o administración secuencial debe evitarse, el potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad puede incrementarse, especialmente con deterioro de la función renal).

Vacunas de virus vivos: el mecanismo de defensa normal puede ser suprimido por terapia con busulfán, el uso concomitante con vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, puede aumentar efectos adversos colaterales de la vacuna contra el virus y/o puede disminuir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 25°C. No refrigerar. Su estabilidad es mayor en soluciones de cloruro de sodio.

Información básica para el paciente

Asesorar a los pacientes evitar las vacunas durante el tratamiento debido a la inmuno-

supresión inducida por el medicamento, debe informar signos o síntomas de extravasación de inmediato (puede ser cáustico), signos o síntomas de mielosupresión, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de estos efectos adversos, signos o síntomas de ototoxicidad, los niños pueden ser particularmente susceptibles a este efecto adverso, este medicamento puede causar náuseas, vómitos o neuropatía periférica, mantener una adecuada ingesta de líquidos durante la terapia.

Advertencias complementarias

Monitorear prueba de respuesta tumoral, recuento semanal de sangre periférica durante el tratamiento, ensayos audiométricos, antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis controlar función hepática, examen neurológico, sodio, potasio, calcio y magnesio sérico; función renal, signos y síntomas de mielosupresión y de neuropatía periférica.

CITARABINA

R: D

Inyectable 500 mg

Inyectable 100 mg (CITARABINA sin preservantes)

Indicaciones

(1) Indicada por la FDA en leucemia mieloide aguda en combinación con otros agentes de quimioterapia. (2) Leucemia mieloide crónica. (3) Leucemia meníngea tratamiento y profilaxis.

No indicada por la FDA en enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno, tumor maligno de las meninges, meningitis maligna, linfoma de células de Manto, síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin.

Dosis

Adultos: Leucemia mieloide aguda, en combinación con otros agentes de quimioterapia para la inducción de remisión: 100 mg/m²/d infusión IV continua durante 7 días o 100 mg/m² IV c/12 h durante 7 d.

Leucemia mieloide aguda, en combinación con otros agentes de quimioterapia para la inducción de remisión: terapia de inducción en altas dosis 3 g/m² IV infundido en más de 1 - 3 h c/12 h por 2 - 6 d.

Niños: Leucemia mieloide aguda, en combinación con otros agentes de quimioterapia para inducción de remisión: calcular sobre la misma base que la dosis de adultos.

Farmacocinética

Después de inyección IV desaparece rápidamente del plasma con un t_{1/2} de eliminación inicial de 10 min y t_{1/2} terminal de 1 - 3 h. Se convierte por fosforilación a una forma activa, que es rápidamente deaminada, principalmente en el hígado y los riñones. Mínimas cantidades atraviesan la BHE, atraviesa la placenta. La mayoría de una dosis IV se excreta en la orina dentro de 24 h, como metabolito inactivo, sin cambios alrededor del 10%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han hecho estudios en seres humanos. (2) **Lactancia:** la OMS recomienda evitar lactancia materna, no puede descartarse riesgo infantil, riesgos para el lactante de efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad, no se sabe si se distribuye en la leche materna. (3) **Pediatría:** los estudios sobre la relación de edad a los efectos de citarabina no se han realizado en la población pediátrica, no se esperan problemas específicos que limitan la utilidad de este medicamento en niños. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios sobre la relación de edad a los efectos de citarabina, no se esperan problemas específicos que limitan la utilidad de este medicamento en ancianos, los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener deterioro de la función renal que podrá exigir reducción de la dosis en los pacientes. (5) **Insuficiencia hepática:** la dosis deberá reducirse. (6) **Insuficiencia renal:** la dosis deberá reducirse. (7) **Supresión de la médula ósea** preexistente inducida por medicamentos. (8) **Cardiomiopatía,** dosis alta de terapia en combinación con ciclofosfamida

en pacientes con trasplante de médula ósea. **(9) Mujeres en edad fértil. (10) En niños** (si utiliza alcohol bencílico como diluyente). **(11) Uso de procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de quimioterapia. (12) Efectos depresores de citarabina** pueden resultar en un aumento de la incidencia de infección microbiana. **(13) Estomatitis** comúnmente asociados con un considerable malestar.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a citarabina.

Reacciones adversas

Frecuentes: tromboflebitis, erupción cutánea, hiperuricemia, inflamación anal, diarrea, pérdida de apetito, náuseas, estomatitis, úlcera anal, úlcera de boca, vómitos, disminución de reticulocitos, anemia megaloblástica, disminución de función hepática, fiebre.

Poco frecuentes: anemia, sangrado, leucopenia, trombocitopenia, anafilaxia, neuropatía, enfermedad renal, enfermedades infecciosas, sepsis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Soporte: tratamiento sintomático y de apoyo, no se conoce ningún antídoto para la sobredosis de citarabina. Mielosupresión administrar factor estimulante de colonias Filgrastim 5 µg/kg/d IV en más de 15 - 30 min, Sargramostim, 250 µg/m²/d IV durante 4 h, monitoreo de recuento de células sanguíneas con diferencial. Convulsiones: benzodiazepinas IV, barbitúricos, hiperuricemia: puede ser minimizado con una adecuada hidratación y/o administración de alopurinol, lesión pulmonar aguda: mantener ventilación adecuada y oxigenación.

Interacciones

Medicamentos

Probenecida o sulfipirazona: citarabina puede aumentar concentración de ácido úrico en la sangre; ajuste de la dosis de los agentes antigotosos para el control de hiperuricemia y gota.

Depresores de médula ósea: se puede producir depresión aditiva de médula ósea; reducción de la dosis puede ser necesario cuando dos o más depresores de médula ósea, incluyendo la radiación, se utilizan simultánea o en forma consecutiva.

Ciclofosfamida: el uso concomitante con altas dosis de citarabina para el trasplante de médula ósea puede resultar en un aumento de cardiomiopatía, con la consiguiente muerte.

Inmunosupresores: el uso concomitante con citarabina puede aumentar el riesgo de infección.

Vacunas de virus vivos: el mecanismo de defensa normal puede ser suprimido por terapia con busulfán, el uso concomitante con vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, puede aumentar efectos adversos colaterales de la vacuna contra el virus y/o puede disminuir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura entre 15 y 30°C.

Información básica para el paciente

Asesorar a los pacientes evitar usar las vacunas durante el tratamiento debido a la inmunosupresión inducida por drogas, informar sobre signos o síntomas de mielosupresión, mantener hidratación adecuada durante terapia, no beber alcohol mientras toma este medicamento, en trasplante de médula ósea los pacientes que recibieron altas dosis de un régimen en combinación con ciclofosfamida deben supervisar e informar signos o síntomas de cardiomiopatía, este medicamento puede causar tromboflebitis, inflamación o úlcera anal, diarrea, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, estomatitis, fiebre, neuropatía o enfermedad renal.

Advertencias complementarias

Utilizar procedimientos apropiados para la manipulación y eliminación de quimioterapia, administrarse por vía IV, SC, intratecalmente y perfusión IV, monitorear respuesta a quimioterápicos, recuento de plaquetas y leucocitos

diariamente durante la fase de inducción y posteriormente con frecuencia, médula ósea, función renal y hepática, concentraciones séricas de ácido úrico.

CLORAMBUCILO

R: D

Tableta 2 mg

Indicaciones

(1) Leucemia linfocítica crónica. (2) Linfoma de Hodgkin. (3) Linfoma no Hodgkin. (4) Macroglobulinemia de Waldenstrom. (5) Síndrome nefrótico.

Dosis

No se recomienda iniciar tratamiento con clorambucilo hasta que hayan transcurrido 4 a 6 sem, de terminada la radioterapia o quimioterapia.

Adultos: En leucemia linfocítica crónica y linfomas: 0,1 a 0,2 mg/kg/d VO, por 3 a 6 sem, seguidos de dosis de mantenimiento de 2 a 4 mg/d VO.

Síndrome nefrótico: 0,1 a 0,2 mg/kg/d VO en dosis única por 8 a 12 sem.

Niños: En leucemia linfocítica crónica y linfomas: 0,1 a 0,2 mg/kg/ o 4,5 mg/m²sc VO como dosis única o en dosis divididas.

Síndrome nefrótico: igual a adultos.

Farmacocinética

Buena absorción en el TGI. Elevada biodisponibilidad (87%). Su distribución limitada. Se une a las proteínas plasmáticas en un 99%. Presenta metabolismo hepático, extenso y rápido. El metabolito principal, la mostaza del ácido fenilacético es activo, que también se metaboliza. Excreción renal (99%) y apenas 1% inalterado. Su t_{1/2} es de 1,5 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** presenta potencial carcinogénico, mutagénico, teratogénico; puede causar daño fetal y malformaciones del tracto urogenital. (2) **Lactancia:** no hay información sobre si se excreta en leche materna; no se recomienda lactancia. (3) **Pediatría:** no se

han realizado estudios adecuados, pero se ha reportado aumento del riesgo de convulsiones en niños en terapia por síndrome nefrótico. (4)

Geriatría: no se han realizado estudios adecuados que limiten su uso. (5) **Insuficiencia renal:** se requiere ajustar dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** se necesita ajustar dosis. (7) **Puede existir hipersensibilidad cruzada con otros antineoplásicos alquilantes.** (8) **Debe evitarse en pacientes con varicela o herpes zoster, o expuestos a estas enfermedades.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad o resistencia al clorambucilo, radioterapia o quimioterapia reciente.

Reacciones adversas

Frecuentes: mielosupresión con leucopenia y trombocitopenia (dosis dependiente, puede ser prolongada y a veces irreversible; el nadir se presenta durante los días 25 a 30, y la recuperación dentro de los 30 a 45 días siguientes).

Poco frecuentes: anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal, dispepsia; reacciones alérgicas, alopecia; hiperuricemia o nefropatía por ácido úrico, azoospermia, amenorrea.

Raras: hipersensibilidad cutánea; síndrome de Stevens-Johnson; neumonitis intersticial, daño alveolar y fibrosis pulmonar (a veces son graves); neurotoxicidad con temblor, confusión, paresia flácida y alucinaciones; convulsiones en niños; fiebre por drogas; hepatotoxicidad con necrosis hepática o cirrosis.

Tratamiento de sobredosis

Medidas generales. Tratar pancitopenia y neurotoxicidad, brindar cobertura antibiótica, transfusiones. El clorambucilo no es dializable.

Interacciones

Medicamentos

Antigotosos: puede elevar el ácido úrico; ajustar dosis de agentes uricosúricos.

Antidepresivos tricíclicos, haloperidol, loxapina, inhibidores de MAO o fenotiazina

nas: pueden aumentar el riesgo para producir convulsiones.

Depresores de la médula ósea y radioterapia: se requiere disminuir dosis de clorambucilo por potenciación de mielotoxicidad.

Barbitúricos: aumentan toxicidad de clorambucilo.

Lovastatina: usada en pacientes con trasplante cardíaco aumentan riesgo de rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda.

Vacunas: no recomendadas hasta pasados 3 a 12 meses de suspendido el tratamiento quimioterápico.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores de fosfatasa alcalina, AST, ácido úrico sérico y urinario.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en envases herméticos y protegidos de la luz.

Información básica para el paciente

Informar sobre efectos adversos, así como la necesidad de anticoncepción.

Advertencia complementaria

Mantener una adecuada hidratación para evitar la neuropatía por ácido úrico.

DACARBAZINA

R: C

Inyectables 100 mg, 200 mg

Indicaciones

(1) Melanoma maligno. (2) Linfoma de Hodgkin. (3) Sarcomas de tejido blando. (4) Neuroblastomas. (5) Glucagonoma maligno.

Dosis

Se administra vía IV como agente único o en asociación; evitar extravasación por ocasionar necrosis tisular y severo dolor. Dacarbazina tiene efectividad a altas y bajas dosis.

Adultos: En monoterapia, 150 a 250 mg/m²sc/d IV por 5 d ó 850 mg/m²sc/d IV por 1 día; los ciclos se repiten c/3 a 4 sem. Reducir dosis en insuficiencia renal.

En combinación con otros fármacos (régimen ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) para el tratamiento de linfoma de Hodgkin, la dosis de dacarbazina es de 150 mg/m²sc/d por 5 d que puede ser repetido c/21 ó 375 mg/m²sc c/14 d, repetido cada 15 d.

Niños: La dosis no ha sido establecida.

Farmacocinética

Después de la administración IV se une a las proteínas plasmáticas en un 5%, distribuyéndose ampliamente por el organismo. Penetra al LCR de manera limitada (14% de la concentración plasmática). Metabolismo hepático extenso. Excreción renal 50%. Su t_{1/2} plasmática inicial es de 20 min, y su t_{1/2} de eliminación 3 a 5 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados, no se recomienda en el primer trimestre por potencial riesgo mutagénico, teratogénico y carcinogénico. (2) **Lactancia:** no se han realizado estudios adecuados sobre su excreción en leche materna; no se recomienda por sus potenciales efectos adversos. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados acerca de la relación entre edad y efectos de la dacarbazina. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados en esta población. (5) **Insuficiencia renal:** se requiere disminuir dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** requiere disminuir la dosis. (7) **Varicela o herpes zoster:** incrementan riesgo de enfermedad generalizada. (8) **Depresión de médula ósea o pacientes con radioterapia o terapia previa con citotóxicos.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la dacarbazina, embarazo y lactancia.

Reacciones adversas

Frecuentes: mielosupresión, anemia, leucopenia, trombocitopenia (dosis limitante; el nadir se presenta después del día 21); anorexia, náuseas y vómito (a menudo severas, es reco-

mendable el uso profiláctico de antieméticos setrones), extravasación, daño tisular y dolor en el lugar de inyección.

Poco frecuentes: rubor facial, síndrome similar a influenza (fiebre, dolor muscular y de articulaciones), alopecia; lumbalgia; rash, fotosensibilidad.

Raras: anafilaxia, hepatotoxicidad (necrosis hepatocelular), trombosis de vena hepática, generalmente tiene un curso fatal, síndrome similar a la gripe (fiebre, mialgia).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte. Se requiere monitoreo hematológico y vigilancia de signos de infección.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol: puede intensificar efectos hipopurémicos de alopurinol (por inhibición de la xantina-oxidasa).

Radioterapia: potencia efecto mielodepresor de dacarbazina.

Fármacos que producen discrasias sanguíneas: mayor riesgo de leucopenia y trombocitopenia.

Inductores enzimáticos: potencia el metabolismo de dacarbazina; se requiere ajustar dosis.

Interleukina-2: aumentan la depuración de la dacarbazina.

Vacunas de virus muertos: puede disminuir la respuesta de la vacuna.

Vacunas con virus vivos: se potencia la replicación del virus de la vacuna; no se recomienda usar hasta 3 meses a un año terminado el tratamiento.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores séricos de ALT, AST, fosfatasa alcalina y úrea.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en refrigeración, entre 2 a 8°C. Soluciones reconstituidas son estables por 8 horas a condiciones de temperatura y luz ambiental y por 72 horas a 4°C.

Información básica para el paciente

Requiere de supervisión médica especializada. Informarse sobre efectos adversos, así como la necesidad de anticoncepción.

Advertencia complementaria

Debe tenerse cuidado durante la administración intravenosa para evitar la extravasación debido al dolor intenso y necrosis.

DAUNORUBICINA R: D
(COMO CLORHIDRATO)

Inyectable 20 mg

Indicaciones

(1) Leucemia mielocítica aguda. (2) Leucemia linfocítica aguda.

Dosis

No debería excederse de una dosis acumulativa de 550 mg/m²sc.

Adultos: Leucemia mielocítica aguda: 30 a 60 mg/m²sc, IV por 3 d, en combinación con citarabina.

Leucemia linfocítica aguda: 45 mg/m²sc IV en los días 1, 2 y 3 de un ciclo de 32 d asociado a vincristina, prednisona y asparaginasa.

Niños: Leucemia linfocítica aguda: 25 mg/m²sc IV 1 v/sem en combinación con vincristina y prednisona.

Farmacocinética

Se administra vía IV. Se distribuye rápidamente por todo el organismo, sobre todo en hígado, bazo, riñón, pulmones y corazón. No cruza la BHE. Se metaboliza extensamente en el hígado y otros tejidos; se produce el metabolito activo daunorubicinol. Excreción renal, 25% en forma activa; biliar 40%. Su t_{1/2} es de 18 a 20 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** potencialmente mutagénico, teratogénico y carcinogénico; algunos estudios indican que cruza la barrera placentaria. (2)

Lactancia: no se han realizado estudios adecuados; sin embargo; no se recomienda por el riesgo potencial a sus efectos adversos (mu-

tagenicidad y carcinogenicidad). (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados sobre los efectos de este agente en niños. Son más sensibles a la cardiotoxicidad. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que limiten su uso, monitorizar cardiotoxicidad. (5) **Insuficiencia renal:** reducir la dosis 50% con creatinina mayor de 3 mg/dL. (6) **Insuficiencia hepática:** reducción de dosis a 75% con bilirrubina de 1,2 a 3 mg/dL; a 50% con valores mayores a 3 mg/dL. (7) **Enfermedad cardíaca pre-existente:** alto riesgo cardiotoxicidad, especialmente aquellos que previamente hubieran recibido doxorubicina, u otro antraciclínico. (8) **La extravasación de daunorubicina produce severa necrosis tisular.** (9) **Varicela, herpes zoster o exposiciones a estos virus.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a daunorubicina. Pacientes con marcada mielosupresión inducida por otros agentes citotóxicos y/o radioterapia.

Reacciones adversas

Frecuentes: mielosupresión (leucopenia, anemia y trombocitopenia, en todos los pacientes tratados; el nadir se presenta entre los días 10 y 14, y la recuperación entre los días 21 a 28); esofagitis, estomatitis (5 a 7 días después de la terapia); náusea y vómito (de moderada intensidad y de 24 horas de duración); hiperpigmentación, eritema de la piel, alopecia (el crecimiento del cabello se recupera 4 a 6 semanas después de interrumpido el tratamiento).

Poco frecuentes: cardiotoxicidad (insuficiencia cardíaca congestiva, dosis dependiente, sucede en el 1 a 2% de pacientes que han acumulado 550 mg/m²sc, aumentando la incidencia con dosis más altas; arritmias cardíacas, taquicardia sinusal y contracciones ventriculares prematuras con anomalías en las ondas ST - T pueden presentarse dentro de las 48 horas y disminuyen en 2 ó 3 días); ulceración gastrointestinal, extravasación, necrosis de tejido, nefropatía por ácido úrico o hiperuricemia, hepatotoxicidad.

Raras: reacciones alérgicas tipo anafilactoide.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Monitorizar mielosupresión y toxicidad cardíaca.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol, colchicina, probenecid: se pueden elevar los niveles séricos de ácido úrico; deben ajustarse la dosis de estos fármacos para controlar la hiperuricemia y gota.

Depresores de médula ósea y radioterapia: se incrementa el riesgo de mielodepresión aditiva; puede requerir reducción de dosis.

Ciclofosfamida, actinomicina D, mitomicina, doxorubicina o radiación mediastinal: incrementan cardiotoxicidad.

Fármacos hepatotóxicos: aumenta riesgo de toxicidad de la daunorubicina.

Fármacos que producen discrasias sanguíneas: mayor riesgo de leucopenia y trombocitopenia.

Vacunas de virus muertos: puede disminuir la respuesta de la vacuna.

Vacunas de virus vivos: potencian la replicación de los virus; se recomienda administrar entre 3 meses a un año después de haber terminado el tratamiento quimioterápico.

Heparina sódica, aluminio, fosfato sódico, dexametasona: incompatibles con daunorubicina

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores séricos de fosfatasa alcalina, AST, bilirrubina, ácido úrico sérico y urinario.

Información básica para el paciente

Comunicar la necesidad de anticoncepción, evitar inmunizaciones con depresión medular, evitar exposición con personas que presentan infecciones virales y bacterianas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Conservar en envases

herméticos. Proteger de la luz. El fármaco reconstituido en su envase original es estable 24 horas entre 15 a 25°C y 48 horas en refrigeración, protegido de la luz. Es inestable en soluciones cuyo pH sea mayor de 8 (cambia de color rojo a azul púrpura).

Advertencia complementaria

La reconstitución para administración IV se realiza añadiendo 4 mL de agua estéril al vial; agitando hasta su disolución, para obtener una solución de 5 mg/mL.

**DEXRAZOXANO
(COMO CLORHIDRATO)**

R: C

Inyectable 500 mg

Indicaciones

Prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes bajo terapia anti-neoplásica.

Dosis

Dosis de acuerdo a la antraciclina empleada y a juicio del médico especialista.

El dexrazoxano se debe administrar 1 v/d durante 3 d consecutivos.

La dosis recomendada es: día 1: 1000 mg/m²; día 2: 1000 mg/m²; día 3: 500 mg/m².

Para pacientes con un área de superficie corporal superior a 2 m², la dosis individual no debe exceder los 2000 mg.

Farmacocinética

Después de la administración IV, la cinética del dexrazoxano en el suero sigue un modelo abierto de dos compartimentos. Los valores promedio de tiempo medio alfa (t_{1/2}^a) son de aproximadamente 15 minutos, los valores promedio del tiempo medio beta (t_{1/2}^b), son aproximadamente de 140 minutos. El volumen de distribución aparente es de 1,1 L. La distribución a los tejidos es rápida, apareciendo los niveles más altos del fármaco precursor inalterado y del producto de su hidrólisis en hígado y riñón. No pasa al líquido cefalorraquídeo en forma significativa.

La recuperación urinaria de dexrazoxano inalterado total es del orden de 40%, la eliminación del fármaco puede reducirse en los pacientes con baja eliminación de creatinina. Menos del 2% se liga a las proteínas.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados. **(2) Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna. **(3) Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados para establecer la eficacia y seguridad de este agente en niños. **(4) Geriatría:** sin información específica. **(5) Insuficiencia renal:** puesto que la disfunción renal puede disminuir la velocidad de eliminación de dexrazoxano, los pacientes con disfunción renal previa deberán ser vigilados para identificar oportunamente los signos de toxicidad hematológica. **(6) Insuficiencia hepática:** existen reportes de disfunción hepática después de la dosis de dexrazoxano que excedieron en 4 - 5 veces la dosis terapéutica como cardioprotector, por lo cual se recomienda realizar controles rutinarios de la función hepática en pacientes con trastornos de dicha función conocidos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al dexrazoxano.

Reacciones adversas

A las dosis recomendadas para la cardioprotección no se ha observado que dexrazoxano aumente la incidencia o gravedad de los signos clínicos de toxicidad de un régimen quimioterápico con antraciclinas, con la excepción de una acentuación de la leucopenia y trombocitopenia no inferior a 3 000 - 4 000 leucocitos y a 100 000 - 150 000 plaquetas. No incrementa la náusea y el vómito inducidos por las antraciclinas, ni el dolor en el sitio de la inyección; lo que disminuye luego de lavar la vena con solución fisiológica; puede presentarse coloración marrón en las uñas.

Con dosis mayores de dexrazoxano (4 000 mg/m²), máxima dosis tolerada (MDT) se ha observado leucopenia pasajera, de leve a mo-

derada, trombocitopenia transitoria leve, náusea, vómito, alopecia y elevación transitoria en los valores de la función hepática.

Otras reacciones reportadas con la MDT de dexrazoxano fueron: malestar general, febrícula, eliminación renal de hierro y zinc aumentada, anemia, tiempo de coagulación anormal, elevación transitoria de los niveles de triglicéridos, de amilasa en suero y una disminución transitoria en el nivel del calcio sérico.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los signos y síntomas de sobredosis probablemente consisten en leucopenia, trombocitopenia, náusea, vómito, diarrea, reacciones cutáneas y alopecia. No existe ningún antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

Interacciones

Medicamentos

Quimioterapia o radioterapia: dexrazoxano puede potenciar la toxicidad de estos tratamientos, requiriendo una vigilancia cuidadosa de los parámetros hematológicos durante los dos primeros ciclos de tratamiento.

Otro fármaco durante la infusión: no deben mezclarse con ninguno.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 25°C. Conservar el producto liofilizado en su envase original en lugar fresco y seco. Proteger de la luz y calor directos, así como de la humedad.

Información básica para el paciente

Se han descrito reacciones cutáneas tras el contacto con dexrazoxano. En caso entre en contacto directo con la piel o con las mucosas, lávese inmediatamente el área afectada con abundante agua.

Advertencia complementaria

Dexrazoxano solamente se debe administrar a pacientes sometidos a terapia antineoplásica con regímenes quimioterápicos que contengan una antraciclina (daunorubicina, doxorubicina, epirubicina e idarubicina). Regularmente, se

deben realizar controles hematológicos, particularmente durante los dos primeros ciclos de terapia. La leucopenia y trombocitopenia revierten rápidamente cuando se interrumpe la terapia.

DOCETAXEL

R: D

Inyectable 20 mg, 80 mg

Indicaciones

(1) Cáncer de mama: en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. Está indicado como tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos. Como monofármaco o en combinación, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en quienes ha fallado alguna terapia citotóxica previa la cual debió haber incluido una antraciclina o un agente alquilante. (2) Cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino, como tratamiento de primera línea. La combinación de docetaxel con carboplatino representa una alternativa de tratamiento para la terapia basada en platino. También en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después de haber fallado alguna quimioterapia previa. (3) Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (estadios III y IV) con buen estado funcional. (4) Carcinoma de ovario en pacientes que no han recibido quimioterapia previa o en quienes ha fallado alguna terapia citotóxica previa. (5) Cáncer de próstata metastásico hormono-resistente en combinación con prednisona o prednisolona. El uso de docetaxel debe ser restringido a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y debe ser administrado bajo la supervisión de un oncólogo calificado.

Dosis

Coadyuvante en el tratamiento de cáncer de mama operable de nódulos: 75 mg/m² en

infusión IV en 1 h c/3 sem, administrado 1 h después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida, c/ 3 sem; 6 ciclos.

Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de terapia citotóxica:

a) Monoterapia: 100 mg/m², la terapia previa debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

b) En combinación con doxorubicina, cáncer de mama metastásico o localmente avanzado sin terapia previa: 75 mg/m² combinada con doxorubicina 50 mg/m².

c) En combinación con trastuzumab, cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER 2 sin quimioterapia previa: 100 mg/m² c/3 sem con administración semanal de trastuzumab.

d) En combinación con capecitabina, cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso a quimioterapia: 75 mg/m² c/3 sem, combinado con capecitabina 1 250 mg/m² 2 v/d (dentro de 30 min siguientes a 1 comida), 2 sem, seguido de 1 sem de descanso; terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, tras fracaso de quimioterapia: basada en platino, agente único 75 mg/m². En combinación con cisplatino: 75 mg/m² seguido de 75 mg/m² de cisplatino, en 30 - 60 min.

Para cáncer de mama y de pulmón no microcítico utilizar premedicación con dexametasona 16 mg/d, 3 días, comenzando un día antes de administración de docetaxel.

Para reducir el riesgo de toxicidad hematológica se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

Cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas en combinación con prednisona o prednisolona: 75 mg/m².

Adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, sin terapia previa: 75 mg/m² en 1 h de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 h (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24

h durante 5 días, comenzando al final de perfusión de cisplatino. Repetir c/3 sem. Premedicación con antieméticos e hidratación adecuada.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de inducción con carcinoma escamoso de cabeza y cuello no operable y localmente avanzado.

Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323): 75 mg/m² en 1 h de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Administrar c/3 sem en 4 ciclos.

Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324): 75 mg/m² en 1 h de perfus., seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 min y 3 h, en el día 1 hasta el día 4. Administrar c/3 sem en 3 ciclos. Premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino) y antibióticos como profilaxis. Para modificaciones de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver fichas técnicas.

En combinación con capecitabina, en pacientes > 60 años se recomienda una reducción de la dosis de capecitabina al 75%.

Farmacocinética

El perfil cinético de docetaxel es independiente de la dosis y se basa en un modelo farmacocinético de tres compartimentos con vidas medias para las fases a b y g de 4 minutos, 36 minutos y 11,1 horas respectivamente. La fase tardía se debe en parte al flujo relativamente lento de docetaxel desde el compartimento periférico. Después de la administración de una dosis de 100 mg/m² en perfusión de una hora se obtiene un pico promedio de la concentración plasmática de 3,7 µg/mL con una AUC de 4,6 mg/mL/h. Los valores promedio para la depuración corporal total y el volumen de distribución en estado estable fueron 21 L/h/m² y 113 L respectivamente. La variación individual en la depuración corporal total fue de aproximadamente 50%. Se

une a proteínas plasmáticas en más de 95%. Un estudio de 14C-docetaxel se realizó en 3 pacientes con cáncer. Docetaxel se eliminó después del metabolismo oxidativo del grupo éster terbutilo que es mediado por el citocromo P-450 tanto en orina como en heces durante siete días; las excreciones urinaria y fecal fueron de aproximadamente 6% y 75% de la radiactividad administrada respectivamente. La depuración de docetaxel en terapia combinada con cisplatino o carboplatino fue similar a la observada después de la monoterapia con docetaxel. El perfil farmacocinético del cisplatino administrado poco después de la perfusión de docetaxel fue similar al observado con cisplatino solo. El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética del docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona se estudió en 42 pacientes. No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

Precauciones

(1) **Embarazo:** los estudios en animales han demostrado que es embriotóxico y fetotóxico. No usar. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna. Evitar lactación. (3) **Pediatría:** no se ha establecido la eficacia y seguridad de este agente en niños. (4) **Geriatria:** sin información específica. (5) **Insuficiencia renal:** sin información específica. (6) **Insuficiencia hepática:** prescribir con cautela.

Contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a docetaxel o a alguno de los componentes de la fórmula. Recuento basal de neutrófilos inferior a 1500 células/mm³. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática grave. Las contraindicaciones para otros fármacos también aplican cuando se combinan con docetaxel.

Reacciones adversas

Monoterapia: infecciones (sepsis y neumonía mortal), neutropenia, anemia, neutropenia febril, trombocitopenia; hipersensibilidad; anorexia; neuropatía sensorial periférica, neuropatía mo-

tora periférica, disgeusia; arritmia; hipotensión, hipertensión, hemorragia; disnea; estomatitis, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal; alopecia, reacciones cutáneas, alteraciones de las uñas; mialgia, artralgia; retención de líquidos, astenia, dolor; reacciones en el punto de iny., dolor torácico no cardíaco; aumento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Se han reportado algunos casos de sobredosis; sin embargo no se conoce ningún antídoto para la sobredosis de docetaxel. En caso de sobredosis el paciente deberá ingresar a una unidad especializada y las funciones vitales deberán ser monitoreadas muy estrictamente. Las complicaciones iniciales pueden consistir en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Después de identificar la sobredosis los pacientes deben recibir el G-CSF terapéutico tan pronto como sea posible. Otras medidas sintomáticas apropiadas deben practicarse si es necesario.

Interacciones

Medicamentos

Aprepitant: produce inhibición de la citocromo P450, provocando aumento de las concentraciones plasmáticas de docetaxel; monitorear cuidadosamente la aparición de efectos adversos.

Atazanavir, fluconazol, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, telitromicina: pueden inhibir el metabolismo de docetaxel, (inhibición de la citocromo P4503A4), aumentando el riesgo de toxicidad. Monitorear la presencia de mielosupresión provocada por docetaxel.

Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nevirapina, rifampicina: puede inducir el metabolismo del docetaxel con disminución de su efectividad. Se recomienda de ser posible evitar la coadministración, caso contrario, monitorear la efectividad del docetaxel y eventualmente ajustar dosis.

Carboplatino: la administración conjunta con docetaxel tiene efectos mielosupresores aditivos. Se debe monitorear hemograma, y en lo posible administrar el docetaxel antes del carboplatino.

Cisplatino: la administración conjunta con docetaxel tiene efectos neurotóxicos aditivos y mielosupresores. Se debe monitorear los signos periféricos de neuropatía, cuya severidad es moderada y de aparición tardía y en lo posible administrar el docetaxel antes del cisplatino.

Claritromicina: puede inhibir el metabolismo de docetaxel (inhibición de la citocromo P4503A4), aumentando el riesgo de toxicidad. Monitorear la presencia de mielosupresión provocada por docetaxel.

Doxorubicina: producen ictericia colestática y colitis pseudomembranosa. Luego de la administración de doxorubicina, se observa un aumento del 50% al 70% en la exposición sistémica de docetaxel, comparado con la administración aislada de docetaxel. El mecanismo es desconocido. Monitorear la aparición de los efectos adversos mencionados.

Topotecan: produce un descenso del 50% en el clearance de docetaxel y un aumento en la severidad de la neutropenia, en especial cuando se lo administra durante tres días antes de la terapia combinada. Administrar el docetaxel en el día 1, y el topotecan en los días 1 a 4.

Vacuna contra rotavirus: por tratarse de una droga con efecto inmunosupresor existe riesgo de infección, que puede ser mortal, por la aplicación de vacunas a virus vivos. Está formalmente contraindicado el uso de esta vacuna en pacientes con inmunocompromiso farmacológico.

Vacunas a virus vivos (atenuados): por tratarse de una droga con efecto inmunosupresor existe riesgo de infección, que puede ser mortal, por la aplicación de vacunas a virus vivos. Está formalmente contraindicado el uso de este tipo de vacunas. Se recomienda un período libre de tratamiento con docetaxel de al menos tres meses antes de su aplicación.

Información básica para el paciente

La lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento con docetaxel debido a las reacciones adversas potenciales sobre los niños lactantes.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en refrigeración entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Las mujeres en edad de procrear que son tratadas con docetaxel deben ser advertidas de evitar quedar embarazadas e informar inmediatamente a su médico tratante si ello ocurriera.

Advertencia complementaria

Toxicidad cutánea. La dosis de 100 mg/m² está asociada con aumento de la incidencia de muerte tóxica, tanto en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas como con cáncer de mama. Extravasación. Reacciones de hipersensibilidad. Neutropenia. Disfunción hepática. Astenia severa. Retención severa de fluidos. Síntomas neurosensorios severos.

DOXORUBICINA CLORHIDRATO

R: D

Inyectable 10 mg, 50 mg

Indicaciones

(1) Leucemia linfocítica aguda. (2) Leucemia mielocítica aguda. (3) Carcinoma de mama, vejiga, endometrio, tiroides, pulmonar a células pequeñas, ovario, estómago. (4) Neuroblastoma. (5) Tumor de Willms. (6) Hepatocarcinoma. (7) Linfoma Hodgkin y no Hodgkin. (8) Sarcomas de tejidos blandos, osteosarcoma y sarcoma de Ewing. (9) Mieloma múltiple.

Dosis

Se requiere personal calificado, ambientes y equipamiento para la preparación y administración de doxorubicina (emplear guías para la manipulación de agentes citotóxicos). Puede administrarse por vía IV e instilación vesical.

Adultos: Como agente único: 60 a 75 mg/m²sc IV en bolo c/3 sem o 25 a 30 mg/m²sc IV por 2 a 3 d sucesivos, c/3 a 4 sem o 20 mg/m²sc IV una v/sem.

Cuando se emplea asociado con otros agentes citotóxicos, 45 a 60 mg/m²sc IV c/3 a 4 sem. La dosis máxima acumulativa de por vida es de 550 mg/m²sc; si se aplica radioterapia, la dosis total recomendada es de 450 mg/m²sc.

Niños: Igual a adultos.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 5%. Distribución amplia por todo el organismo, sobre todo en hígado, riñones y corazón; no cruza la BHE, cruza la placenta y se excreta en la leche materna. Unión a proteínas plasmáticas en 76%. Metabolismo hepático; su metabolito activo es el doxorubicinol. Excreción biliar 50%, inalterado y 25% como metabolito; renal menos de 10%. Su t_{1/2} es de 30 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** potencialmente mutagénico, teratogénico y embriotóxico. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna. No se recomienda su uso. (3) **Pediatría:** la cardiotoxicidad es más frecuente en niños que en adultos. Mayor riesgo de cardiotoxicidad en menores de 2 años. (4) **Geriatría:** no hay estudios apropiados en esta población, pero se observa cardiotoxicidad más frecuente en mayores de 70 años. (5) **Insuficiencia renal:** debe ajustarse dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** debe reducirse la dosis de doxorubicina a la mitad de la dosis normal con una bilirrubina de 1,2 a 3 mg/100 mL, y a un 25% de la dosis normal cuando se tienen bilirrubinas mayores a 3 mg/100 mL. (7) **Malignidad secundaria:** el riesgo de carcinogénesis es mayor que con agentes alquilantes; se ha reportado, aunque con poca frecuencia, la aparición de leucemia no linfocítica aguda. (8) **Fertilidad:** supresión gonadal ocurre frecuentemente y, en algunos casos, puede ser irreversible. (9) **Enfermedad cardíaca.** (10) **Varicela o herpes zoster:** riesgo de enfermedad severa.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a doxorubicina. Pacientes con marcada mielosupresión inducida por otros agentes citotóxicos y/o radioterapia. Cuando se ha alcanzado la dosis acumulativa máxima recomendada para doxorubicina y/u otro antraciclínico y antracenos. Embarazo y lactancia.

Reacciones adversas

Pueden ocurrir a bajas dosis o presentarse durante o inmediatamente después de la administración de doxorubicina: síndrome de miocarditis-pericarditis e ICC; también ICC por una miopatía dosis dependiente; que es de presentación mediata o tardía. Una alta dosis acumulativa se va asociar a toxicidad cardíaca. Los mecanismos de la toxicidad cardíaca están en relación con la formación de radicales libres de oxígeno y formación de complejos de hierro.

Frecuentes: mielosupresión, con leucopenia, la que puede asociarse a severos episodios de infecciones, (dosis limitante; es máxima en los días 10 a 14 con recuperación en el día 21; trombocitopenia rara vez llega a ser inferior a 50 000 por mm³); náuseas y vómitos; mucositis, estomatitis o esofagitis, sangrado digestivo, ulceración y necrosis del colon; alopecia (completa y reversible a partir de los 3 meses del tratamiento); micólisis, enrojecimiento de la orina, alopecia.

Poco frecuentes: cardiotoxicidad aguda o crónica (asociada a dosis total administrada y enfermedad cardíaca pre - existente; irreversible aunque los síntomas pueden ser manejados con tratamiento médico); fleboesclerosis, hiperuricemia o nefropatía por ácido úrico, en especial en pacientes con leucemia y linfoma; hiperpigmentación de palmas, plantas y uñas, diarrea.

Raras: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No existe tratamiento específico. Proporcionar cobertura antibiótica, transfusión de plaquetas, estimulantes de

colonias y tratamiento asintomático de mucositis, así como vigilancia por cardiotoxicidad.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol, colchicina, probenecid, sulfipirazona: la doxorubicina puede elevar los niveles séricos de ácido úrico, debe ajustarse la dosis de estos fármacos.

Depresores de médula ósea y radioterapia: se incrementa el riesgo de mielodepresión aditiva; puede requerir reducción de dosis.

Ciclofosfamida, anctinomicina D, mitomicina, daunorubicina, o radiación mediastinal: incrementan la cardiotoxicidad.

Medicamentos que producen discrasias sanguíneas: mayor riesgo de leucopenia y trombocitopenia.

Medicación hepatotóxica: aumentan el riesgo de toxicidad.

Vacunas de virus muertos: puede disminuir la respuesta de la vacuna.

Vacunas de virus vivos: potencian la replicación de los virus; se recomienda administrar entre 3 meses a un año después de haber terminado el tratamiento quimioterápico.

Ciclosporina: aumenta el riesgo de convulsiones y coma.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores de ácido úrico sérico y urinario.

Información básica para el paciente

Informar sobre los efectos adversos de mielosupresión, alopecia, cardiotoxicidad y posibilidad de segunda neoplasia.

Almacenamiento y estabilidad

Polvo para inyección, mantener entre 15 a 30°C; viales, mantener entre 2 a 8°C. Proteger de la luz. El fármaco reconstituido en su envase original es estable 24 horas entre 20 a 25°C y 48 horas en refrigeración, salvo exista otra especificación por el fabricante.

Advertencia complementaria

Existe incompatibilidad entre la doxorubicina y alopurinol, cefepima, furosemda, nitrato

de galio, heparina. No debe mezclarse con dexametasona, diazepam, hidrocortisona, fluorouracilo, aminofilina y cefalotina.

EPIRUBICINA CLORHIDRATO

R: D

Inyectable 10 mg, 50 mg

Indicaciones

Epirubicina clorhidrato está indicada para el tratamiento de: cáncer de célula transicional de la vejiga, cáncer mamario inicial, cáncer mamario avanzado / metastásico, cáncer gastroesofágico, cáncer de cuello y cabeza, cáncer hepatocelular primario, leucemia aguda, cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer pulmonar de célula pequeña, linfoma no Hodgkin, linfoma Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer prostático refractario al tratamiento hormonal, cáncer rectal, sarcomas de hueso y tejido blando.

Dosis

Epirubicina debe administrarse únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica. Aplíquese exclusivamente por vía intravenosa lenta, preferentemente por infusión endovenosa de 3 a 5 minutos. La concentración aconsejada es de 2 mg/mL. El contenido de un frasco se puede reconstituir con agua inyectable. La dosis recomendada en adultos es de 60 y 90 mg/m² de superficie corporal en intervalos de 21 días. Las dosis inferiores (60 - 70 mg/m²) se recomiendan en pacientes con funciones medulares reducidas debidas a tratamientos precedentes quimioterápicos o radioterápicos, edad avanzada o infiltración neoplásica medular. La dosis total por ciclo se puede fraccionar de 2 a 3 días consecutivos. En pacientes con alteraciones de la función hepática, la dosis deberá reducirse a fin de evitar un aumento en la toxicidad global.

Farmacocinética

No se absorbe en el tubo digestivo y suele administrarse vía intravenosa, aunque también se ha administrado por vía intravesical. Se distribuye rápida y ampliamente en los tejidos corporales y se metaboliza en el hígado, formándose epirubicinol y cantidades detectables de derivados glucurónidos. Su vida media de distribución es muy rápida y su volumen de distribución en estado estacionario sobrepasa 40 L. El fármaco no cruza la BHE en cantidades detectables y se desconoce si se distribuye hacia la leche materna. Se elimina principalmente por la bilis, con una vida media de eliminación plasmática de 30 a 40 horas. Alrededor de 10% de la dosis se recupera en la orina en un término de 48 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** teratogénico y embriotóxico. Contraindicado. (2) **Lactancia:** no se recomienda su uso. (3) **Pediatría:** sin información específica. (4) **Geriatría:** debe ajustarse dosis según el grado de función renal. (5) **Insuficiencia renal:** debe ajustarse dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** debe ajustarse la dosis.

Contraindicaciones

Recuento de neutrofilos con valores <1 500 células/mm³. Insuficiencia cardíaca. Infarto de miocardio reciente. Arritmias cardíacas graves. Tratamientos previos con antraciclinas habiendo alcanzado mediante los mismos la dosis acumulativa máxima. Hipersensibilidad a los antraciclínicos, o antracenedionas. *Disfunción hepática grave (ver advertencias, dosificación y administración).*

Reacciones adversas

Leucopenia, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Amenorrea, flashes de calor. Letargia, fiebre. Náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, y anorexia. Infecciones generalizadas, sepsis, neutropenia febril. Conjuntivitis, queratitis. Alopecia, toxicidad local, rash, picazón, cambios en la piel. Cambios asintomáticos en la FEVI, insuficiencia cardíaca congestiva. Leucemia mielocítica aguda.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La sobredosificación se manifiesta por la presencia de mucositis, leucopenia, trombocitopenia y en caso de sobredosificación acumulativa aumenta el riesgo de la cardiotoxicidad que puede llegar hasta la insuficiencia cardíaca congestiva. El tratamiento recomendado incluye transfusiones, tratamiento sintomático de la mucositis y en caso de insuficiencia cardíaca congestiva, administrar digitálicos, diuréticos y vasodilatadores periféricos.

Interacciones

Medicamentos

Taxanos: la coadministración de docetaxel o paclitaxel con epirubicina no afecta a la misma cuando ésta se administra siguiendo a la administración de un taxano.

Cimetidina: la coadministración de 400 mg 2 v/d durante 7 días comenzando esta terapia 5 días antes de la quimioterapia incrementa los valores medios del área bajo la curva (AUC) de epirubicina en un 50% y disminuye el clearance plasmático de la droga en un 30%.

Drogas metabolizadas por la citocromo P-450: no se han realizado observaciones "in vitro" e "in vivo" para evaluar el potencial de inhibición o de la inducción por la epirubicina de las isoenzimas oxidativas de la Citocromo P-450.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 15°C - 25°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Los pacientes deberán además ser informados que seguramente desarrollaran una alopecia la cual es de característica reversible. También deberán ser informados que la coloración de su orina puede tener un color rojizo durante 1 a 2 días después de la administración de la terapia con epirubicina y que no constituye un motivo de alarma para los mismos.

Advertencia complementaria

Las mujeres tratadas con epirubicina pueden desarrollar una amenorrea irreversible, o una menopausia prematura.

ETOPÓSIDO**R: D****Inyectable 20 mg/mL / 5 mL****Tableta 50 mg****Indicaciones**

(1) Cáncer de testículo y pulmón. (2) Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. (3) Leucemia no linfática aguda. (4) Sarcoma de Ewing y sarcoma de Kaposi asociado al SIDA.

Dosis

Se recomienda administrar etopósido IV en infusiones lentas de 30 a 60 min para prevenir hipotensión.

Adultos: Cáncer testicular: 50 a 100 mg/m²sc/d IV por 5 d ó 100 mg/m²sc los d 1, 3 y 5; los ciclos se repiten c/ 3 sem.

Cáncer pulmonar a células pequeñas: 50 mg/m²sc/d IV por 5 d c/3 a 4 sem.

Niños: Dosis no establecida.

Farmacocinética

Su absorción es moderada en el TGI y su biodisponibilidad por esta vía es de 52%. Alcanza amplia distribución en tejidos corporales. Unión a proteínas plasmáticas en 94%, las mayores concentraciones se alcanzan en hígado, bazo y riñones, siendo pobres en el LCR. Su metabolismo es hepático. Presenta excreción renal (50%) y fecal (20%). Su t_{1/2} terminal es de 3 a 19 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** presentan potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico; puede causar daño fetal. (2) **Lactancia:** se elimina en la leche materna; no se recomienda lactancia. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que muestren problemas específicos. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios que muestren problemas específicos, que limiten su uso. (5) **Insuficiencia renal:** debe reducirse dosis de acuerdo a depuración de creatinina. (6) **Insuficiencia hepática:** se recomienda reducir dosis. (7) **No administrar en pacientes con herpes zoster o varicela o expuestos a dichas enfermedades.**

(8) **Riesgo de aparición de segunda neoplasia.** (9) **Mielosupresión severa:** puede ocurrir hemorragia o infección. La función hematológica debe ser monitoreada frecuente y cuidadosamente durante y después de la terapia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a etopósido, insuficiencia hepática severa, embarazo y lactancia.

Reacciones adversas

Frecuentes: mielosupresión (dosis limitante, con trombocitopenia anemia y leucopenia; el nadir se produce entre los días 14 y 16, y la recuperación a partir del día 21); alopecia, náuseas, vómito y anorexia.

Poco frecuentes: anafilaxia asociada a fiebre, broncoespasmo, disnea, taquicardia, escalofríos, hipertensión (durante la infusión IV de la droga); hipertensión y enrojecimiento facial; toxicidad SNC con ceguera cortical transitoria y neuritis óptica; neuropatía periférica; estomatitis, diarrea.

Raras: flebitis química, enrochamiento eritematoso máculo-papular.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. En caso de hipotensión suspender administración de etopósido y administrar fluidos para luego reiniciar la infusión lentamente.

Interacciones**Medicamentos**

Anticoagulantes (warfarina): el efecto anticoagulante de la warfarina puede ser incrementado.

Ciclosporina: las concentraciones séricas de etopósido se pueden incrementar, resultando en incremento de la toxicidad.

Depresores de la médula ósea y radioterapia: se potencian efectos mielosupresores.

Vacunas: se recomienda aplicar solo después de 3 a 12 meses de terminado el tratamiento.

Anticonvulsivantes: aumentan la depuración sistemática de etopósido e inducción del sis-

tema enzimático hepático relevante por lo que debe aumentarse la dosis de etopósido.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se reporta información.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener bajo 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Proteger de la luz.

Información básica para al paciente

Información sobre los efectos adversos, supresión gonadal y necesidad de anticoncepción.

Advertencia complementaria

Para infusión IV debe prepararse con dextrosa 5% o cloruro de sodio 0,9% para producir una solución que contenga 0,2 a 0,4 mg/mL de etopósido; la estabilidad de estas soluciones es de 96 y 24 horas respectivamente a temperatura ambiente. Se recomienda no emplear productos que contengan alcohol bencílico para uso en neonatos.

FILGRASTIM

R: C

Inyectable 30 000 000 UI

Inyectable 48 000 000 UI

Indicaciones

(1) Cáncer de pacientes que estaban recibiendo quimioterapia mielosupresora, para reducir la incidencia de la infección manifestada por neutropenia febril en pacientes con neoplasias no mieloides que reciben fármacos anti mielosupresores contra el cáncer, asociado a una incidencia significativa de neutropenia grave con fiebre. (2) Cáncer de pacientes que recibieron trasplante de médula ósea, para reducir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas relacionadas, por ejemplo: neutropenia febril, pacientes con tumores malignos no mieloides tratados con quimioterapia mioablativa seguida de trasplante de médula. (3) Pacientes sometidos a movilización de células progenitoras de las células sanguíneas en la sangre periférica para la recogida por afé-

sis. (4) Pacientes con neutropenia crónica grave, para reducir la incidencia y la duración de las secuelas de la neutropenia (por ejemplo, fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática.

Dosis

Adultos: neutropenia, relacionada a quimioterapia.

IV o SC, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,005 mg) de peso corporal, 1 v/d en infusión endovenosa continua, o infusión subcutánea (SC) o infusión IV de corta duración (15 a 30 minutos), o inyección en bolo subcutáneo (SC), comenzando no antes de 24 horas después de la administración de la última dosis de quimioterapia citotóxica, y tampoco durante el período de veinticuatro horas antes de administración de la quimioterapia. Este esquema se continua por un período de dos semanas, hasta que el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) alcance las diez mil células por milímetro cúbico, posterior a la cima; en pacientes que reciben quimioterapia de altas dosis, filgrastim debe ser continuada hasta conseguir documentar dos CAN de al menos diez mil células por milímetro cúbico. La dosis puede incrementarse si es necesario, en rangos de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,005 mg) de peso corporal por cada ciclo quimioterápico. Promoción del desarrollo mieloide, posterior al trasplante de médula ósea.

Infusión IV (de cuatro o veinticuatro horas), o infusión SC continua (de veinte y cuatro horas), 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,01 mg) de peso corporal, por día, por veintinueve días, comenzando no antes de las veinticuatro horas posteriores al trasplante de médula ósea, y no antes de las veinticuatro horas posteriores de la última dosis de quimioterapia. Cuando el CAN alcance mil células por milímetro cúbico, por tres días consecutivos, la dosis se debe disminuir a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,005 mg) de peso corporal por día. Si el CAN excede de mil células por milímetro cúbico por otros tres días consecutivos, el fármaco debe ser discontinuado. Si posterior-

mente el CAN cae por debajo de mil células por milímetro cúbico, puede reiniciarse la administración con la dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,005 mg) de peso corporal, por día. Si el CAN disminuye por debajo de mil células por milímetro cúbico en cualquier momento durante el reinicio de la dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,005 mg) de peso corporal por día, la dosis debe incrementarse a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,01 mg) de peso corporal por día.

Falla o retraso del desarrollo mielóide, posterior al trasplante de médula ósea (tratamiento). Administración IV o SC de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,005 mg) de peso corporal, por día, durante catorce días. Este tratamiento debe ser repetido después de siete días si no se logra la promoción mielóide. Si la promoción mielóide no ocurre durante el período de siete días posteriores al segundo curso de catorce días de terapia, se puede tratar con 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,01 mg) de peso corporal, por día, durante 14 d.

Neutropenia asociada al síndrome de inmunodeficiencia humana

Administración SC de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,01 mg) de peso corporal, por día, o 300 μg (0,003 mg) tres veces por semana, hasta alcanzar un conteo de neutrófilos normal y estable (CAN mayor o igual a dos mil células por milímetro cúbico). La dosis será ajustada basado en el monitoreo subsecuente del CAN.

Neutropenia congénita: SC 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,006 mg)/kg, 2 v/d.

Neutropenia idiopática o cíclica

Administración subcutánea de 5 μg (0,005 mg)/d.

Dosis usual pediátrica: Neutropenia asociada a quimioterapia, SC 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$.

Farmacocinética

Se administra IV o SC, siendo esta última vía la más utilizada. Después de la administración SC, es rápidamente absorbido. Los niveles en sangre aumentan a lo largo de 2 - 8 horas obteniéndose las concentraciones máximas a las 4 - 5 horas. Se distribuye ampliamente sobre todo en la médula ósea, glándulas adrenales, riñones e hígado. La eliminación es bifásica, con una semivida de distribución de 5 - 8 mi-

nutos y una semivida de eliminación de unas 3,5 horas.

La semivida plasmática está inversamente relacionada con el número de neutrófilos presentes en la sangre. El catabolismo de filgrastim no es conocido. En los estudios en animales, el 90% de filgrastim marcado radioactivamente se eliminó en la orina de 24 horas. Tampoco se conocen los efectos de una disfunción renal o hepática sobre su farmacocinética.

Precauciones

(1) Embarazo: estudios adecuados y bien controlados en humanos aún no han sido realizados. El factor estimulante de colonias puede ser usado durante el embarazo solo si los potenciales beneficios justifican el riesgo potencial sobre el feto. **(2) Lactancia:** no se conoce si se distribuye en la leche materna en humanos; sin embargo, no se han documentado problemas en humanos. Debido a que diversas drogas se distribuyen en la leche materna, se deben tomar precauciones si se administra un factor estimulante de colonias en una mujer en período de lactancia. **(3) Pediatría:** estudios apropiados sobre la relación entre la edad y los efectos de los factores estimulantes de colonias no han sido realizados en la población pediátrica. Pruebas realizadas en infantes y niños no han mostrado diferencias al comparar la farmacocinética con los resultados de los estudios en adultos.

Contraindicaciones

Excepto bajo especiales circunstancias, este fármaco no debe ser utilizado cuando existen los siguientes problemas de salud: hipersensibilidad al factor estimulante de colonias prescrito o a algún componente del producto, o a cualquier otro factor estimulante de colonias, o a proteínas derivadas de la *E. coli*. El riesgo/beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: historia de enfermedad autoinmune, como trombocitopenia autoinmune o enfermedades inflamatorias, como vasculitis. Enfermedad cardiovascular preexistente. Exceso de leucoblastos mieloides en la médula ósea o en sangre periférica.

Sepsis. Leucemia Mieloide Crónica (LMC) o mielodisplasia.

Reacciones adversas

Frecuentes: artralgias o mialgias, dolor óseo (dolor en la columna lumbosacra o pelvis, brazos o piernas), cefalea leve a moderada, rash cutáneo o prurito.

Poco frecuentes: leucocitosis excesiva: usualmente asintomático, enrojecimiento o dolor en la zona de inyección subcutánea.

Raras: alergia o reacción anafiláctica (estornudos), esplenomegalia usualmente asintomática, arritmia supraventricular transitoria, síndrome de Sweet (fiebre; úlceras dérmicas), vasculitis (úlceras dérmicas).

Interacciones

Medicamentos

Fármacos antineoplásicos inhibidores de células de crecimiento rápido: filgrastim induce la proliferación de las células progenitoras de los neutrófilos, por lo que no se deben administrar concomitantemente; debe administrarse al menos 24 horas antes o 24 horas después de la medicación quimioterapéutica. No se han observado interacciones clínicamente relevantes entre el filgrastim y otros fármacos, si bien no se han realizado estudios sistemáticos en este sentido.

Fármacos que producen leucocitosis, sargramostin: pueden potenciar los efectos de filgrastim.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a 25°C. Proteger de la luz.

Advertencia complementaria

Filgrastim puede afectar los resultados de cualquier estudio por imágenes de los huesos.

FLUDARABINA
FOSFATO

R: D

Inyectable 50 mg

Indicaciones

Indicado para el tratamiento inicial de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) y pacientes con LLC que no hayan respondido, o hayan empeorado, durante o después de -como mínimo- un tratamiento que contenga un agente alquilante. También para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado (Lg-NHL) que no hayan respondido, o hayan empeorado, durante o después de - como mínimo - un tratamiento que contenga un agente alquilante.

Dosis

Se recomienda administrarlo exclusivamente por vía IV. La dosis IV recomendada es de 25 mg/m² de superficie corporal, administrados, diariamente durante 5 días consecutivos en cada período de 28 días. Para la inyección IV en bolo, esta dosis se diluye adicionalmente con 10 mL de solución salina. Alternativamente, la dosis requerida aspirada en una jeringa puede diluirse en 100 mL de solución salina e infundir durante aproximadamente 30 min.

Farmacocinética

Se administra sólo por vía parenteral. Se distribuye a nivel intracelular, se transforma en su metabolito activo por la desoxicitidina quinasa (2-fluoro-ara-A-ATP), previamente a nivel sérico a 2-fluoro-ara-A. La excreción de 2F-ara-A ocurre por vía renal, en un 40 a 60% de la dosis IV administrada. El t_{1/2} para el 2-fluoro-ara-A es de 10 h.

Precauciones

(1) Embarazo: estudios en animales han demostrado una mayor incidencia de malformaciones esqueléticas. El factor estimulante de colonias puede ser usado durante el embarazo solo si los potenciales beneficios justifican el riesgo potencial sobre el feto. **(2) Lactancia:** se desconoce si se distribuye en la leche materna en humanos. Evitar dar de lactar. **(3) Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de su uso. **(4) Geriatría:** puesto que son limitados los datos disponibles acerca de su empleo en personas de edad avanzada (más de 75 años), la administración del pre-

parado en este tipo de pacientes se realizará con precaución. **(5) Insuficiencia renal:** fludarabina debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 30 y 70 mL/min), deberá reducirse la dosis hasta en un 50% con estrecha vigilancia del paciente. El tratamiento está contraindicado si la depuración de creatinina es < 30 mL/min. **(6) Insuficiencia hepática:** sin información específica. **(7) Neurotoxicidad:** durante los estudios de dosis/respuesta en pacientes con leucemia aguda, la administración de dosis elevadas de fludarabina se acompañó de efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Los síntomas se presentaron entre 21 y 60 días después de la última dosis. Los pacientes deberán ser estrechamente observados respecto a indicios de efectos secundarios neurológicos. **(8) Alteración del estado de salud:** en pacientes con alteración del estado de salud, debe administrarse con precaución y después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio. Esto es especialmente válido para pacientes con compromiso severo de la función medular ósea (trombocitopenia, anemia o granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infecciones oportunistas. Se debe considerar la posibilidad de emplear un tratamiento profiláctico en pacientes que presentan un riesgo aumentado de desarrollar infecciones oportunistas. **(9) Mielosupresión:** se han reportado casos de mielosupresión grave, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente en relación con posibles signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda evaluar periódicamente los recuentos de sangre periférica para detectar el desarrollo de anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se han informado, en pacientes adultos, varios casos de hipoplasia o aplasia medular de las tres líneas celulares, con la resultante pancitopenia y en algunos casos con desenlace fatal. **(10) Progresión**

de la enfermedad: en pacientes con LLC se ha reportado frecuentemente progresión y transformación de la enfermedad (por ejemplo, síndrome de Richter). **(11) Enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusiones:** se han observado casos de enfermedad de injerto contra huésped (reacción de los linfocitos inmunocompetentes transfundidos hacia el huésped) después de transfusión de sangre sin irradiar a pacientes tratados con fludarabina. Se ha reportado con una elevada frecuencia el desenlace fatal como consecuencia de esta enfermedad. **(12) Lesiones tumorales en piel:** se ha informado la aparición, en algunos pacientes, de empeoramiento reversible o de exacerbaciones en lesiones preexistentes de cáncer de piel durante o después del tratamiento con fludarabina. **(13) Síndrome de lisis tumoral:** se ha informado de la aparición de síndrome de lisis tumoral, asociado al tratamiento con fludarabina en pacientes con gran carga tumoral. Puesto que fludarabina puede inducir una respuesta ya durante la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en aquellos pacientes que presenten riesgo de desarrollar esta complicación. **(14) Fenómenos autoinmunes:** se ha informado sobre la aparición durante o después del tratamiento con fludarabina de fenómenos autoinmunes que han puesto en peligro la vida del paciente y a veces fatales han sido (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, púrpura trombocitopénica, pénfigo, síndrome de Evans) independientemente de la existencia o no de cualquier antecedente de procesos autoinmunes o del resultado de la prueba de Coombs.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a alguno de sus componentes, en pacientes con función renal reducida con depuración de creatinina < 30 mL/min, y en pacientes con anemia hemolítica descompensada. Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones adversas

Frecuentes: mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), fiebre y escalofríos e infección, incluyendo neumonía. Otros efectos referidos frecuentemente son edema, malestar, fatiga, debilidad, neuropatía periférica, trastornos visuales, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y rash cutáneos. Se han reportado infecciones oportunistas serias en varios pacientes. Los efectos secundarios referidos con mayor frecuencia y aquellas reacciones más claramente relacionadas con el preparado, se enuncian a continuación según los sistemas orgánicos afectados. Escalofríos, infección, malestar, debilidad y fatiga. Sistema hemático y linfático: Efectos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y anemia), en la mayoría de pacientes. La mielosupresión puede ser de carácter severo y acumulativo. El efecto prolongado de fludarabina sobre la disminución en el número de linfocitos T, puede llevar a un riesgo incrementado de infecciones oportunistas, incluyendo aquellas debidas a reactivación viral latente como: herpes zoster, virus de Epstein-Barr (VEB) o leucoencefalopatía multifocal progresiva. En pacientes inmunocomprometidos se ha observado la evolución de infecciones/reactivaciones por VEB hacia trastornos linfoproliferativos asociados al VEB.

Poco frecuentes y/o Raras: en casos raros se ha descrito la *ocurrencia de síndrome mielodisplásico*. Trastornos metabólicos y nutricionales: *Se han registrado infrecuentemente casos de síndrome de lisis tumoral* en pacientes tratados con fludarabina. Esta complicación puede incluir hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hiperkalemia, hematuria, cristaluria debida a uratos e insuficiencia renal. El comienzo de este síndrome puede ser precedido de dolor en el flanco y hematuria. Son infrecuentes los cambios en los niveles de enzimas hepáticas y pancreáticas. Sistema nervioso: coma, agitación y convulsiones se presentan raramente y confusión infrecuente. Con frecuencia se ha observado presencia de neuropatía periférica.

Sentidos especiales: son frecuentes los trastornos visuales. Rara vez se ha presentado neuritis óptica, neuropatía óptica y ceguera. Sistema respiratorio: Son frecuentes los casos de neumonía; son poco frecuentes las reacciones de hipersensibilidad pulmonar (infiltrados pulmonares/neumonitis/fibrosis) asociados con disnea y tos. Sistema digestivo: son frecuentes trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos, anorexia, diarrea y estomatitis; poco frecuente sangrado gastrointestinal, especialmente relacionado con trombocitopenia. Sistema cardiovascular: casos raros de insuficiencia cardíaca y arritmia. Sistema genitourinario: Eventos raros de cistitis hemorrágica. Piel y anexos: Son frecuentes erupciones cutáneas. En casos raros puede desarrollarse síndrome de Stevens-Johnson ó necrolisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell). Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de reacciones adversas graves

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Las dosis altas de fludarabina se han asociado con toxicidad irreversible del sistema nervioso central caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte; así como, con trombocitopenia severa y neutropenia debido a la supresión de la médula ósea. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis. El tratamiento consiste en la suspensión del tratamiento y terapia de soporte.

Interacciones

Medicamentos

Pentostatina (deoxicofomicina): en un estudio clínico en el cual se asoció con fludarabina, para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC), se registró una incidencia inaceptablemente alta de toxicidad pulmonar fatal. Por Dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina: pueden reducir la eficacia terapéutica de fludarabina.

Alimentos

En un estudio clínico se encontró que no se afectaron significativamente los parámetros farmacocinéticos de fludarabina.

La administración IV no debe ser mezclada con otros medicamentos

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura ambiente no mayor de 30°C.

Información básica para el paciente

Tanto las mujeres en edad de concebir como los varones fértiles, deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores, como mínimo.

Advertencia complementaria

Durante y después del tratamiento con *fludarabina* debe evitarse la vacunación con organismos vivos.

FLUOROURACILO R: D

Inyectable 50 mg/mL / 10 mL, 50 mg/mL / 5 mL

Indicaciones

(1) Cáncer colorrectal. (2) Cáncer de mama. (3) Cáncer gástrico. (4) Cáncer de páncreas. (5) Cáncer de hígado. (6) Cáncer de cabeza y cuello. (7) Cáncer de esófago. (8) Cáncer cervical.

Dosis

Fluorouracilo debe usarse IV, también intracavitaria, no intratecalmente. Existen muchos regímenes terapéuticos de mono y poli quimioterapia.

Adultos: Inicialmente, de 7 a 12 mg/kg/d IV por 4 d; después de d 3 d, si no hubo toxicidad, administrar 7 a 10 mg/kg c/ 3 a 4 d en un curso total de 2 sem ó 12 mg/kg/d IV por 4 d; después de 3 d, si no hubo toxicidad, administrar 6 mg/kg/d por 4 a 5 d en un curso total de 12 d. Mantenimiento, de 7 a 12 mg/kg IV c/7 a 10 d ó 300 a 500 mg/m²sc IV por 4 ó 5 d, repetidos mensualmente.

Niños: Igual a adultos.

Farmacocinética

Administración IV. Distribución amplia en el organismo, atraviesa la BHE. Metabolismo

principalmente hepático. Excreción respiratoria 60 a 80% como dióxido de carbono y un 15% inalterado por vía renal. Su t_{1/2} es de 10 a 30 minutos y desaparece del plasma en aproximadamente 3 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria y presenta potencial mutagénico, teratogénico, carcinogénico. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna; no se recomienda la lactancia. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas para limitar su uso. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas específicos; sin embargo, se debe considerar la disminución de la función renal en este grupo para reducir la dosis. (5) **Insuficiencia renal:** se recomienda reducir la dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** se requiere disminuir dosis porque se reduce su biotransformación; no administrar con bilirrubinas de más de 5 mg/mL. (7) **Se recomienda no exceder una dosis diaria de 800 mg y hospitalizar al paciente en su primer tratamiento.** (8) **Varicela o herpes zoster o exposición a estas enfermedades.** (9) **Mielodepresión, deficiente estado nutricional.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a fluorouracilo, estado nutricional deficiente, depresión de médula ósea, embarazo, lactancia, infecciones severas.

Reacciones adversas

Frecuentes: mielosupresión (dosis limitante, con trombocitopenia, anemia y leucopenia cuya severidad determinará futuras dosis de fluorouracilo, puede presentarse entre los días 9 y 14, con recuperación alrededor de los días 25 a 30); toxicidad gastrointestinal (con estomatitis, esófago faringitis que puede llevar a ulceración, anorexia, náusea, vómito y diarrea, que pueden ser graves); alopecia; dermatitis máculo-papular, prurito; fotosensibilidad e hiperpigmentación.

Poco frecuentes: ulceración gastrointestinal, sangrado; toxicidad cardiovascular con angina e isquemia miocárdica; fisuras y sequedad de la piel.

Raras: neurotoxicidad (con síndrome cerebeloso agudo requiere interrupción del medicamento); estenosis del conducto lacrimal, ftofobia, tromboflebitis; agranulocitosis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No existe antídoto específico y sus manifestaciones anticipadas pueden ser náusea, vómito, diarreas, sangrado intestinal; se requiere terapia de soporte, antibióticos y transfusiones.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes (warfarina): el efecto anti-coagulante de la Warfarina puede ser incrementado.

Depresores de médula ósea y radioterapia: se requiere reducir dosis de fluorouracilo por potenciación de mielotoxicidad.

Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida): las tiazidas pueden prolongar la leucopenia inducida por el fluorouracilo.

Fármacos que producen discrasias sanguíneas: mayor riesgo de leucopenia y trombocitopenia.

Hidantoínas (Fenitoina): las concentraciones séricas de fenitoina pueden incrementarse, incrementándose los efectos tóxicos.

Folinato cálcico, cimetidina: incrementan efectos tóxicos de fluorouracilo.

Levamisol: aumenta hepatotoxicidad.

Metronidazol: reduce depuración de fluorouracilo y aumenta toxicidad.

Tamoxifeno: aumenta riesgo de tromboembolismo.

Vacunas: se recomienda aplicación sólo después de 3 a 12 meses de terminado el tratamiento.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede disminuir la concentración sérica de albúmina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener bajo 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. A menor temperatura puede precipitar pero sin sufrir alteración. A concentraciones de 1 mg/mL y 2 mg/mL, diluido en cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%, es estable por 24 a 48 horas entre 20 a 25°C. La estabilidad es de menor tiempo en recipientes de vidrio.

Información básica para el paciente

Recomendar evitar ambientes o personas infectadas, inmunizaciones. Informar sobre efectos adversos y anticoncepción. Cuidado de la cavidad oral. Vigilancia de deposiciones, y dar aviso si se presentaran más de 3 deposiciones líquidas por día. Evitar la sobre exposición al sol, con crema.

Advertencia complementaria

Preparar la solución con dextrosa 5% o cloruro de sodio 0,9%. La preparación puede decolorarse sin que afecte su potencia y seguridad. Si precipita a bajas temperaturas, redisolver la medicación en baño maría (60°C) agitando vigorosamente.

FOLINATO CÁLCICO R: C

Tableta equivalente a 15 mg ácido folínico
Inyectable equivalente a 50 mg ácido folínico

Indicaciones

(1) Toxicidad por metotrexato, pirimetamina o trimetoprima (tratamiento y profilaxis). Mucositis y mielosupresión inducidos por quimioterapia. (2) Anemia megaloblástica (por deficiencia de ácido fólico). (3) Carcinoma colorrectal (se usan juntos con fluorouracilo).

Dosis

Adultos: El ácido folínico se utiliza principalmente como un antídoto para los antagonistas del ácido fólico, como el metotrexato, ácido folínico se administra como folinato de calcio aunque las dosis se expresan en términos

de ácido fólico, 1,08 mg de folinato cálcico anhidro, 1,27 mg de folinato cálcico pentahidratado, cada uno equivalente a cerca de 1 mg de ácido fólico. El folinato cálcico puede administrarse VO, por inyección IM, o mediante inyección o infusión IV. Se ha recomendado que las dosis orales no deben ser mayor de 50 mg, ya que la absorción es saturable. El ácido fólico se utiliza con dosis altas de metotrexato en terapia antineoplásica para reducir la toxicidad del metotrexato (rescate con ácido fólico), el rescate de folinato cálcico es necesario cuando el metotrexato se administra a dosis superiores a 500 mg/m² y ser considerados con dosis de metotrexato de 100 a 500 mg/m², a veces puede ser considerado en pacientes que han recibido dosis más bajas. El ácido fólico se usa también con fluorouracilo para mejorar el efecto citotóxico en el cáncer colorrectal avanzado, tanto el régimen de dosis alta (por lo general las dosis de ácido fólico 200 mg/m², seguido por fluorouracilo) y el régimen de baja dosis (20 mg/m²), se han utilizado. El ácido fólico, como el ácido fólico, es eficaz en el tratamiento de la deficiencia de folato en la anemia megaloblástica, dosis orales de 15 mg/d, vía IM hasta 1 mg/d.

Niños: Igual a adultos.

Farmacocinética

Se absorbe bien por VO e IM, se convierte rápidamente en folatos biológicamente activos. Metabolismo en el hígado y en el LCR. Amplia distribución en todos los tejidos del cuerpo. Los folatos se excretan principalmente en la orina, con pequeñas cantidades en las heces.

Precauciones

(1) **Embarazo:** se aconseja utilizar sólo si el beneficio potencial supera el riesgo. (2) **Lactancia:** se aconseja precaución, no hay información disponible. (3) **Pediatría:** puede incrementar la frecuencia de convulsiones en niños susceptibles, por acción antagonista de efectos anticonvulsivantes de barbitúricos, hidantoína y primidona. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que muestren problemas. (5) **Insuficiencia renal:** se requiere ajustar

dosis y monitoreo diario de niveles séricos de creatinina y metotrexato, hidratación continua y alcalinización urinaria. (6) **Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios que demuestren problemas específicos. (7) **No se puede administrar intratecalmente.** (8) **Evitar la administración simultánea de metotrexato.** (9) **No está indicado para la anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de vitamina B₁₂.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al folinato cálcico. Anemia perniciosa o por deficiencia de vitamina B₁₂, contraindicada inyección intratecal.

Reacciones adversas

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, fiebre después de su uso parenteral, trastornos gastrointestinales, insomnio, agitación y depresión después de altas dosis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Fluorouracilo: se potencian los efectos tóxicos y terapéuticos de este agente, especialmente en el tracto gastrointestinal.

Fenobarbital, fenitoína, primidona: folatos posiblemente reducen concentración de fenobarbital, fenitoína y primidona.

Antagonistas del ácido fólico como el metotrexato: a menos que la intención sea anular el efecto de los antagonistas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede dificultar el diagnóstico de anemia perniciosa.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 20 a 25°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Las tabletas se pueden tomar con o sin alimentos.

Advertencia complementaria

También puede ser infundida en glucosa 5 ó 10% o lactato sódico, es inapropiado para la anemia megaloblástica secundaria a la deficiencia de vitamina B₁₂.

GEMCITABINA (COMO R: D CLORHIDRATO)**Inyectable 200 mg****Inyectable 1g****Indicaciones**

(1) Cáncer pulmonar de células no pequeñas, avanzado o metastático, sola o en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea. (2) Cáncer de páncreas, avanzado o metastático como cáncer pancreático refractario a 5-FU; tratamiento de primera línea. (3) Cáncer de vejiga. (4) Cáncer de ovario: sola o en combinación, en pacientes con carcinoma epitelial de ovario recurrente que han recaído después de un tratamiento basado en platino. (5) Cáncer de mama: sola o en combinación con paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama con recurrencia local o metastático no resecable, que ha recaído después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina a menos que estuviera clínicamente contraindicada. (6) Cáncer de cerviz, avanzado o metastático: en combinación como tratamiento de primera línea. (7) Cáncer del tracto biliar, también sola o en combinaciones en cáncer de riñón y testicular refractario avanzado.

Dosis

Adultos: La dosis recomendada de 1 000 mg/m², administrada en una infusión IV de 30 minutos. Ésta debe ser repetida 1 v/sem por 3 sem, seguidas de un período de descanso de 1 sem. Este ciclo de cuatro semanas deberá ser repetido posteriormente. La dosis se reduce en función de la toxicidad experimentada por el paciente. Pacientes ancianos mayores de 65 años, es bien tolerada.

Deterioro renal y hepático, debe utilizarse con precaución, pues no se han realizado estudios.

Niños: No ha sido estudiada.

Farmacocinética

Es rápidamente depurada del plasma, principalmente por biotransformación a 2'-desoxi-2',2'-difluorouridina (dFdU) inactivo. Menos de 10% de una dosis intravenosa se recupera en la orina inalterada. Gemcitabina y dFdU son los únicos compuestos que se encuentran en el plasma y constituyen 99% de las sustancias relacionadas con el fármaco que se recuperan en la orina. La UPP no es significativa. Los estudios farmacocinéticos a dosis únicas y múltiples, en poblaciones, mostraron que el volumen de distribución es influido significativamente por el sexo. La depuración sistémica, varía de 30 L/h/m² a aproximadamente 90 L/h/m², es afectada por la edad y el sexo; los que ocasionan diferencias en las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y en la velocidad de eliminación (vida media) de la circulación sistémica. En los tiempos de infusión recomendados, la vida media varía de 32 a 94 minutos, dependiendo de la edad y el sexo.

Precauciones

Se ha demostrado que la prolongación del tiempo de infusión y el aumento en la frecuencia de la dosificación aumentan la toxicidad. Puede suprimir la función de la médula ósea manifestada por leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga, embarazo, lactancia y niños.

Reacciones adversas

Frecuentes: anemia, leucopenia y trombocitopenia. También se ha reportado leucopenia febril. Náuseas y vómitos, fácilmente manejable con los antieméticos convencionales; diarrea y estomatitis.

Proteinuria y hematuria leves. Erupción cutánea generalmente leve, en ocasiones asociada a prurito; alopecia mínima. Disnea, fiebre,

cefalea, escalofrío, mialgias, astenia y anorexia; tos, rinitis, malestar y sudoración como síntomas aislados. Edema/edema periférico, hipotensión.

Poco frecuentes: neumonitis intersticial.

Raras: hipersensibilidad, reacción anafilactoide, edema pulmonar, neumonitis intersticial, o síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA). Si se presentara alguno, se debe considerar suspender el tratamiento. La instalación temprana de medidas de soporte puede ayudar a aminorar el efecto. Síndrome urémico hemolítico (SUH); debe suspenderse de inmediato a los primeros signos o evidencias de anemia microangiopática hemolítica como pueden ser una disminución rápida de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno de úrea sanguíneo o DHL. La insuficiencia renal puede no ser reversible aún con la suspensión del tratamiento, pudiera llegar a requerirse diálisis. Se ha reportado insuficiencia cardíaca y arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular, vasculitis periférica y gangrena. Reacciones cutáneas severas, incluyendo descamación y erupciones cutáneas bulosas. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: se han reportado reacciones a la radiación.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No existen antídotos conocidos para la sobredosificación. Se han administrado dosis tan elevadas como de 5,7 g/m² mediante infusión IV a lo largo de 30 minutos cada 2 semanas con una toxicidad clínicamente aceptable.

Si se sospecha una sobredosis, el paciente debe ser evaluado con recuentos sanguíneos apropiados y de ser necesario, recibir terapia de soporte.

Interacciones

Radioterapia

Concomitante (administrada junta o con menos de 7 días de diferencia): la toxicidad asociada con esta terapia multimodal es de-

pendiente de muchos factores diferentes, incluyendo dosis de gemcitabina, frecuencia de la administración, dosis de radiación, técnica de planeación de radioterapia, tejido objetivo y volumen objetivo. Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante.

En un solo estudio, en donde se administró gemcitabina a una dosis de 1000 mg/m² hasta por seis semanas consecutivas en forma concomitante con radioterapia torácica, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se observó toxicidad significativa en la forma de mucositis grave que potencialmente ponía en peligro la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, en pacientes que recibieron altos volúmenes de radioterapia (volúmenes medios de tratamiento de 4,795 cm³). Los estudios realizados posteriormente han sugerido que es posible administrar gemcitabina a dosis menores con radioterapia concomitante con toxicidad predecible.

Se han administrado dosis de radiación torácica de 66 Gy con gemcitabina (600 mg/m², en cuatro ocasiones) y cisplatino (80 mg/m², 2 veces) durante 6 semanas.

Algunos estudios de fase I y II han mostrado que es factible administrar gemcitabina como agente único hasta 300 mg/m²/semana con radioterapia en cáncer pulmonar de células no pequeñas y en cáncer de páncreas.

El régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación, no se ha determinado aún para todos los tipos de tumores.

No concomitante (administrada con más de 7 días de diferencia): el análisis de los datos no indica ningún incremento en la toxicidad cuando gemcitabina se administra más de 7 días antes de la radiación, con excepción de lesiones propias a la misma. Los datos sugieren que gemcitabina puede iniciarse después de que los efectos agudos de la radiación se han resuelto o cuando menos una semana después de la radiación.

Se han reportado lesiones por la radiación en tejidos "blanco" (por ejemplo: esofagitis,

colitis y neumonitis) en asociación, tanto con el uso de gemcitabina concomitante como no concomitante.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Este medicamento solo debe ser usado por personal especializado en el manejo de terapia del cáncer.

Información complementaria

Los viales de gemcitabina deben ser reconstituidos adicionando 5 a 25 mL de una solución de NaCl sin preservantes. Agitar la solución antes de su administración.

HIDROXICARBAMIDA R: D (HIDROXIUREA)

Tableta 500 mg

Indicaciones

(1) Leucemia mieloide crónica. (2) Cáncer de cabeza y cuello (asociado a radioterapia). (3) Cáncer refractario de ovario. (4) Policitemia vera (tratamiento paliativo). (5) Anemia de células falciformes. (6) Tumores sólidos. (7) Melanoma. (8) Trombocitosis, esencial.

Dosis

Adultos: Leucemia mieloide crónica y tumores sólidos, 20 - 30 mg/kg/d en dosis única, un período de prueba para determinar eficacia antineoplásica de 6 sem, terapia indefinida en pacientes que muestran regresión o detención del crecimiento del tumor, sin embargo, si presenta marcada depresión de la médula ósea el tratamiento debe ser interrumpido. Tratamiento paliativo de anemia de células falciformes, con recurrente y moderada a grave crisis de dolor: Dosis inicial 15 mg/kg/d (basado en el peso real o ideal del paciente, el que sea menor), dosis única. Algunos que reciben la dosis inicial presentan grave o potencialmente mortal mielosupresión y requie-

ren interrupción del tratamiento y reducción de dosis posteriores. la dosis se debe ajustar de acuerdo a conteo celular sanguíneo que debe ser c/2 sem, policitemia vera dosis inicial 15 - 20 mg/kg/d, también se ha iniciado con 30 mg/kg/d por 1 sem, seguida de 15 mg/kg/d. Carcinoma ovárico VO, 80 mg/kg en 1 sola dosis c/3 d ó 20 - 30 mg/kg/d en 1 sola dosis, carcinoma de cabeza y cuello, 80 mg/kg en 1 sola dosis c/3d en combinación con la radioterapia, la administración de hidroxurea debe iniciarse al menos siete días antes de la iniciación de la terapia de radiación y debe mantenerse en observación adecuada durante la radioterapia y de forma indefinida. Melanoma VO, 80 mg/kg pc en 1 sola dosis c/3 d ó 20 - 30 mg/kg/d en 1 sola dosis.

Niños: Los regímenes para este grupo etario aún no han sido establecidos.

Farmacocinética

Buena absorción en TGI, alcanza picos plasmáticos en 1 - 4 h. El efecto de los alimentos en la absorción no ha sido determinada. Biodisponibilidad, formas farmacéuticas de liberación inmediata 100%, en pacientes con cáncer 79%. Distribución amplia en el organismo, se distribuye en la leche y líquidos corporales, atraviesa la BHE. La UPP es 80%. Metabolismo hepático 5% de la administración oral. Excreción renal, 80% a las 12 h, como úrea y como droga inalterada, una pequeña cantidad como dióxido de carbono por los pulmones, también en la leche materna, t_{1/2} es de 3 a 4 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** presenta toxicidad fetal, atraviesa la placenta, se recomienda anticoncepción, estudios adecuados y bien controlados no se han realizado en mujeres embarazadas. Durante el primer trimestre se recomienda que el uso de antineoplásicos, especialmente la quimioterapia de combinación, deben evitarse siempre que sea posible, aunque la información es limitada debido a los relativamente pocos casos de administración de antineoplásicos durante el embarazo, el

potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estos medicamentos deben ser considerados, otros riesgos para el feto que incluyen reacciones adversas observadas en general adultos. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna; no se recomienda lactancia, debido al potencial de efectos adversos graves, la decisión debe ser adoptada de suspender la lactancia o suspender la medicación, teniendo en cuenta la importancia de la medicación a la madre. (3) **Pediatría:** no hay estudios adecuados en esta población, los niños pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxurea. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados; sin embargo, es necesario considerar la relación edad con disminución de la función renal para deducir dosis. (5) **Insuficiencia renal:** se recomienda disminuir dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** debe efectuarse ajuste de dosis. (7) **Pacientes expuestos o con varicela o herpes zoster:** debe medirse riesgo versus beneficio del uso de hidoxicarbamida. (8) **Mielosupresión.** (9) **Anemia severa, infección.** (10) **Radioterapia o terapia previa con citotóxicos.** (11) **Toxicidad pancreática.** (12) **Los citotóxicos tienen tanto la actividad anti-cáncer y el potencial de dañar el tejido normal.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a hidoxicarbamida o a cualquiera de sus componentes, en combinación con antiretrovirales, embarazo, la lactancia materna, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (si es grave, debe corregirse con la reposición de sangre entera antes de iniciar la terapia con hidroxurea), depresión de la médula ósea, varicela, existente o reciente (incluyendo exposición reciente), neuropatía, Herpes zoster (riesgo de enfermedad generalizada grave), infección por el VIH, tratamiento concomitante con fármacos antirretrovirales, infecciones, deterioro de la función renal, tener precaución en pacientes que han tenido un tratamiento previo con fármacos citotóxicos y radioterapia.

Reacciones adversas

Anemia, anormalidades de las plaquetas; leucopenia, neutropenia, *mielosupresión*, *trombocitopenia*, tos o ronquera, fiebre o escalofríos; dolor del costado o parte baja de la espalda, micción dolorosa o difícil, *anorexia*, *náuseas*, *vómito*, *diarrea*, *constipación*, *somnolencia*, *melanoniquia*, ennegrecimiento de las uñas, estomatitis, pérdida de cabello, enrochamiento máculo-papular, ulceración de la piel y edema facial, toxicidad hepática, GI, dermatológica, hiperuricemia, enfermedad metastásica cerebral (confusión, convulsiones, mareos, alucinaciones, dolor de cabeza), deterioro de la función renal (dificultad para orinar), enrojecimiento de la piel en el lugar, de irradiación, erupción cutánea y prurito, puntitos rojos en la piel, sangrado o moretones inusuales, trastornos neurológicos, cefalea, alucinaciones, convulsiones; desorientación, hiperuricemia o neuropatía por ácido úrico (dolor en las articulaciones, hinchazón de pies o piernas, se produce usualmente durante el tratamiento inicial en pacientes con leucemia o linfoma), fiebre, escalofríos, malestar, edema, astenia, disuria, supresión de la función del túbulo renal, infiltrado pulmonar difuso, fibrosis pulmonar, hepatotoxicidad, neuropatía periférica severa o pancreatitis en pacientes con HIV.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No existe tratamiento específico.

Interacciones

Medicamentos

Uricosúricos: ajustar dosis, la hidoxicarbamida puede elevar el ácido úrico sérico.

Depresores de médula ósea y radioterapia: se potencia el efecto mielosupresor de la hidroxicarbamida.

Clozapina aumenta el riesgo de agranulocitosis.

Probenecid, sulfipirazona: hidroxurea puede aumentar la concentración de ácido úrico en sangre.

Depresores de la médula ósea, radioterapia: depresión aditiva de la médula ósea.

Didanosina, estavudina, agentes antirretrovirales: en pacientes infectados por VIH, pancreatitis mortal y no mortal, toxicidad hepática, insuficiencia hepática y neuropatía periférica.

Vacunas de virus vivos: los mecanismos de defensa normales pueden ser suprimidas por la terapia con hidroxíurea, el uso concurrente con una vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, aumentar la parte o los efectos adversos del virus de la vacuna y/o disminución de la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar las concentraciones de úrea, creatinina y ácido úrico.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 30°C, de preferencia a 25 ° C.

Información básica para el paciente

La importancia de una estrecha vigilancia por el médico, evitar las vacunas a menos que sea aprobado por el médico; otras personas en el hogar del paciente deben evitar la inmunización con la vacuna antipoliomielítica oral, evitar otras personas que han tomado la vacuna antipoliomielítica oral o protegerse con una máscara que cubra la nariz y la boca, si se produce depresión de la médula ósea evitar la exposición a las personas con infecciones, especialmente durante el período de recuentos sanguíneos bajos, consultar con el médico inmediatamente si tiene fiebre o escalofríos, tos o ronquera, dolor del costado o de parte baja de la espalda o micción dolorosa o difícil, controlarse con el médico de inmediato si se presenta sangrado o moretones inusuales: orina color negro, alquitranadas, sangre en la orina o puntos rojos en la piel.

Advertencia complementaria

Puede inducir macrocitosis y enmascarar deficiencia de ácido fólico, se recomienda administrar ácido fólico en pacientes que recibieron

la droga. Exig directrices para el manejo de fármacos citotóxicos: personal calificado debe reconstituir citotóxicos en áreas designadas, deben ser usados ropa de protección (guantes, batas y máscaras); los ojos deben ser protegidos y tener medios de primeros auxilios especificados, las personas embarazadas deben evitar la exposición a los fármacos citotóxicos (todas las mujeres en edad fértil deben ser informadas del riesgo reproductivo); utilizar procedimientos para evitar derrames y la eliminación segura de material de desecho, incluyendo jeringas, envases y material absorbente, la exposición del personal a los fármacos citotóxicos deben ser monitoreadas. Monitorear en el paciente: hemoglobina, hematocrito, recuento de leucocitos total y diferencial, de plaquetas.

IFOSFAMIDA

R: D

Inyectable 1 g

Indicaciones

(1) Sarcoma de tejido blando y óseo. (2) Osteosarcoma. (3) Sarcoma de Ewing. (4) Linfoma no Hodgkin. (5) Cáncer de pulmón. (6) Tumores germinales de testículo. (7) Cáncer de ovario. (8) Neoplasia testicular. (9) Cáncer cervical. (10) Carcinoma de cabeza y cuello. (11) Linfomas Hodgkin. (12) Carcinoma de mama. (13) Leucemia linfocítica aguda. (14) Neuroblastoma. (15) Tumores de células germinales del ovario. (16) Carcinoma de vejiga. (17) Carcinoma de endometrio. (18) Carcinoma del timo en recaída o refractario. (19) Tumor de Wilms como tratamiento de segunda línea en pacientes que no han respondido o cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento anterior.

Dosis

Adultos: Tumor de células germinales testiculares 1,2 mg/m²sc/d IV por 5 d c/3 sem, asociado a mesna, sarcomas, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer uterino IV, 1,2 - 2,5 g/m²/d

por 3 - 5 d repetir conforme a necesidad y tolerancia.

Niños: Dosis no ha sido establecida.

Farmacocinética

Solo administración IV, atraviesa la BHE y penetra en el LCR. Se distribuye y excreta en la leche materna. Tiene un Vd de 30 L. Metabolismo hepático. Excreción renal del 70 al 86%, como droga inalterada (61%). El $t_{1/2}$ es de 4 - 8 h, se incrementa con la edad y obesidad.

Precauciones

(1) **Embarazo:** ocasiona daño fetal, no se han realizado estudios adecuados, presenta potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico. Evitar su uso. Se aconseja métodos anticonceptivos adecuados durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento en los hombres o las mujeres. (2) **Lactancia:** se excreta por leche materna; no se recomienda o interrumpir la alimentación de pecho. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados. (4) **Geriatría:** no se dispone de estudios adecuados. (5) **Insuficiencia renal:** no se han realizado estudios adecuados, evite si la concentración de creatinina sérica supera los 120 $\mu\text{moles/L}$. (6) **Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios adecuados, evitar su uso. (7) **Varicela o herpes zoster o exposición a estas enfermedades.** (8) **Depresión de médula ósea.** (9) **Cistitis hemorrágica aguda.** (10) **Infección del tracto urinario u obstrucción baja del mismo.** (11) **Enfermedades infecciosas.** (12) **Garantizar equilibrio electrolítico satisfactorio y la función renal antes de cada curso** (riesgo de disfunción tubular, síndrome de Fanconi o diabetes insípida si no se trata de inmediato la toxicidad renal).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ifosfamida, depresión de la médula ósea, varicela existente o reciente (incluyendo exposición reciente), herpes zoster (riesgo de enfermedad generalizada grave), deterioro de la función hepática, infección o deterioro de la función renal, mielosupresión,

obstrucción del tracto urinario, infección aguda (incluida la infección del tracto urinario), daño urotelial, embarazo, lactancia materna.

Reacciones adversas

Encefalopatía (agitación, confusión, alucinaciones visuales y auditivas, cansancio inusual, mareo, convulsiones, coma), leucopenia, trombocitopenia (rara vez se asocian con sangrado o moretones inusuales, sangre negra, alquitranada, sangre en la orina o las heces, puntos rojos en la piel), urotoxicidad (cistitis hemorrágica, disuria, polaquiuria, sangre en orina, micción frecuente, dolor al orinar), náuseas, vómitos, pérdida del cabello, mielosupresión, anorexia; alopecia, hiperpigmentación, somnolencia moderada, mutismo, estupor, desorientación, disfunción craneal severa, fatiga, malestar, polineuropatía, manifestaciones extrapiramidales, neuropatía periférica, toxicidad renal, nefrotoxicidad, efectos electrolíticos, anemia, hepatotoxicidad, infección, como resultado de leucopenia (fiebre o escalofríos, tos o ronquera; dolor del costado o parte baja de la espalda, micción dolorosa o difícil), nefrotoxicidad, flebitis enrojecimiento, hinchazón o dolor en el sitio de la inyección), cardiotoxicidad, polineuropatía, toxicidad pulmonar (tos o dificultad para respirar), estomatitis (llagas en la boca y los labios), síndrome de Fanconi; estomatitis, mucositis, diarrea, psicosis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se conoce un antídoto específico, el tratamiento consiste en supresión de la droga e iniciación de medidas de apoyo apropiadas para el tipo de toxicidad observada. Azul de metileno (por ejemplo, 50 mg en una solución acuosa al 1 - 2% inyectados IV más de 5 min) puede ser útil en el tratamiento de la encefalopatía inducida por ifosfamida.

Interacciones

Medicamentos

Depresores de médula ósea, radioterapia: potencian toxicidad hematológica.

Inductores de enzimas hepáticas: pueden potenciar toxicidad

Vacunas: contraindicaciones hasta 3 a 12 meses después de concluido tratamiento. Puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, aumentar efectos adversos del virus de la vacuna y/o disminuir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna.

Cumarinas: posiblemente mejora del efecto anticoagulante de la cumarina.

Clozapina: aumento del riesgo de agranulocitosis.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores séricos de ALT, AST, LDH, bilirrubina, úrea y creatinina sérica.

Información básica para el paciente

Importancia de una estrecha vigilancia por el médico, evitar las inmunizaciones a no ser sean aprobadas por el médico, otras personas en el hogar del paciente deben evitar la inmunización con la vacuna antipoliomielítica oral, evitar a personas que han tomado vacuna antipoliomielítica oral en los últimos meses o protegerse con una máscara que cubra la nariz y boca, tener cuidado si se produce depresión de la médula ósea, evitar exposición a personas con infecciones, especialmente durante los períodos de los recuentos sanguíneos bajos, consultar con el médico inmediatamente si tiene fiebre o escalofríos, tos o ronquera, dolor del costado o de la parte baja de la espalda, o micción dolorosa o difícil, consultar con el médico inmediatamente si se presenta sangrado o moretones inusuales; orina negra, alquitranadas, sangre en la orina o las heces, o puntos rojos en la piel.

Advertencia complementaria

Control del paciente sobre el examen de orina, hematuria microscópica (recomendado antes de cada dosis), hematocrito, hemoglobina, recuento de leucocitos total y diferencial, plaquetas (las determinaciones se recomienda antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos durante la terapia, la frecuencia varía según el estado clínico, el agente, la dosis, y otros agentes que se

utilizan al mismo tiempo). Para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica, se recomienda hidratación adecuada antes y durante al menos 72 horas después del tratamiento para garantizar la producción de orina, el uso concurrente de un agente para prevenir la cistitis hemorrágica como mesna, el paciente debe orinar con frecuencia para evitar el contacto prolongado de metabolitos irritantes con la mucosa de la vejiga. Consideraciones de seguridad para el manejo de este medicamento: uso de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de medicamentos parenterales, uso de guantes desechables y mascarillas quirúrgicas, uso de técnicas apropiadas para evitar la contaminación con los medicamentos, área de trabajo y operador durante la transferencia entre los envases, eliminación prudente y adecuada de agujas, jeringas, frascos, ampollitas.

MELFALÁN

R: D

Tableta 2 mg

Indicaciones

(1) Mieloma múltiple. (2) Cáncer de ovario. También puede utilizarse en cáncer de mama y testículo.

Dosis

Adultos: Mieloma múltiple: 0,25 mg/kg/d VO, por 4 d c/6 sem ó 6 a 8 mg/m²sc VO por 4 d c/4 sem.

Niños: Hasta los 12 años la dosis no ha sido establecida.

Farmacocinética

Biodisponibilidad variable, 23 a 71%. Absorción irregular desde el TGI. Distribución amplia en los fluidos corporales. Unión a proteínas en 90%. Es desactivado en los líquidos y tejidos corporales, permaneciendo activo en la sangre aproximadamente 6 h. Excreción renal en un 50% y fecal en un 20 a 50%. Su t_{1/2} es de 1,5 a 4 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** presenta potencial mutagénico, carcinogénico y teratogénico; se recomienda anticoncepción. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna, no se recomienda lactancia. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas específicos para limitar su uso. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (5) **Insuficiencia renal:** se requiere reducir dosis al 50% si la creatinina es mayor de 1,5 mg/dL. (6) **Insuficiencia hepática:** no se requiere ajuste de dosis. (7) **Mielosupresión acumulativa:** puede ocurrir con dosis repetidas. (8) **Segunda malignidad es un potencial efecto tardío de este agente:** carcinomas, leucemias o síndromes de mieloproliferativos. (9) **Riesgos muy altos en pacientes con varicela, herpes zoster o con historia de gota o litiasis renal.** (10) **Radioterapia o terapia previa con citotóxicos.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a melfalán.

Reacciones adversas

Frecuentes: mielosupresión (con neutropenia y trombocitopenia).

Poco frecuentes: toxicidad gastrointestinal (con náusea, vómito y diarrea); hiperuricemia o neuropatía con ácido úrico; hipersensibilidad que lleva a la anafilaxia hasta en 2,4% de los pacientes.

Raras: hepatotoxicidad, que incluye enfermedad veno-oclusiva, vasculitis y fibrosis pulmonar.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Melfalán no es dializable.

Interacciones**Medicamentos**

Alopurinol, colchicina o probenecid: necesitan ajustar dosis porque melfalán induce hiperuricemia.

Depresores de médula ósea, radioterapia: se debe reducir la dosis de melfalán.

Vacunas: se recomienda inmunización entre 3 a 12 meses después de terminado el tratamiento de quimioterapia.

Cisplatino: afecta farmacocinética de melfalán, induce disfunción renal.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores de 5-hidroxiindolacético. Puede incrementar los valores de ácido úrico sérico y urinario.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Informar sobre los efectos adversos, reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión, toxicidad pulmonar, necesidad de anticoncepción.

MERCAPTOPURINA R: D

Tableta 50 mg**Indicaciones**

(1) Leucemia linfocítica aguda. (2) Leucemia mielógena crónica. (3) Linfoma no-Hodgkin. (4) Colitis ulcerosa. (5) Enfermedad de Crohn.

Dosis

Adultos: Leucemia linfocítica aguda, dosis habitual 1,5 - 2,5 mg/kg/d 1 v/d, la dosis de inducción habitual de mercaptopurina que ha sido utilizado para pacientes pediátricos y adultos es de 2,5 mg/kg/d, esta dosis generalmente es de 50 ó 100 - 200 mg en un promedio de 5 años en pacientes pediátricos o adultos respectivamente. Si no hay mejoría clínica o pruebas definitivas de la remisión hematológica y si la toxicidad no se ha desarrollado después de un período de 4 sem, la dosis puede ser incrementada cuidadosamente hasta 5 mg/kg/d.

Niños: En leucemias: 2,5 mg/kg/d.

Farmacocinética

Absorción en el TGI es variable e incompleta, generalmente se absorbe alrededor del 50% de la dosis. La mercaptopurina y sus metabolitos se distribuyen por todo el agua corporal total, cruza la barrera hematoencefálica, las concentraciones de la PPC no son suficientes para el tratamiento de leucemia meníngea, no se sabe si se distribuye en la leche, Excreción en la orina como fármaco inalterado y metabolitos, el 11% de una dosis oral se recuperó en la orina dentro de las 6 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** potencial teratogénico; evitarse en gestantes, las mujeres que reciben mercaptopurina durante el primer trimestre de embarazo tienen una mayor incidencia de aborto, el riesgo de malformaciones en los hijos sobrevivientes de exposición durante el primer trimestre a la droga no es conocida, se debe utilizar durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican claramente los posibles riesgos para el feto. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna, no se recomienda su uso, debido al potencial de reacciones adversas graves de mercaptopurina en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o la droga. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas y limiten su uso. (4) **Geriatría:** no hay estudios adecuados, se recomienda vigilar la función renal. (5) **Insuficiencia renal:** se recomienda disminuir la dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** se recomienda disminuir la dosis. (7) **Varicela o herpes zoster o exposición a estas enfermedades.** (8) **Paciente con gota o enfermedad litiasica renal.** (9) **Depresión de médula ósea.** (10) **Pacientes que reciben medicamentos mielosupresores.** (11) **Pruebas de función hepática elevadas.** (12) **Ictericia.** (13) **Hepatomegalia.** (14) **Anorexia con sensibilidad en el hipocondrio derecho.** (15) **Pruebas de hepatitis tóxica.** (16) **Se produce estasis biliar.** (17) **Disminución de la hipersensibilidad celular.** (18) **Rechazo a los injertos.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a mercaptopurina, resistencia a este agente, embarazo, lactancia.

Reacciones adversas

Leucopenia, anemia, trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, ictericia, colestasis, ascitis, hepatotoxicidad, encefalopatía hepática y/o elevadas concentraciones de enzimas hepáticas por lo general asociado con necrosis y fibrosis hepática grave, se han producido muertes por necrosis hepática, anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, malestar epigástrico, mucositis, ulceraciones del epitelio intestinal, lesiones de candidiasis oral, mayor riesgo de pancreatitis en pacientes con tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, hiperpigmentación cutánea, erupción cutánea, erupción papular liquenoide, fiebre, dolor de cabeza, debilidad excesiva, hiperuricemia, oliguria, insuficiencia renal, hematuria, cristaluria, supresión de médula ósea, ulceración intestinal, pancreatitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No es dializable.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol: inhibe el metabolismo oxidativo de la mercaptopurina, con el aumento de efectos tóxicos de la mercaptopurina.

Fármacos hepatotóxicos: posible aumento del riesgo de toxicidad hepática.

Warfarina: potenciar y disminuir la actividad anticoagulante de la warfarina.

Cumarinas: mercaptopurina posiblemente reduce efecto anticoagulante de la cumarina.

Cotrimoxazol, Trimetoprim: mayor riesgo de toxicidad hematológica.

Clozapina: aumento del riesgo de agranulocitosis.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Mercaptopurina pueden interferir con SMA (analyzer secuencial múltiple) 12/60 determinaciones, dando falsamente valores elevados de glucosa y de ácido úrico.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 25°C. Conservar en recipientes bien cerrados.

Información básica para el paciente

Informar sobre efectos adversos y necesidad de anticoncepción; es necesaria vigilancia médica por mielosupresión.

Advertencia complementaria

Concentraciones séricas de transaminasas, fosfatasa alcalina y de bilirrubina deben determinarse a intervalos semanales durante el inicio de la terapia con mercaptopurina y en intervalos mensuales a partir de entonces.

MESNA

R: B

Inyectable 100 mg/mL / 4 mL

Tableta 600 mg

Indicaciones

(1) Prevención de la cistitis hemorrágica inducida por la ifosfamida (síndrome de irritación de la vejiga con hemorragia). (2) Prevención de la cistitis hemorrágica inducida por dosis elevadas de ciclofosfamida.

Dosis

Se debe administrar dosis suficiente para proteger al paciente en forma apropiada del efecto urotóxico de las oxazafosforinas. La duración del tratamiento y dosis debe ser igual a la de oxazafosforina más el tiempo que requieren sus metabolitos tóxicos en bajar a niveles no tóxicos. Esto ocurre generalmente a las 8 - 12 horas, después del término del tratamiento con oxazafosforina, pero puede variar ampliamente dependiendo de la forma de administración. Esta dosis se inicia 2 horas antes del citotóxico y se repite a las 2 horas y a las 6 horas después del citotóxico. En forma alternativa, una dosis IV inicial del mesna (20% de la dosis de oxazafosforina) se puede administrar con la dosis adicional de 40% de mesna a las 2 horas y a las 6 horas de la oxazafosforina.

Cuando se calcula la dosis de mesna, la cantidad debe redondearse a la dosis baja más cer-

cana que se obtiene con tabletas completas. La diuresis debe mantenerse en 100 mL/h y la orina debe examinarse periódicamente para identificar hematuria o proteinuria durante el tratamiento.

Farmacocinética

Después de administrar 60 mg/kg VO, casi toda la sustancia aparece en sangre como metabolitos con una demora de 0,36 horas. La $t_{1/2}$ de invasión promedio es de 0,34 horas y la $t_{1/2}$ de eliminación es de 1,15 horas. Se encuentran niveles séricos máximos después de 1,17 horas. La tasa de excreción no difiere de la que se encuentra con la administración intravenosa. Después de la administración oral, la biodisponibilidad es de 50 - 75 %. Excreción urinaria casi completa en las primeras 4 horas después de la administración IV, pero aumenta hasta 8 horas después de la administración oral, en gran medida durante la absorción en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática máxima del mesna total y libre después de la administración oral es de 1,2 g. El tiempo medio de residencia en el organismo es significativamente más prolongado con la administración oral 239 (229 - 250) minutos. Después de la administración oral 51,1% (46,2 - 56,0%) se recupera en la orina en 24 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos. No se dispone de estudios controlados y bien controlados en humanos. Evaluar beneficio - riesgo. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna. No dar de lactar. (3) **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia. (4) **Geriatría:** sin información específica. (5) **Insuficiencia renal:** sin información específica. (6) **Insuficiencia hepática:** sin información específica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o compuestos que contengan algún grupo tiol. En pacientes afectados de enfermedades

autoinmunes se ha informado una mayor frecuencia de reacciones hiperérgicas anafilácticas al fármaco, que en pacientes con tumores. Se observan reacciones cutáneas y de las mucosas (enrojecimiento cutáneo, urticaria, exantemas, enantemas), aumento de las transaminasas, como asimismo síntomas generales e inespecíficos como fiebre, decaimiento, náusea y vómito. En casos aislados se han registrado trastornos circulatorios con hipotensión y taquicardia. Por estas razones, la protección de las vías urinarias con mesna en esos pacientes, deberá efectuarse solamente después de sopesar estrictamente el beneficio/riesgo de esta terapia y la administración del producto deberá tener lugar bajo estrecha supervisión profesional. El efecto uroprotector rige exclusivamente para las vías urinarias. Todas las demás precauciones y medidas coadyuvantes recomendadas para el tratamiento con oxazafosforinas no cambian al administrar el producto y, por consiguiente, deben seguir cumpliéndose sin modificaciones.

Reacciones adversas

Frecuentes: sabor desagradable en la boca.

Poco frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

Raras: náuseas leves, sensibilidad en la piel, dolor de cabeza, presión arterial baja, dolor de las extremidades y las articulaciones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Se desconoce un antídoto específico para el producto.

Interacciones

Medicamentos

Oxazafosforinas: mesna no altera efectos sistémicos. En ensayos clínicos se demostró que la sobredosis de mesna no aminora la toxicidad, aguda o subaguda, la actividad leucocitaria y la eficacia inmunosupresora de las oxazafosforinas.

Ifosfamida y ciclofosfamida: se ha demostrado que mesna no interfiere con su actividad antineoplásica.

Otros citostáticos, adriamicina, BCNU, metotrexato, vincristina: mesna no altera la eficacia antineoplásica.

Glicósidos digitálicos: no altera el efecto terapéutico.

No mezclar ni administrar por la misma vía, cisplatino y mostaza nitrogenada, por incompatibilidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Falsos positivos en el análisis de cuerpos cetónicos en las tiras reactivas.

Falsos positivos o negativos en pruebas de eritrocitos en la orina con tira reactiva.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura ambiente no mayor de 30°C.

Información básica para el paciente

Dado el potencial de reacciones adversas serias, en infantes, debe decidirse si se discontinúa la lactancia antes de iniciar el tratamiento con el producto.

Advertencia complementaria

La administración oral puede ser sustituida por la IV en aquellos pacientes que presenten vómitos y, hasta que no se disponga de más información, en los pacientes tratados con irradiación corporal total en combinación con altas dosis de ciclofosfamida. Test de laboratorio: se recomienda la microscopia urinaria para determinar exactamente la presencia de eritrocitos en la orina.

**METOTREXATO
(COMO SAL SÓDICA)**

R: X

Tableta 2,5 mg

Inyectable 500 mg

Inyectable 50 mg (con preservante)

Inyectable 50 mg (sin preservante)

Indicaciones

(1) Neoplasias trofoblásticas (coriocarcinoma, corioadenoma, mola hidatiforme). (2) Tratamiento paliativo de leucemias agudas.

(3) Tratamiento de leucemia linfocítica aguda (linfoblástica). (4) Inducción de la remisión de leucemia mieloblástica aguda. (5) Cáncer de mama. (6) Carcinoma recurrente o metastásico de cabeza y cuello. (7) Artritis reumatoide en adultos. (8) Sarcoma osteogénico. (9) Tratamiento de cáncer invasivo y avanzado de vejiga. (10) Cáncer de pulmón. (11) Tratamiento de linfoma de Burkitt. (12) Estadios avanzados de tumores sólidos. (13) Esclerosis múltiple progresiva. (14) Efectos inmunosupresores y/o antiinflamatorios en el tratamiento de la artritis psoriásica. (15) Lupus eritematoso sistémico. (16) Vasculitis. (17) Dermatomiositis. (18) Polimiositis granulomatosa de Wegener. (19) Enfermedades dermatológicas. (20) Enfermedad crónica refractaria ocular. (21) Enfermedad inflamatoria intestinal.

Dosis

Neoplasias trofoblásticas: VO, IM 15 - 30 mg/d, durante 5 d. Se puede repetir después de un período de 1 a 2 sem siempre que todos los signos de toxicidad residual hayan desaparecido. Se suelen utilizar 3 a 5 cursos de terapia.

Leucemia linfocítica aguda (linfoblástica): aunque metotrexato no es generalmente un fármaco de elección para la inducción de la remisión de la leucemia linfoblástica, VO 3,3 mg/m²/d y prednisona 40 - 60 mg/m²/d durante 4 - 6 sem, después de alcanzar una remisión la dosis de mantenimiento VO o IM 20 - 30 mg/m²/ 2 v/sem, alternativamente se administró IV 2,5 mg/kg c/14 d.

Leucemia meníngea: vía intratecal de 12 mg/m² o 15 mg administrada en intervalos de 2 a 5 d hasta que los recuentos de células del LCR vuelven a la normalidad, alternativamente, 12 mg/m² se ha administrado 1/v/sem durante 2 sem, luego 1 v/mes a partir de entonces.

Leucemia meníngea (profilaxis): 12 mg/m² o 15 mg se ha utilizado, los intervalos para la administración difieren de las pautas usadas en el tratamiento de la leucemia meníngea.

Niños dosis intratecal 6 mg para niños meno-

res de 1 año, 8 mg para niños de 1 año, 10 mg para niños de 2 años y 12 mg para niños de 3 años de edad o más y para adultos.

Linfoma de Burkitt fases I o II: VO 10 - 25 mg/d durante 4 - 8 días, linfosarcomas etapa III 0,625 - 2,5 mg/kg/d.

Micosis fungoide: VO 2,5 - 10 mg/d durante varias semanas o meses, IM 50 mg 1 v/sem o 25 mg 2 v/sem.

Cáncer de mama: IV 40 mg/m² en los días 1 y 8 de cada ciclo en combinación con ciclofosfamida 100 mg/m², en los días 1 a 14 de cada ciclo y fluorouracilo 600 mg/m² en los días 1 y 8 de cada ciclo, pacientes mayores de 60 años, dosis inicial 30 mg/m² y fluorouracilo 400 mg/m², los ciclos se repiten c/mes, un período de 2 sem de descanso entre los ciclos, un total de 6 - 12 ciclos (6 - 12 meses de tratamiento).

Psoriasis: 5 - 10 mg 1 sem antes de la iniciación de la terapia para detectar reacciones idiosincráticas a metotrexato.

Artritis reumatoide: adultos, administrar en dosis bajas y en regímenes intermitentes (en lugar de semanal a diario) inicial VO 7,5 mg 1v/sem, puede aumentarse gradualmente hasta que se consiga una respuesta terapéutica óptima, la dosis no debe exceder 20 mg/sem, IM 7,5 - 15 mg 1 v/sem,

Artritis reumatoide: activa de moderada a severa, VO 7,5 mg 1 v/sem, ajustados según la respuesta, dosis máxima/sem de 20 mg; artritis reumatoide activa grave, SC,IM,IV, 7,5 mg 1 v/sem, aumentar de acuerdo a respuesta 2,5 mg/sem; dosis máxima/sem 25 mg.

Farmacocinética

La absorción VO parece ser muy variable y depende de la dosis, buena absorción en el TGI, estudios más recientes indican biodisponibilidad oral inferior al 50%, incluso en dosis relativamente bajas (15 mg/m² o inferior), la biodisponibilidad disminuye con el aumento de las dosis VO (sugiere presencia de un proceso de absorción saturable) la absorción se reduce sustancialmente con dosis superiores a 80 mg/m², parece ser completamente absorbido

vía IM en dosis de hasta al menos 100 mg, tiempo de concentraciones séricas máximas IM 30 - 60 min, concentraciones séricas tras la administración IA son similares a la IV.

Se distribuye transportado activamente a través de membranas celulares, se distribuye ampliamente en los tejidos del cuerpo, mayor concentración en riñones, vesícula biliar, bazo, hígado y piel, después de la administración sistémica de una sola dosis inhibe la síntesis de ADN en la epidermis psoriásica durante 12 - 16 h, se distribuye en los fluidos en el tercer espacio y la presencia de derrame pleural o ascitis pueden alterar considerablemente la disposición de la droga, la liberación lenta por acumulación en el tercer espacio puede prolongar la vida media terminal y aumentar riesgo de toxicidad con dosis altas (superior a 250 mg/m²), atraviesa la barrera placentaria, se distribuye en la leche materna, UPP 50% (principalmente albúmina).

Su t_{1/2} terminal es de 3 - 10 h. Dosis más altas 8 - 15 h, se excreta principalmente por el riñón por filtración glomerular y transporte activo, pequeñas cantidades en las heces, probablemente a través de la bilis, la excreción urinaria se produjo sólo un poco menos tras la administración oral, la excreción disminuye y la acumulación se produce más rápidamente en pacientes con insuficiencia renal, derrame pleural o con otros compartimentos en el tercer espacio (ascitis), la administración simultánea de ácidos orgánicos débiles (salicilatos) pueden suprimir el aclaramiento de metotrexato.

Precauciones

(1) **Embarazo:** aborto, muerte fetal y/o anomalías congénitas se han producido en las mujeres embarazadas que recibieron metotrexato, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. (2) **Lactancia:** se encuentra en la leche materna, debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco en la mujer. (3)

Pediatría: la seguridad y eficacia no han sido establecida, graves efectos neurotóxicos se manifiestan con mayor frecuencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que estaban recibiendo dosis intermedias IV (1g/m²). Leucoencefalopatía y/o calcificaciones microangiopáticas se observaron en los procedimientos de diagnóstico por imágenes de los pacientes sintomáticos. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas; pero debe tenerse cuidado por el deterioro de la función hepática y renal y las reservas de folatos disminuidas en estos pacientes. (5) **Insuficiencia renal:** disminución de la eliminación; requiere ajustar dosis y monitoreo de concentraciones séricas de metotrexato. (6) **Insuficiencia hepática:** puede producir hepatotoxicidad, la toxicidad hematológica grave y hemorragia gastrointestinal, infección grave e incluso puede producir la muerte. (7) **Ascitis y derrame pleural:** toxicidad incrementada. (8) **Mielosupresión.** (9) **Varicela o herpes zoster.** (10) **Infección, mucositis oral, úlcera péptica.** (11) **Radioterapia previa o citotóxicos.** (12) **En combinación con otros agentes anti-neoplásicos y/o radioterapia, las reacciones tóxicas pueden ser más graves,** mayor riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis. (13) **Las dosis utilizadas en psoriasis y artritis reumatoide son generalmente bajas;** pero la toxicidad severa puede ocurrir en cualquier paciente que recibe la droga y han sido reportadas muertes. (14) **Dosis altas de metotrexato empleadas en el tratamiento adyuvante del osteosarcoma.** (15) **Monitorear toxicidad hematológica, renal, hepática y pulmonar.** (16) **Pacientes deshidratados** también corren el riesgo de aumento de las concentraciones en suero. (17) **Graves, reacciones cutáneas en ocasiones fatales** han sido reportados en pacientes que recibieron VO, IM, IV, o intratecal. (18) **Estudios hematológicos se deben realizar antes y a intervalos frecuentes** durante el tratamiento. (19) **Pacientes con infección.** (20) **Úlcera péptica,** (21) **Colitis ul-**

cerosa. (22) **Debilidad.** (23) **Pacientes muy jóvenes.** (24) **Ancianos.** (25) **Pacientes con enfermedad maligna que tienen daño hepático preexistente.** (26) **Depresión de la médula ósea.** (27) **Aplasia.** (28) **Leucopenia.** (29) **Trombocitopenia.** (30) **Anemia.** (31) **Colitis ulcerosa.** (32) **Diarrea.** (33) **Estomatitis ulcerativa.** (34) **Ascitis.** (35) **Porfiria aguda.** (36) **Nefrotóxicos.**

Contraindicaciones

Pacientes con función renal alterada, en el tratamiento de la psoriasis, pacientes con un estado nutricional deficiente o graves trastornos renales o hepáticos, síndrome de inmunodeficiencia, discrasias sanguíneas preexistentes, hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia, cirrosis, hepatitis activa o reciente, consumo excesivo de alcohol, tratamiento de la artritis reumatoide, tratamiento de la psoriasis o artritis reumatoide en mujeres embarazadas, mujeres en edad fértil no deben recibir metotrexato hasta que se excluye el embarazo, en la quimioterapia del cáncer en mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que desean quedar embarazadas a menos que los beneficios potenciales para la madre superan los posibles riesgos para el feto, insuficiencia hepática, embarazo, lactancia materna, infección activa, síndromes de inmunodeficiencia.

Reacciones adversas

Leucopenia, trombocitopenia, anemia, hemorragias, pancitopenia, gingivitis, glositis, faringitis, estomatitis, enteritis, úlceras, sangrado de las membranas mucosas de la boca u otras partes del tracto gastrointestinal, molestias abdominales, anorexia, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea y melena, pancreatitis, hepatotoxicidad agudas y crónicas, fibrosis hepática o cirrosis u otras alteraciones histológicas en el hígado, efectos adversos pulmonares, neumonitis, fibrosis pulmonar, toxicidad pulmonar, fiebre, tos (especialmente uno que es seca y no productiva), disnea, dolor torácico, hipoxemia (que puede ser grave), y/o evidencia radiográfica de infiltrados pulmona-

res (generalmente difusa y/o alveolar); grado variable de inflamación intersticial, inflamación granulomatosa y/o fibrosis severa, necrólisis epidérmica en ocasiones fatal, reacciones de hipersensibilidad cutáneas o (síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis de la piel, eritema multiforme), erupciones, prurito, dermatitis, urticaria, foliculitis, fotosensibilidad, despigmentación, hiperpigmentación, Petequias, equimosis, telangiectasia, acné, forunculosis, recrecimiento de cabello, ardor y eritema en las zonas psoriásica durante 1 - 2 días después de cada dosis; las lesiones de psoriasis pueden agravarse por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta, la aracnoiditis aguda se manifiesta por dolor de cabeza, dolor de espalda, rigidez de nuca y/o fiebre, mielopatía subaguda se manifiesta por paraparesia/paraplejía en uno o más raíces nerviosas espinales, leucoencefalopatía crónica (puede ser progresiva y hasta mortal, se manifiesta por confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia y ocasionalmente, convulsiones y coma, aumento de la presión del LCR, toxicidad sistémica puede producirse después de administración intratecal y intra-arterial. La leucoencefalopatía se manifiesta por confusión mental, temblores, ataxia, irritabilidad, somnolencia y convulsiones y rara vez coma y muerte, en pacientes que reciben tratamiento metotrexato oral e intratecal, leucoencefalopatía tras la administración IV de metotrexato a los pacientes que habían recibido irradiación craneoespinal, pericarditis, derrame pericárdico, hipotensión y complicaciones tromboembólicas (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar; venosa profunda arterial, cerebral o trombosis venosa de la retina), dolor de cabeza somnolencia, visión borrosa, molestias en los ojos, conjuntivitis, alteraciones visuales graves, de etiología desconocida, tinnitus, malestar general, fatiga excesiva, mareos, transitorio síndrome neurológico agudo se manifiesta por la confusión, hemiparesia, convulsiones y coma se ha reportado en pacientes que reciben tratamiento con altas dosis, otras complicaciones de las

técnicas de perfusión intra-arterial espasmo arterial, trombosis, hemorragia, infección en el sitio del catéter y tromboflebitis, transitoria disfunción cognitiva sutil, alteración del estado de ánimo, encefalopatía, escalofríos y fiebre, sudoración, artralgia, mialgia, disminución de la resistencia a la infección, septicemia infección respiratoria alta, osteoporosis, tales como necrosis aséptica de la cabeza femoral, hipogammaglobulinemia, cistitis, disuria, secreción vaginal, ginecomastia, pérdida de la libido, impotencia, diabetes, cambios anormales en las células de tejidos e incluso muerte súbita, nefropatía severa manifestada por azotemia, hematuria e insuficiencia renal, necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, nocardiosis, histoplasmosis, criptococosis, herpes zoster, herpes simples, hepatitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En casos de sobredosis de metotrexato, se debe administrar leucovorina, un potente antídoto antagonista del ácido fólico, tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de la primera hora, calcio leucovorina no debe administrarse por vía intratecal, la dosis óptima y la duración del tratamiento con calcio leucovorina debe determinarse sobre la base de las concentraciones séricas de metotrexato, la dosis de calcio leucovorina debe ser igual o mayor que la de metotrexato, cuando se dan grandes dosis o sobredosis de metotrexato, calcio leucovorina puede ser administrada por vía IV en dosis de hasta 75 mg en 12 h, seguido de 12 mg IM c/6 h por 4 dosis, en caso de intoxicación severa de metotrexato, la hidratación y la alcalinización urinaria puede ser necesaria para evitar la precipitación de la droga y/o sus metabolitos en los túbulos renales.

Interacciones

Medicamentos

Salicilatos, sulfonamidas, sulfonilureas, fenitoína, fenilbutazona, tetraciclina, clo-

ranfenicol y aminobenzoico: su toxicidad puede aumentar como resultado del desplazamiento de metotrexato, puede retrasar la excreción renal de metotrexato.

Anti-inflamatorios no esteroideos: toxicidad hematológica y gastrointestinal con la terapia prolongada y dosis altas de metotrexato.

Penicilinas, amoxicilina, carbenicilina, mezlocilina: el uso concomitante puede reducir el aclaramiento renal de metotrexato.

Pirimetamina o fármacos con actividad farmacológica similar: no se debe administrar a los pacientes que recibieron metotrexato.

Cotrimoxazol: las sulfonamidas pueden desplazar el metotrexato de los sitios de unión de las proteínas plasmáticas resultando en un aumento de las concentraciones de metotrexato libre.

Vacunas de virus vivos: no se debe administrar en pacientes que recibieron metotrexato, existe riesgo de infección.

Retinoides, azatioprina, sulfasalazina, fármacos potencialmente hepatotóxicos: otros fármacos potencialmente hepatotóxicos y metotrexato puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad.

Teofilina: metotrexato puede disminuir el aclaramiento de teofilina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores de AST, deshidrogenada del ácido isocítrico e interferir con la detección de ácido fólico. Puede incrementar los valores de ácido úrico sérico y urinario.

Almacenamiento y estabilidad

Los comprimidos deben ser protegidos de la luz y almacenados en recipientes bien cerrados a 15 - 30°C. Las inyecciones y polvo para inyección deben ser protegidos de la luz y almacenados a 15 - 30°C.

Información básica para el paciente

Tanto los hombres como las mujeres que recibieron metotrexato debe ser informada del riesgo potencial de efectos adversos en la reproducción.

Advertencia complementaria

En vista de los informes de discrasias sanguíneas; incluyendo muertes y la cirrosis hepática con metotrexato a dosis bajas se aconseja hemograma completo, pruebas de función renal y hepática antes de iniciar el tratamiento y repetir semanalmente hasta que la terapia se estabilice, a partir de entonces los pacientes deben tener seguimiento cada 2 - 3 meses y deben ser advertidos para informar de todos los síntomas y signos sugestivos de infección, especialmente dolor en la garganta.

MITOMICINA**R: C****Inyectable 2 mg****Indicaciones**

Cáncer de estómago, páncreas, colorrectal, ano, mama, cabeza y cuello, pulmón y vejiga.

Dosis

Mitomicina puede administrarse por VIV o instilación vesical. Los pacientes que no responden después de dos cursos de mitomicina es improbable que posteriormente presenten respuesta favorable.

Dosis mayores de 20 mg/m²sc no han demostrado mayor eficiencia, y elevan considerablemente la toxicidad.

Adultos: Como agente único, 20 mg/m²sc IV como única dosis c/6 a 8 sem. En los regímenes en que se asocia a otras drogas, la dosis recomendada es de 10 mg/m²sc IV c/6 a 8 sem.

Para instilación intra-vesical, la dosis es de 20 a 40 mg mezclados en 20 a 40 mL de solución salina cada 1 a 2 sem.

Niños: Igual a adultos.

Farmacocinética

Distribución amplia en el organismo, las concentraciones más significativas se alcanzan en estómago, intestino, pulmones, músculos, ojos, no cruza la BHE. Metabolismo hepático. Excreción renal 10% inalterado. Su t_{1/2} inicial es de 5 a 15 min y terminal de 50 min.

Precauciones

(1) Embarazo: posee potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico; lo que hace necesario recomendar anticoncepción. **(2) Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna, no se recomienda lactancia. **(3) Pediatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas específicos que limiten su uso. **(4) Geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas, sin embargo, debe considerarse la relación de la edad con la función renal. **(5) Insuficiencia renal:** no se recomienda su uso en pacientes con creatinina mayor de 1,7 mg/dL. **(6) Insuficiencia hepática:** no se requiere ajuste de dosis. **(7) Pacientes con infecciones. (8) La extravasación produce necrosis tisular, celulitis y ulceración. (9) Mielosupresión. (10) Varicela o herpes zoster. (11) Desórdenes de la coagulación.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la mitomicina. Varicela existente o reciente, herpes zoster. La relación riesgo-beneficio se evaluará en presencia de alteraciones de la coagulación, infección, disfunción renal y depresión de la médula ósea.

Reacciones adversas

Frecuentes: mielosupresión (severa, acumulativa y dosis limitante, con leucopenia, trombocitopenia; el nadir de leucopenia puede presentarse 3 a 8 semanas después de administrado el medicamento); anorexia, náuseas y vómitos.

Poco frecuentes: neumonitis intersticial (puede ser severa); toxicidad renal; estomatitis y alopecia; entumecimiento de dedos de pies.

Raras: cardiotoxicidad con ICC, síndrome urémico hemolítico asociado a alta mortalidad, síncope, visión borrosa, confusión, fatiga, edema y tromboflebitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No se conoce antídoto específico contra mitomicina. Se deberán

instituir medidas de apoyo vital. Evaluar la necesidad de realizar transfusiones sanguíneas durante la fase leucopénica. Se debe monitorizar al paciente en busca de signos de sangrado, infección activa o dificultad respiratoria.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes, AINE: aumento en el riesgo de presentar sangrado.

Depresores de la médula ósea y radioterapia: se requiere ajustar la dosis de mitomicina para evitar mielotoxicidad.

Doxorubicina: aumenta cardiotoxicidad.

Vacunas: se recomienda inmunización después de 3 a 12 meses de terminado el tratamiento quimioterápico.

Tamoxifeno: mayor riesgo de síndrome urémico hemolítico.

Vinblastina: mayor riesgo de toxicidad pulmonar aguda.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar las concentraciones de urea y creatinina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Conservar en envases herméticos y en ambiente con poca humedad. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Sobre presentación de efectos adversos. Recomendar anticoncepción y advertir sobre riesgos de segunda neoplasia.

Advertencia complementaria

Para preparar la inyección, reconstituir añadiendo 10mL de agua estéril (también puede utilizarse dextrosa 5% y cloruro de sodio 0,9%) al vial con 5 mg de mitomicina hasta obtener una solución azul verdosa. Las soluciones preparadas son estables por 7 días a temperatura ambiente y 14 días refrigerada debidamente protegidas de la luz. Cuando se prepara con dextrosa 5% es estable por 3 horas y 12 horas con cloruro de sodio 0,9%. Administrar bajo supervisión médica experimentada. Evaluar

función renal. Monitorización hematológica. Puede producir ulceración local y celulitis por extravasación tisular. Evitar contacto con los ojos o la piel. No está recomendado en niños ni en pacientes con IH por falta de seguridad y eficacia. Tomar medidas anticonceptivas.

MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO)

R: D

Inyectable 20 mg

Indicaciones

(1) Leucemias no linfocíticas agudas (incluyen mielocítica, promielocítica, monocítica y eritroide) en adultos. (2) Cáncer de próstata refractario a hormonas (en combinación con corticoides). (3) Cáncer de mama, estómago, hígado, pulmón y ovario. (4) Linfoma no Hodgkin. (5) Sarcoma de tejidos blandos.

Dosis

Carcinoma de mama metastásico. Linfoma no Hodgkin y Hepatocarcinoma: concentrado para perfusión IV lenta o inyección IV.

Adultos y ancianos: Agente único, inicial recomendada: 14 mg/m² en inyección IV única, repetir cada 21 d. En combinación con otros agentes citostáticos (ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, metotrexato, mitomicina C) dosis inicial de mitoxantrona debe reducirse en 2 - 4 mg/m² por debajo del empleo, agente único. Leucemia no linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica en crisis blástica: concentrado para perfusión IV lenta o inyección IV. Adultos y ancianos: inducción de remisión 12 mg/m²/d IV única, 5 d consecutivos. En combinación: inducción 10 - 12 mg/m²/d de mitoxantrona, 3 días consecutivos, combinado con 100 mg/m²/d de citarabina en perfusión IV de 24 h, 7 d consecutivos. Dolor del cáncer de próstata avanzado, refractaria hormonal en combinación con corticosteroides: concentrado para perfusión IV o inyección IV. Adultos y ancianos: 12 - 14 mg/m² en infusión IV corta cada 21 d en combinación con 10 mg/d de predniso-

na (oral) ó 40 mg/d de hidrocortisona (oral). Esclerosis múltiple recurrente-remitente o secundaria progresiva con ataques intermitentes, con elevada actividad y falta de respuesta de inmunomoduladores con signos de actividad en exploración por RMN: solución inyectable, adultos: 12 mg/m² en infusión IV de 5 a 15 min, c/3 meses. Ajuste de dosis según grado y duración de mielosupresión.

Farmacocinética

Distribución amplia y rápida por todo el organismo, las concentraciones más significativas se alcanzan en hígado, tiroides, corazón y glóbulos rojos, no cruza la BHE. Unión a proteínas en 78%. Metabolismo hepático. Excreción renal (6 a 11%); fecal (25%). Su t_{1/2} es de 5 a 8 días.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no se han realizado estudios en humanos; aunque la información es limitada, se debe considerar el potencial efecto mutagénico, teratogénico y carcinogénico. (2) **Lactancia**: no se recomienda lactancia mientras se administre el medicamento. La mitoxantrona se excreta en la leche materna. Se han observado concentraciones significativas (18 ng/mL) hasta 28 días después de la última administración. Debido a las posibles reacciones adversas graves que mitoxantrona puede producir en niños, se debe interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento. (3) **Pediatría**: no se han realizado estudios en población pediátrica. (4) **Geriatría**: no se han realizado estudios en población geriátrica, sin embargo, no se han documentado problemas a la fecha. (5) **Insuficiencia hepática**: reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. (6) **Dental**: puede incrementar la incidencia de infección microbiana, hemorragia gingival, estomatitis. (7) **Cardiovascular**: se enfatiza el monitoreo hematológico recordando que la depresión medular es un efecto adverso dosis limitante; cardiopatía.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad y resistencia a mitoxantrona. Embarazo y lactancia.

Reacciones adversas

Frecuentes: anorexia, náuseas, vómitos, hemorragia digestiva, mucositis, estomatitis, tos, disnea, leucopenia, cefalea, coloración azul verdosa de la orina.

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, hipotensión, arritmias, convulsiones, ictericia, elevación de enzimas hepáticas, insuficiencia renal, fiebre, conjuntivitis, trombocitopenia.

Raras: rash, alopecia, irritación local, extravasación.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Sintomático y de soporte. Incluye transfusiones. No se conocen antídotos contra la sobredosis; en un caso de sobredosis se produjo la muerte del paciente por leucopenia e infección.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol, colchicina, probenecid: incremento de concentración de ácido úrico en sangre y de discrasias sanguíneas (leucopenia y trombocitopenia).

Epirrubicina: en pacientes tratados previamente con dosis máximas acumulativas de mitoxantrona, riesgo incrementado de cardiotoxicidad y efectos hepáticos, hemáticos y gastrointestinales.

Otros depresores de la médula ósea: mielo-depresión aditiva.

Daunorubicina, doxorubicina: incremento en el riesgo de cardiotoxicidad.

Vacuna antituberculosa: aumenta el riesgo de infección por el microorganismo vacunal.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede producir alteración en los valores de AST, ALT, DHL, bilirrubinas y ácido úrico.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en envases herméticos. Mantener entre 15 a 25°C. Proteger de la luz. No refrigerar. El fármaco reconstituido es estable por 7 días entre 15 a 25°C o por 14 días en refrigeración.

Información básica para el paciente

Evitar la exposición a personas con infecciones. Requiere consulta médica si hay fiebre, escalofríos, tos.

Advertencia complementaria

Mitoxantrona se debe diluir para la administración IV, la ampolla se debe diluir por lo menos en 50 mL de cloruro de sodio 0,9% o dextrosa al 5%. Evitar mezclar mitoxantrona con heparina, pues se forma precipitado. Al carecerse de más datos de compatibilidad, se recomienda no mezclar la mitoxantrona con otras drogas en la misma infusión.

OXALIPLATINO

Inyectable 100 mg

Inyectable 50 mg

Indicaciones

Tratamiento, en monoquimioterapia o asociado, de cáncer colorrectal metastásico con posterioridad al tratamiento previo con fluoropirimidinas.

Dosis

En monoquimioterapia o en combinación, la dosis recomendada es de 130 mg/m², repetida c/3 sem, en ausencia de fenómenos significativos de toxicidad importante. Se administra generalmente en perfusión corta de 2 a 6 horas, diluido en solución de glucosa al 5% con volumen variable de 250 a 500 mL. La posología puede ser modificada en función de la tolerancia particularmente neurológica. Recomendaciones especiales: no administrar directamente por vía IV, no mezclar con ningún otro medicamento.

Farmacocinética

Luego de 2 horas de infusión IV de oxaliplatino, aproximadamente el 15% del platino administrado se encuentra en la circulación sistémica, mientras que el 85% se distribuye en tejidos periféricos o es eliminado por la orina. El 90% del platino en circulación sistémica se une

irreversiblemente a las proteínas plasmáticas. Metabolismo no enzimático, rápido y extenso. Excreción por vía renal principalmente.

Contraindicaciones

Alergia conocida a los derivados del platino, embarazo y lactancia.

Reacciones adversas

Neuropatía, cansancio y debilidad, diarrea, náuseas y vómito, dolor abdominal, fiebre, pérdida del apetito y dolor.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No existe antídoto conocido. En caso de sobredosis puede esperarse una exacerbación de los efectos adversos. Debe realizarse un control hematológico, así como tratamiento sintomático de otras manifestaciones tóxicas.

Interacciones

Medicamentos

Cloruro de sodio y drogas alcalinas, en especial el 5-fluoruracilo: no debe ser mezclado o administrado por la misma vía venosa debido a las incompatibilidades.

Granisetron, paclitaxel, valproato de sodio, eritromicina, salicilatos: no se ha observado desplazamiento importante en la fijación proteica del oxaliplatino.

5-fluoruracilo: se ha observado una sinergia.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Información básica para el paciente

Al igual que otros agentes citotóxicos, el oxaliplatino es susceptible de ser tóxico para el feto. Oxaliplatino no debe ser manipulado por embarazadas. Tanto la enfermedad como el tratamiento pueden disminuir la cantidad de células en la sangre. Es indispensable hacer análisis regularmente a fin de tener un eficiente control del tratamiento. Se han verificado síntomas nerviosos periféricos, en particular cuando este producto se expone al frío; además, durante el tratamiento pueden aparecer calambres o perturbaciones en la

sensibilidad de la región peribucal o de la garganta que desaparecen siempre sin dejar secuelas (por ejemplo, en el momento de la ingestión de bebidas frías, o en los cambios rápidos de temperatura). En consecuencia, informar al médico cualquier sensación anormal de hormigueo o dolores en los dedos, los pies o la garganta. Para prevenir náuseas y vómitos se podrá prescribir un tratamiento asociado

Advertencia complementaria

Antes de iniciar el tratamiento, así como previamente a cada nuevo curso terapéutico, se deberá realizar estudio hematológico; así como examen neurológico antes de iniciar el tratamiento, el que deberá ser repetido periódicamente. Toda solución reconstituida que presenta signos de precipitación debe ser descartada.

PACLITAXEL

R: D

Inyectable 100 mg, 300 mg, 30 mg

Indicaciones

(1) Carcinoma ovárico epitelial. (2) Cáncer de mama (metástasis). (3) Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA. (4) Cáncer de pulmón (metástasis).

Dosis

Adultos:

Cáncer de ovario: 135 o 175 mg/m²sc repetido cada 21 d, en infusión IV durante 3 h ó 24 h.

Cáncer de mama: 175 mg/m²sc repetido cada 21 d, en infusión IV durante 3 h ó 24 h.

Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA: 135 mg/m²sc repetido cada 21 d ó 100 mg/m²sc repetido cada 14 d; en infusión IV durante 3 h ó 24 h.

Cáncer de pulmón: rango de dosis entre 100 a 250 mg/m²sc, en infusión IV durante 3 h ó 24 h.

Niños:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Farmacocinética

Luego de la administración IV es ampliamente distribuido en los fluidos y tejidos del organismo. Alta unión a proteínas (89 a 98%). Metabolismo hepático vía citocromo P450, isoenzima CYP2C8 a su metabolito mayor (6-alfa-hidroxi paclitaxel) e isoenzima CYP3A4 a sus dos metabolitos menores (3-para-hidroxi paclitaxel y 6-alfa-3'-para- hidroxi paclitaxel). Su t_{1/2} es de 5,3 a 17,4 horas después de 1 a 6 horas de infusión IV en dosis de 15 - 275 mg/m²sc. Excreción renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han hecho estudios bien controlados en humanos; sin embargo, posee potencial carcinogénico, mutagénico y teratogénico; atraviesa la barrera placentaria y puede causar graves daños al feto. (2) **Lactancia:** existe poca información disponible sobre la distribución en la leche materna, sin embargo, no se recomienda su uso en lactantes. (3) **Pediatría:** la seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. (4) **Geriatría:** no hay estudios que demuestren problemas específicos. (5) **Toxicidad hepática:** usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa; se debería considerar reducción de la dosis. (6) **Sistema cardiovascular (anormalidades de la conducción cardíaca, ICC, infarto de miocardio en los últimos 6 meses):** puede disminuir la capacidad del paciente para tolerar los efectos cardiovasculares colaterales del fármaco.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco. Está contraindicado en pacientes con antecedente de reacciones de hipersensibilidad a la droga o a otras drogas formuladas en cremophor EL (aceite de castor polioxi etilado). No deberá usarse en pacientes con neutropenia de <1 500 células/mL. Aquellas pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad severa no deben ser expuestas al fármaco nuevamente.

Reacciones adversas

Frecuentes: anemia, reacción de hipersensibilidad, leucopenia o neutropenia (con o sin infección), trombocitopenia; artralgiás o mialgiás; diarrea, náusea y vómito; neuropatía periférica; alopecia.

Poco frecuentes: efectos cardiovasculares, incluyendo bradicardia, hipotensión o electrocardiograma anormal; enzimas hepáticas séricas elevadas.

Raras: extravasación, con flebitis o celulitis; mucositis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Discontinuar el tratamiento con paclitaxel e iniciar medidas de soporte apropiadas de acuerdo al tipo de toxicidad observada.

Interacciones**Medicamentos**

Drogas que afectan enzimas hepáticas microsomales: aunque no hay estudios específicos y no se ha determinado la importancia clínica, la administración concomitante de fármacos que inducen o inhiben enzimas del citocromo P450, pueden alterar las concentraciones de plasma del paclitaxel, aumentando o disminuyéndola respectivamente.

Carboplatino: riesgo de neuropatía con el uso conjunto o secuencial.

Cisplatino: aumento de la toxicidad del paclitaxel. El cisplatino reduce (25%) la eliminación del paclitaxel.

Radioterapia y depresores de médula ósea: efectos tóxicos aditivos; requiere reducir dosis.

Vacunas de virus vivos: puede potenciar la replicación de los virus de la vacuna; dependiendo del tipo de inmunosupresión; estas vacunas deben administrarse de 3 meses a un año de discontinuado el tratamiento.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores séricos de fosfatasa alcalina, ALT, AST, triglicéridos y bilirrubina.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 25°C. Proteger de la luz. La solución diluida de paclitaxel es estable por 27 horas a temperatura ambiente y en condiciones de protección de la luz.

Información básica para el paciente

Evitar embarazo e inmunizaciones. Los productos de inyección parenteral deben inspeccionarse visualmente buscando partículas o decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente la permitan. Después de la preparación, la solución puede presentar turbidez atribuible al vehículo de la formulación.

Advertencia complementaria

Paclitaxel debe ser diluido antes de su administración en infusión IV. El fármaco se puede diluir en solución de cloruro de sodio 0,9%, dextrosa 5%, dextrosa 5% y cloruro de sodio 0,9%, o dextrosa 5% en solución Ringer, para obtener una concentración de paclitaxel de 0,3 - 1,2 mg/mL. Las pacientes deben ser pretratadas con corticosteroides (como dexametasona), difenhidramina y antagonistas H2 (como cimetidina o ranitidina) antes de recibir paclitaxel. Las reacciones de hipersensibilidad severas caracterizadas por disnea e hipotensión requieren tratamiento; han ocurrido angioedema y urticaria generalizada en el 2% de los pacientes que recibieron paclitaxel. Estas reacciones son, probablemente, mediadas por histamina.

PROCARBAZINA
(COMO CLORHIDRATO)

R: D

Tableta 50 mg**Indicaciones**

(1) Linfomas: Hodgkin y no Hodgkin. (2) Tumor primario cerebral. (3) Policitemia vera.

Dosis

Adultos: Linfoma de Hodgking: inicialmente, 100 mg/m²sc/d VO por 7 a 14 d c/4 sem ó 2 a 4 mg/kg/d VO, la primera semana, para

luego seguir con 4 a 6 mg/kg/d hasta obtener un máximo de respuesta o presencia de leucopenia o trombocitopenia; mantenimiento: de 1 a 2 mg/kg/d.

Niños: Linfoma de Hodgking: 50 mg/d la primera sem, seguido de 100 mg/m²sc/d hasta que ocurra leucopenia o trombocitopenia o máximo de respuesta; mantenimiento: 50 mg/d.

Farmacocinética

Absorción rápida y casi completa en el TGI; alcanza su pico plasmático en 1 h. Distribución amplia en el organismo, las concentraciones más significativas se alcanzan en hígado, riñones, intestinos y piel, atraviesa la BHE. Metabolismo hepático y renal. Excreción renal (70%) y respiratoria. Su t_{1/2} es de 10 minutos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** presenta potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico; se recomienda anticoncepción. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna, no se recomienda lactancia. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas, se ha reportado neurotoxicidad evidenciada con temblores, convulsiones y coma. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados; sin embargo, hay mayor riesgo en los gerontes de ACV e interacciones con inhibidores de la MAO. (5) **Insuficiencia renal:** no se recomienda en casos severos y, en casos leves, es necesaria una reducción de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** puede producirse coma hepático en pacientes con cirrosis. (7) **Arritmias, enfermedad cardíaca, insuficiencia coronaria, cefaleas severas o frecuentes, infecciones, esquizofrenia paranoide.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a procarbazona; alcoholismo activo, insuficiencia cardíaca o insuficiencia coronaria, severo deterioro de la función hepática y renal, feocromocitoma. Varicela existente o reciente, herpes zoster, disfunción renal severa. Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en presencia de alcoholismo

activo, diabetes mellitus, cefaleas severas o frecuentes, epilepsia, infección, parkinsonismo, enfermedad cerebrovascular avanzada y arritmias cardíacas.

Reacciones adversas

Frecuentes: leucopenia, anemia y trombocitopenia; toxicidad gastrointestinal (náusea, vómito y diarrea); inmunosupresión; anemia hemolítica, hepatotoxicidad; neuropatía periférica; estomatitis; hiperpigmentación.

Poco frecuentes: estimulación del SNC (coma, neuropatía, ataxia); hipotensión, taquicardia, síncope; alucinaciones, depresión, confusión, irregularidades menstruales, neurmonitis.

Raras: reacciones alérgicas; crisis hipertensiva; herpes, dermatitis y urticaria.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol: produce efectos similares al disulfiram.

Anestésicos locales con epinefrina o cocaína: severa hipertensión o efectos simpático miméticos.

Anticoagulantes: mayor riesgo a hemorragias.

Anticonvulsivantes: aumentan efectos depresores SNC.

Antidepresivos tricíclicos: pueden desencadenar crisis hiperpiréticas, convulsiones severas y muerte.

Insulina o hipoglicemiantes orales: se debe reducir dosis de hipoglicemiantes.

Antihipertensivos, diuréticos, beta bloqueadores: debe reducirse dosis por potenciación de efecto hipotensor.

Depresores de médula ósea y radioterapia: aumentan efecto mielodepresor.

Bromocriptina: aumenta concentración de prolactina sérica.

Cafeína: mayor riesgo a arritmias cardíacas o severa hipertensión.

Carbamazepina, fluoxetina o inhibidores MAO: utilizar 14 días después de terminado el tratamiento con procarbazina.

Dextrometorfano: puede causar excitación, hipertensión e hiperpirexia.

Haloperidol, loxapina, fenotiazinas: se potencian efectos hipotensores, anticolinérgicos y sedación.

Metildopa, simpaticomiméticos, triptofano: produce hiperexcitabilidad aumenta estimulación cardíaca y de efectos vasopresores.

Vacunas: evitar inmunización hasta después de 3 a 12 meses de terminado tratamiento antineoplásico.

Alteraciones en pruebas de laboratorio
No se reporta información.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. Conservar en envases herméticos.

Información básica para el paciente

Aconsejar anticoncepción, no tomar medicamentos que interactúan con procarbazina, evitar uso de alimentos que contengan tiramina, bebidas alcohólicas y cafeína. Evitar inmunizaciones. Vigilar glicemia en diabéticos. Control periódico hematológico y hepático.

Advertencia complementaria

Tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia: dejar al menos un mes sin tratamiento, antes de administrar procarbazina. Se debe beber abundantes líquidos con cada toma y notificar al médico si aparece hiperpigmentación cutánea, hemorragias, hematomas, confusión mental, neuropatía o parestesia. Monitorización: determinación de la reserva ósea por estudios de aspiración de médula ósea realizada antes de iniciar el tratamiento y una vez obtenida la respuesta hematológica máxima (generalmente a las 2 - 8 semanas). Antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo se determinará (cada semana o menos): transaminasas, lactatodeshidrogenasa y bilirrubina en suero,

recuento sanguíneo, hemoglobina, nitrógeno ureico en sangre, análisis de orina.

TALIDOMIDA

R: X

Tableta 100 mg

Indicaciones

(1) Eritema Nodoso de la Lepra (ENL). (2) Síndrome de desgaste asociado a SIDA. (3) Estomatitis aftosa asociada o no con el tratamiento en pacientes con SIDA. (4) Mielodisplasias. (5) Síndrome de Behcet. (6) Adyuvante en el tratamiento de algunas neoplasias malignas como glioblastoma, glioma (primario de cerebro), cáncer renal metastásico, melanoma avanzado y mieloma múltiple.

Dosis

Dosis inicial en mayores de 15 años:
Episodios de Eritema Nodoso de la Lepra (ENL): 100 a 300 mg 1 v/d, de preferencia al acostarse y al menos 1 h después de la cena. Los pacientes con peso menor a 50 kg deben comenzar con la dosis más baja (100 mg).
Pacientes con reacción severa del eritema nodoso de la lepra o en aquellos que hayan requerido dosis mayores para controlar un episodio previo, deben iniciar con 400 mg 1 v/d al acostarse o en dosis divididas al menos 1 h después de los alimentos. En pacientes con neuritis de moderada a severa asociada con una severa reacción de ENL pueden emplearse concomitantemente de inicio corticoides. Los esteroides se discontinuarán progresivamente hasta que la neuritis haya mejorado. La dosis de talidomida se mantiene hasta que los signos y síntomas de reacción activa (ENL) hayan desaparecido (generalmente son al menos dos semanas); entonces, la dosis se empezará a reducir a razón de 50 mg c/2 a 4 sem. Eritema nodoso leproso recurrente: En pacientes con historia documentada de requerir terapia prolongada de mantenimiento para prevenir la recurrencia del ENL, o la aparición de un nuevo brote durante el período de reducción de la dosis, talidomida debe ser mantenida

con la dosis mínima necesaria para controlar la reacción. La reducción paulatina de la dosis debe intentarse cada 3 a 6 meses con decrementos de 50 mg c/2 a 4 sem.

Síndrome de Behçet: 100 a 300 mg/d al acostarse o por lo menos 1 h después de las comidas.

Síndrome de desgaste asociado a VIH: 100 a 200 mg 1 v/d al acostarse 1 h después de la cena o 100 mg 2 v/d 1 h después de los alimentos.

Estomatitis aftosa: 50 a 200 mg 1 v/d al acostarse una hora después de la cena, por lo menos durante 4 sem. En algunos pacientes puede ser necesaria una dosis de mantenimiento de 50 mg 4 v/d.

Mieloma múltiple: Los pacientes son beneficiados con una dosis oral inicial de 100 a 200 mg/d en una sola toma o dividiendo la dosis en dos tomas 1 h después de los alimentos. Después se titulará la dosis diaria c/2 a 4 sem con 200 mg, hasta un máximo de 800 mg diarios, según sea tolerado.

Otras neoplasias malignas: La dosis deberá ajustarse a lo indicado en los esquemas de quimioterapia derivados de la investigación clínica internacional, y aceptados como válidos por los especialistas en oncología médica.

Farmacocinética

Después de la administración oral de 100 a 200 mg, la concentración máxima en plasma fue de 0,9 a 1,5 mg/L y se alcanzó dentro de las 4 a 6 horas siguientes. La vida media de absorción y eliminación calculadas en 8 sujetos sanos, fue de $1,7 \pm 1,05$ y $8,7 \pm 4,11$ horas, respectivamente. Usando un modelo de un compartimiento, se calculó un volumen de distribución de $120,64 \pm 45,36$ litros, una depuración total corporal de $10,41 \pm 2,04$ L/h y una depuración renal de $0,08 \pm 0,03$ L/h. Únicamente el $0,6 \pm 0,22\%$ de la dosis administrada fue excretada en la orina como el compuesto inalterado. La hidrólisis de talidomida *in vivo* es mucho más lenta que la hidrólisis *in vitro* a pH = 7,4, debido a que ésta es ampliamente enlazada a las proteínas

plasmáticas. Estudios en animales de experimentación muestran altas concentraciones del fármaco en el tracto gastrointestinal, hígado y riñones y bajas concentraciones del mismo en músculos, cerebro y tejido adiposo. No existen estudios suficientes de la biotransformación en humanos. En animales de experimentación, la principal ruta de degradación parece ser la hidrólisis no enzimática, aunque se han detectado también pequeñas cantidades de productos hidroxilados en la orina de algunas especies. La biotransformación hepática probablemente involucre enzimas de la familia del citocromo P-450; por sí misma no causa inducción enzimática, pero posiblemente interfiere con la inducción enzimática causada por otros compuestos.

Son pocos los estudios clínicos realizados para entender la acción neurotóxica o el efecto inmunomodulador del compuesto en una base molecular. Pero sí se considera la posible combinación de hidrólisis, hidroxilación y actividad óptica, puede haber más de 50 metabolitos *in vivo*, algunos de los cuales (por ejemplo, EM 12(N-(2',6'-dioxipiridina-3-il)-ftalimida) resultan ser teratógenos más potentes que la misma talidomida.

Precauciones

(1) **Embarazo:** es teratogénico, por ello sólo debe administrarse a pacientes que cuenten con un método anticonceptivo definitivo. En mujeres se recomienda la abstinencia sexual o el uso de dos métodos anticonceptivos altamente efectivos al mismo tiempo al menos un mes antes de iniciar y un mes después concluido el tratamiento. En hombres se recomienda, al inicio y un mes después de concluido el tratamiento, abstenerse de actividad sexual o utilizar condón, cuando tenga actividad sexual con mujeres con potencial de embarazo, con excepción de pacientes a quienes se les haya practicado la vasectomía de forma efectiva. Se desconoce si está presente en el semen. (2) **Puede producir sueño o letargo.** Debe evitarse tomar alcohol y otros medicamentos; puede reducir la capacidad

de manejar u operar maquinarias y reducir el estado de alerta y la capacidad de concentración. **(3) Puede enmascarar los síntomas de TB o MAC y retardar el diagnóstico de estas infecciones**, por lo que se recomienda monitorear a los pacientes con infecciones por micobacterias.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los constituyentes de la fórmula. Contraindicación absoluta durante el embarazo o ante su sospecha, en mujeres en edad fértil sin contracepción segura y durante la lactancia. Contraindicada en mujeres en edad fértil que no estén protegidas contra el riesgo de embarazo con dos métodos contraceptivos totalmente efectivos. Esta protección es obligatoria para las parejas heterosexuales de varones en tratamiento con la droga, ya que se ha detectado talidomida en el semen de pacientes tratados.

Reacciones adversas

La ingestión durante el primer trimestre del embarazo puede originar serias malformaciones fetales, incluyendo agnotia (ausencia de oído), sordera, hipoplasia o ausencia de extremidades (focomelia), generalmente afecta el radio y el pulgar, malformaciones en la tibia y el fémur, y malformaciones cardíacas, uterinas, gastrointestinales.

Toda mujer en edad fértil debe realizarse una prueba de embarazo 24 horas previo inicio de la terapia; una vez iniciado el tratamiento se debe realizar una prueba de embarazo cada 4 semanas en mujeres con ciclos regulares y cada 2 semanas en mujeres con ciclos irregulares.

Neuropatía periférica: el efecto más frecuente es debilidad muscular proximal, con parestias dolorosas simétricas en manos y pies con pérdida de la sensibilidad en las extremidades inferiores. Sin embargo, la debilidad motora generalmente se recupera rápidamente al discontinuar el tratamiento. Estudios electrofisiológicos han demostrado un patrón de una neuropatía axonal con una reducción de

la amplitud del potencial de acción, hay una relativa disminución de velocidades de conducción. Para algunos autores, el desarrollo de neuropatía depende de la dosis y duración. Sin embargo, parece ser que este efecto depende más de la predisposición genética. Un posible factor de riesgo a nivel metabólico puede ser una acetilación lenta. Asimismo hay poblaciones más susceptibles a presentar este efecto, como son pacientes del sexo femenino, con VIH positivos, pacientes de edad avanzada, pacientes con enfermedad neurológica previa y paciente con prurigo nodular de Hyde.

Frecuentes: puede presentarse somnolencia leve (85%), constipación (80 - 90%), xerostomía, erupciones cutáneas, neutropenia y debilidad.

Poco frecuentes: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson; edema periférico, hipotensión ortostática; temblores, ataxia, convulsiones, disminución de la agudeza auditiva, confusión, impotencia; elevación de enzimas hepáticas; hipotiroidismo, irregularidad en ciclos menstruales, hipo e hiperglucemia; trombosis venosa profunda; cefalea.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Hasta el momento, no se han reportado casos de sobredosificación, inclusive en pacientes que han recibido dosis muy altas y en los cuales no se han observado efectos graves del fármaco.

Interacciones

Medicamentos

Barbitúricos, clorpromazina y reserpina: talidomida incrementa la acción sedante.

Fármacos asociados con neurotoxicidad, como neuropatía periférica: usarlos con precaución.

Griseofulvina, rifampicina, rifabutina, fenitoína o carbamazepina, el uso concomitante con agentes anticonceptivos hormonales: puede reducir la efectividad de la contracepción.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura ambiente, no mayor de 30°C y en lugar seco.

Información básica para el paciente

No se ha reportado que talidomida induzca dependencia física o psicológica.

Advertencia complementaria

La talidomida es ampliamente teratogénica.

TEMOZOLOMIDA**R: D****Tableta 250 mg****Indicaciones**

(1) Glioblastoma multiforme de diagnóstico reciente, concomitantemente con radioterapia y luego como tratamiento adyuvante. (2) Astrocitoma anaplásico, mostrando recurrencia o progresión después del tratamiento estándar. (3) Tratamiento de primera línea a pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado.

Dosis

Adultos: Glioma multiforme de nuevo diagnóstico, concomitante con radioterapia y posteriormente en monoterapia:

a) Fase concomitante con radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones): 75 mg/m²/d, durante 42 d.

b) Fase monoterapia: comenzar a las 4 sem con 150 mg/m²/d durante 5 d, seguido de 23 d sin tratamiento., aumentar hasta 200 mg/m²/5 d en el ciclo siguiente, si no aparece toxicidad hematológica. Administrar hasta 6 ciclos. Realizar control semanal de hemograma completo.

Adultos y niños mayores de 3 años: Glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico de recurrencia o progresión después de terapia estándar:

a) Sin quimioterapia: 200 mg/m²/d, 5 d, c/28 d.

b) Con quimioterapia: 150 mg/m²/d, incrementar en el 2º ciclo a 200 mg/m²/d, 5 d si no aparece toxicidad hematológica.

Farmacocinética

Tras su administración oral a pacientes adultos, se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones pico a los 20 minutos de la administración (entre 0,5 y 1,5 horas). Las concentraciones plasmáticas se elevan de manera dependiente de la dosis. El aclaramiento plasmático, el volumen de distribución y la semivida son independientes de la dosis. Muestra baja unión a proteínas (10 a 20%), por lo que no es de esperar que presente interacciones con los agentes de alta unión a proteínas. Los estudios de tomografía por emisión de positrones en el ser humano y los datos preclínicos sugieren que temozolomida atraviesa rápidamente la barrera hemato-encefálica, encontrándose presente en LCR. Se confirmó la penetración en el LCR en un paciente; los niveles en LCR en base al AUC fueron aproximadamente el 30% de los plasmáticos, lo que está de acuerdo con los datos en animales. La semivida plasmática es aproximadamente de 1,8 horas. Tras la administración oral de temozolomida marcada con 14C, la excreción fecal media de 14C durante los 7 días siguientes a la administración fue del 0,8%, lo que indica una absorción completa. La vía principal de eliminación de 14C es renal. Tras la administración oral, el 5 - 10% de la dosis se recupera sin alteración en la orina de 24 horas, mientras que el resto se elimina como temozolomida ácido, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o como metabolitos polares no identificados.

El análisis poblacional en base a la farmacocinética reveló que el aclaramiento plasmático es independiente de la edad, la función renal o consumo de tabaco. En un estudio, los perfiles farmacocinéticos plasmáticos en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal. Se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamen-

te a 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermedio en la biosíntesis de purina y ácido nucleico, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo.

Precauciones

(1) **Embarazo:** efectos genotóxicos. Tomar medidas contraceptivas. (2) **Pediatría:** eficacia no ha sido demostrada en niños < 3 años (falta de experiencia) y niños \geq 3 años (solo usar en glioma maligno recurrente o progresivo). (3) **Geriatría** (> 70 años) mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia. (4) **Insuficiencia hepática y renal severa:** usar con precaución.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a temozolomida o a dacarbazina, mielosupresión severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: estreñimiento; dolor de cabeza; náuseas y vómitos; cansancio o debilidad inusuales.

Poco frecuentes: dolor abdominal o estomacal; ansiedad; visión borrosa o doble; dolor en los senos (en las mujeres); ardor o sensación de pinchazos en la piel; confusión; diarrea, dificultad para hablar; mareo; somnolencia; aumento en la necesidad de orinar o pérdida del control en la vejiga; pérdida del apetito; pérdida de la coordinación muscular; depresión mental; dolor muscular; flujo nasal o nariz tapada; salpullido o picazón en la piel; garganta irritada; dificultad para dormir; aumento inusual de peso.

Raras: heces negras y alquitranadas; sangre en la orina o en las heces; convulsiones; tos o ronquera; fiebre o escalofríos; infecciones; pérdida de la memoria; dolor en la parte baja de la espalda o en el costado; debilidad muscular o parálisis en uno o en ambos lados del cuerpo; dolor o dificultad para orinar; pequeños puntos rojos en la piel; hinchazón en los pies o en la parte baja de las piernas; sangrado o moretones inusuales.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Algunos pacientes han sido tratados con dosis total de 500, 750, 1 000 y 1 250 mg/m² por ciclo durante un período de 5 días. La evaluación de estos pacientes ha demostrado que la toxicidad imputable a la magnitud de la dosis ha sido de tipo hematológico y se ha reportado con cualquier dosis, pero es de suponer que las dosis mayores producirán más daño. Un paciente tomó una sobredosis de 2 000 mg diarios durante 5 días y presentó una serie de eventos adversos como pirexia, pancitopenia, falla multiorgánica que culminó en muerte. Se han reportado casos de pacientes que han tomado este fármaco por más de 5 días (y hasta 64 días) observándose eventos adversos entre los cuales se pueden señalar supresión de la médula ósea, con o sin procesos infecciosos, en algunos casos graves y prolongados que han conducido a la muerte. Cuando se presenta un cuadro de sobredosis, se debe realizar una evaluación hematológica y según sea necesario se deben proporcionar medidas de soporte.

Interacciones

Medicamentos

Otros agentes mielosupresores: aumentan la mielosupresión.

Alimentos

Concentración máxima disminuida por alimentos.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura no mayor de 30°C.

Información básica para el paciente

Tomar el fármaco junto con los alimentos incrementa su absorción y efecto.

Advertencia complementaria

Las mujeres y hombres que toman este medicamento siempre deben usar métodos anti-conceptivos eficaces.

TIOGUANINA**R: D****Comprimidos 40 mg****Indicaciones**

Está indicada principalmente para el tratamiento de leucemias agudas, en particular: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda. También se emplea en el tratamiento de leucemia granulocítica crónica.

Dosis

Adultos: Tratamiento de inducción: 2 mg/kg/d ó 75 mg a 100 mg/m² de superficie corporal. Si no hubiera mejoría clínica ni depresión leucocitaria después de 4 sem con esta dosificación, se puede intentar aumentar cuidadosamente la dosificación a 3 mg/kg/d. Tratamiento de mantenimiento: 2 a 3 mg/kg de peso corporal ó 100 mg/m²/d.

Niños: Se han utilizado dosis similares a las empleadas para adultos con las correcciones apropiadas según la superficie corporal, aunque en ciertos tratamientos, se han utilizado dosis inferiores entre 60 y 75 mg/m² de superficie corporal.

Ancianos: No existen recomendaciones de dosis específicas en pacientes ancianos. Tioguanina se ha utilizado en varios programas de quimioterapia de combinación en pacientes ancianos con leucemia aguda a dosis equivalentes a las utilizadas en pacientes más jóvenes.

Posología en caso de alteración renal o hepática: debe considerarse una reducción de la dosis en pacientes con las funciones renal o hepática alteradas.

Farmacocinética

Tioguanina se metaboliza extensamente *in vivo*. Existen dos rutas catabólicas principales: metilación a 2-amino-6-metil-tiopurina y desaminación a 2-hidroxi-6-mercaptopurina, seguida de oxidación a ácido 6-tiourico. Los estudios realizados con tioguanina radiactiva, demuestran que los niveles en sangre máximos de radiactividad total, se alcanzan unas 8 - 10 horas después de la administración oral

para después disminuir lentamente. Estudios posteriores utilizando un método de HPLC, han demostrado que 6-tioguanina es la tiopurina mayoritaria presente durante, al menos, las primeras ocho horas después de la administración intravenosa. Se pueden obtener concentraciones plasmáticas máximas de 61 - 118 nmol/mL tras la administración intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/m² de superficie corporal. Los niveles plasmáticos disminuyen biexponencialmente con semividas inicial y terminal de entre 3 y 5 - 9 horas respectivamente. Tras la administración oral de 100 mg/m², los niveles máximos, determinados por HPLC, aparecen a las 2 - 4 horas y permanecen en el intervalo de 0,03 - 0,94 μmol/mL. Dichos niveles se pueden reducir con la ingesta de alimentos, así como con los vómitos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** presenta potencial mutagénico, teratogénico. Evaluar beneficio - riesgo.

(2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna, no se recomienda lactancia.

(3) **Pediatría:** no se han realizados estudios adecuados en este grupo etario. (4) **Geriatría:**

ajustar según el grado de función renal. (5) **Insuficiencia renal:** prescribir con cautela, es necesaria una reducción de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** prescribir con cautela, es necesaria una reducción de dosis.

Contraindicaciones

Dada la gravedad de las indicaciones no existen contraindicaciones en absoluto. Tioguanina no debe ser utilizada en pacientes que hayan demostrado resistencia previa a tioguanina. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a tioguanina o a cualquier otro componente de la preparación.

Reacciones adversas

Frecuentes: inmunosupresión, leucopenia o infección (normalmente asintomática). También puede aparecer trombocitopenia (normalmente asintomática), hemorragia o hematomas no habituales, heces negras alquitranadas y sangre en la orina o en las heces. La

depresión de la médula ósea normalmente se produce durante un período de 2 a 4 semanas, aunque puede que el recuento leucocitario disminuya rápidamente en el plazo de 1 a 2 semanas.

Poco frecuentes: hiperuricemia o nefropatía por ácido úrico, ulceración gastrointestinal, hepatotoxicidad, fibrosis hepática o hepatitis tóxica (ictericia de la piel o mucosas), estomatitis relacionada con la dosis (llagas en la boca y en los labios), diarrea, pérdida de apetito, náuseas y vómitos.

Tratamiento de sobredosis

Como no existe antídoto conocido, el cuadro hematológico debe controlarse cuidadosamente y, si es necesario, aplicar las medidas de apoyo generales junto con una transfusión sanguínea apropiada.

Interacciones

Medicamentos

Busulfano: ha dado lugar al desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal y varices esofágicas.

Antigotosos: puede ser necesario ajustar su dosificación, debido a que tioguanina puede elevar la concentración de ácido úrico en sangre. El alopurinol puede ser preferible para prevenir o revertir la hiperuricemia inducida por tioguanina a causa del riesgo de nefropatía por ácido úrico con los antigotosos uricosúricos. El uso conjunto de alopurinol para inhibir la formación de ácido úrico no precisa la reducción de dosis de tioguanina pero, sí es necesario hacerlo si se administra junto a mercaptopurina o azatioprina.

Derivados de aminosalicilatos (por ejemplo: olsalazina, mesalazina o sulfasalazina): debido a que hay evidencia *in vitro* de que estos inhiben al enzima TPMT, deben ser administrados con cuidado en aquellos pacientes que reciban tratamiento concurrente con tioguanina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener a temperatura ambiente. Proteger de la luz. Conservar en ambiente seco.

Información básica para el paciente

Tioguanina es un agente utilizado en la quimioterapia del cáncer, potencialmente peligroso, y se recomienda sea utilizado bajo la dirección de un médico especialista en quimioterápicos.

Advertencia complementaria

Los comprimidos de tioguanina contienen un principio activo citotóxico por lo que deben tomarse las precauciones adecuadas durante su manejo y/o dispensación. Si se precisa partir un comprimido por la mitad, se debe evitar la contaminación de las manos o la inhalación del fármaco.

Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, infecciones; gota, pacientes con deficiencia hereditaria de tiopurinametiltransferasa son más sensibles al efecto mielosupresor. Control hematológico periódico, monitorización hepática semanal y renal. Tomar medidas anticonceptivas. No se recomienda inmunización con vacunas de microorganismos vivos. Puede producir depresión de la médula ósea.

TRETINOÍNA

R: X

Tableta 10 mg

Indicaciones

Está indicado para la inducción de la remisión en la leucemia promielocítica aguda (LPA; clasificación de la FAB LAM-M3). Los pacientes no tratados previamente, así como los pacientes con recaída posterior a la quimioterapia estándar (antraciclina y arabinósido de citosina o terapias equivalentes) o pacientes quienes son refractarios a cualquier quimioterapia. La asociación de quimioterapia con tretinoína incrementa la duración de la sobrevida, y reduce el riesgo de recaída en comparación con la quimioterapia sola.

La terapia de mantenimiento aún se encuentra en investigación; sin embargo, se ha reportado una falta de respuesta entre los pacientes mantenidos solo con monoterapia.

Dosis

Se recomienda una dosis diaria total de 45 mg/m² de superficie corporal dividida en 2 dosis iguales (LPA). Se recomienda que los pacientes pediátricos sean tratados con 45 mg/m² a menos que aparezca toxicidad severa. Debe considerarse reducción en la dosis, particularmente en los niños con cefalea intratable. El tratamiento debe continuarse durante 30 a 90 días hasta que se haya alcanzado la remisión completa. Debido a la falta de información, en el caso de insuficiencia renal o hepática, la dosis se disminuirá hasta 25 mg/m², como medida de precaución.

Después de completar la remisión, debe iniciarse inmediatamente la quimioterapia de consolidación, incluyendo la administración de antraciclina y de arabinósido de citosina; por ejemplo, tres tratamientos en intervalos de 5 a 6 sem.

Si ha habido una remisión con ATRA sola, no es necesario modificar las dosis de ATRA, si se utiliza con la quimioterapia.

El efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad del tretinoína no ha sido bien caracterizado. Debido a que se sabe que la biodisponibilidad de los retinoides, como clase, se incrementa en presencia de alimentos, se recomienda su administración con el alimento o poco tiempo después.

Farmacocinética

Tretinoína, es un metabolito endógeno de la vitamina A y normalmente se encuentra presente en plasma. Las dosis orales se absorben bien y las concentraciones máximas en plasma, en los voluntarios sanos, se obtuvieron después de 3 horas; observándose variación en la absorción, interpaciente e intrapaciente. En plasma, se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Después de alcanzar los niveles máximos, las concentraciones plasmáticas disminuyen con una vida media de eliminación promedio de 0,7 horas. Las concentraciones en plasma regresan a los niveles endógenos después de la administración de una dosis única de 40 mg después de 7 a 12

horas. La excreción renal de los metabolitos formados por la oxidación y la glucuronidación es la principal vía (60%). Es a 13 cis ácido retinoico y oxidado a metabolitos 4-oxo, cuyas vidas medias son más prolongadas y pueden mostrar alguna acumulación. Durante la dosificación continua se puede presentar una marcada disminución en la concentración plasmática, posiblemente debido a la inducción enzimática del citocromo P-450, lo cual incrementa la depuración y disminuye la biodisponibilidad posterior a la administración de dosis orales.

Precauciones

(1) **Embarazo:** presenta potencial mutagénico y teratogénico. (2) **Lactancia:** contraindicado. (3) **Pediatría:** no se requiere ajuste de dosificación. (4) **Geriatría:** no se requiere ajuste de dosificación. (5) **Insuficiencia renal:** prescribir con cautela, no se dispone de estudios adecuados. (6) **Insuficiencia hepática:** prescribir con cautela, no se dispone de estudios adecuados.

Contraindicaciones

Contraindicado para usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a tretinoína o a cualquiera de sus componentes. Es teratogénico, por tanto está contraindicado en el embarazo y en madres que están amamantando. Contraindicado en asociaciones con tetraciclinas, progestágenos de dosis bajas y la vitamina A.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor de huesos; molestia o dolor de pecho; fiebre; falta de aire, respiración difícil, tensión en el pecho o respiración con ruido; aumento de peso; labios partidos; tos; costras, enrojecimiento, dolor o llagas en la boca o nariz; disminución de la necesidad de orinar; dolor de oído o sensación de plenitud en el oído; latidos irregulares; depresión mental; fluido nasal o nariz tapada; salpullido; estornudos; dolor de garganta; hinchazón del abdomen, cara, dedos, manos, pies o parte baja de las piernas, ansiedad; confusión; estreñimiento;

diarrea; mareos; sequedad de la piel, boca o nariz; sensación de quemazón, hormigueo o cosquilleo en la piel; sofocos; sensación general de molestia o enfermedad; pérdida del pelo; indigestión; comezón de la piel; pérdida del apetito; dolor muscular; estremecimiento; problemas para dormir; pérdida de peso.

Poco frecuentes: convulsiones; dificultad para hablar, habla lenta; sensación de pesadez en el pecho; incapacidad para mover los brazos, piernas o músculos de la cara; dolor en la espalda o el brazo izquierdo; dolor de abdomen o estómago (muy fuertes); dificultad o dolor al orinar; sueño (profundo y continuo); alucinaciones; pérdida de la audición; dolor en la parte baja de la espalda o en el costado; cambios de humor, mentales o de personalidad; náuseas, ardor de estómago o indigestión (intensos y continuos); área hinchada que se siente tibia y sensible; ojos o piel amarillos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Hasta ahora, no se han reportado casos de sobredosis aguda; sin embargo, en caso de sobredosis accidental con ATRA, pueden aparecer los signos reversibles de hipervitaminosis A (cefalea, náusea, vómito).

La dosis recomendada en la leucemia promielocítica aguda es un cuarto de la dosis máxima tolerada en los pacientes con tumor sólido y por debajo de la dosis máxima tolerada en los niños.

No existe un tratamiento específico en caso de una sobredosis; sin embargo, es importante que el paciente sea tratado en una unidad hematológica especial.

Interacciones

Medicamentos

Anticonceptivos orales: puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos orales. Dado el potencial teratogénico de los retinoides se recomienda el uso de otros métodos de anticoncepción.

Carbamazepina: puede aumentar los niveles séricos de carbamazepina. Se recomienda

monitorear las concentraciones del anticonvulsivante, en especial con el uso de dosis elevadas de retinoides.

Ciclosporina, cimetidina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, ketoconazol, verapamilo: inhibe el complejo enzimático Citocromo P450 3A4 que metaboliza a tretinoína, incrementando el riesgo de toxicidad (cefalea, debilidad, fiebre y cansancio).

Fenobarbital, glucocorticoides, rifampicina: inducen al complejo enzimático Citocromo P450 3A4 que metaboliza a tretinoína, pudiendo disminuir los niveles plasmáticos.

Metotrexate: incremento del riesgo de hepatotoxicidad. Monitorear clínicamente a los pacientes y efectuar test de función hepática.

Tetraciclinas: Pueden provocar incremento de la presión intracraneal (pseudotumor cerebral). Se debe descartar el empleo concurrente de estos fármacos.

Vitamina A: incremento de riesgo de hipervitaminosis A.

Actualmente, no existen datos con respecto a la interacción entre ATRA y la daunorrubicina.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente a menos de 30°C. Conservar el frasco bien tapado y en lugar seco. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Se recomienda tomar las tabletas durante las comidas o poco tiempo después. Es muy importante continuar su administración, aunque aparezcan problemas fiebre, dolor de cabeza, cansancio y debilidad; sin embargo, tomar precauciones si la fiebre es muy alta o el dolor de cabeza muy fuerte, porque estos efectos a veces significan que está ocurriendo un efecto secundario más serio, además de huesos, problemas para respirar, molestia o dolor en el pecho, náuseas y vómitos, problemas de visión o aumento de peso durante el tratamiento.

Advertencia complementaria

Si se presenta el embarazo durante el tratamiento o hasta un mes después de suspender

su administración, existe riesgo elevado de malformación severa del feto, particularmente cuando tretinoína se administra durante el primer trimestre del embarazo.

VINBLASTINA SULFATO

R: D

Inyectable 10 mg

Indicaciones

(1) Neoplasias que responden frecuentemente: Enfermedad de Hodgkin generalizada (Fases III y IV, modificación de Ann Arbor del sistema de clasificación de Rye), linfoma linfocítico (nodular y difuso, poco y bien diferenciado), linfoma histiocítico, micosis fungoides (fases avanzadas), carcinoma testicular avanzado, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Letterer - Siwe (histiocitosis X). (2) Neoplasias que responden con menos frecuencia: coriocarcinoma resistente a otros quimioterápicos, carcinoma de mama que no responde a la cirugía endocrina y al tratamiento hormonal adecuado.

Dosis

Adultos: conviene iniciar el tratamiento administrando una dosis IV única de 3,7 mg/m² de superficie corporal.

Niños: la dosis inicial debe ser 2,5 mg/m² de superficie corporal. De ahí en adelante deben efectuarse recuentos leucocitarios para determinar la sensibilidad del paciente al sulfato de vinblastina. En pacientes con concentración de bilirrubina directa en suero mayor de 3 mg/100 mL, se recomienda disminuir la dosis de sulfato de vinblastina al 50%. En virtud que el metabolismo y la excreción son principalmente hepáticos, no se recomienda ningún cambio en pacientes con insuficiencia renal.

Farmacocinética

El sulfato de vinblastina se absorbe de forma impredecible en el TGI. Tras la administración intravenosa, el fármaco es rápidamente aclarado de la sangre y distribuido a los tejidos

corporales. Estudios farmacocinéticos en pacientes con cáncer han mostrado un patrón con descenso sérico trifásico tras la inyección intravenosa rápida. Las vidas medias inicial, intermedia y terminal son de 3,7 minutos; 1,6 horas y 24,8 horas, respectivamente. El volumen del compartimento central es un 70% del peso corporal, lo que probablemente refleja una fijación tisular muy rápida a los elementos formes de la sangre. Presenta una extensa unión tisular que es reversible. En el organismo se hallan reservas bajas a las 48 y 72 horas después de su inyección. Un estudio en ratas demostró que las concentraciones más altas de radioactividad se hallaban en los pulmones, hígado, bazo y riñones dos horas después de la inyección. Vinblastina atraviesa escasamente la barrera hemato-encefálica y no aparece en el líquido cefalorraquídeo en concentraciones terapéuticas. Se ha informado que vinblastina se metaboliza ampliamente, primero en el hígado, a desacetil-vinblastina, que es más activa que el compuesto de origen, en base al peso. Debido a que la principal vía de excreción puede ser el sistema biliar, la toxicidad del medicamento puede aumentar en presencia de insuficiencia excretora hepática. Después de inyectar vinblastina tritizada a pacientes cancerosos, se halló en las heces un 10% de la radioactividad y en la orina un 14%; no se halló el resto de la actividad. Estudios similares efectuados en perros demostraron que después de nueve días, en la bilis se encontró del 30 al 36% de la radioactividad, y en la orina del 12 al 17%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna. Evitar durante la lactación. (3) **Pediatría:** no se dispone de información. (4) **Geriatría:** la respuesta leucopénica puede ser mayor, especialmente en pacientes desnutridos o con úlceras dérmicas. Evitar el uso. (5) **Insuficiencia renal:** no se dispone de información. (6) **Insuficiencia hepática:** requiere ajuste de dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, granulocitopenia significativa, infección bacteriana.

Reacciones adversas

Frecuentes: leucopenia; náuseas y vómitos; alopecia; malestar, dolor óseo, debilidad, mareos, dolor en la zona del tumor.

Interacciones**Medicamentos**

Fenitoína oral o IV: reduce niveles plasmáticos del anticonvulsivo e incrementa su actividad.

Mitomicina C: produce disnea aguda y espasmo bronquial.

Vacunas de virus muertos/vivos: puede suprimir los mecanismos de defensa normales, puede disminuir la respuesta inmune del paciente frente a la vacuna.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Tras la administración de vinblastina el paciente puede experimentar una disminución del número de leucocitos. El nadir de dicha disminución se observa entre 5 y 10 días después de administrar una dosis. Por lo general, la recuperación del nivel leucocitario que había antes del tratamiento, se observa entre 7 y 14 días después del tratamiento. Estos efectos son mayores cuando hay lesión de la médula ósea y también cuando se administran las dosis más altas recomendadas.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 2°C y 8°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Especial precaución con alcohol, aspirina, medicamentos para el tratamiento de la gota (alopurinol, colchicina, probenecid, sulfipirazona), medicamentos que disminuyen el recuento de glóbulos blancos y plaquetas.

Advertencia complementaria

Posee una influencia moderada sobre la capacidad de conducción o manejo de máquinas. La posible aparición de reacciones adversas limitantes (tales como debilidad, mareos, pérdida de reflejos) pueden afectar a la capaci-

dad de conducción y al manejo de maquinaria. Comuníquese inmediatamente a su médico la aparición de faringitis, fiebre, escalofríos o úlceras. Evite el estreñimiento. Puede sufrir alopecia; el cabello volverá a crecer y recuperará la misma cantidad que antes del tratamiento con sulfato de vinblastina, aunque continúe con el mismo. Puede sentir dolor de mandíbulas y dolor de los órganos que contengan el tejido tumoral. Se cree que es posible que sea debido a la hinchazón del tejido tumoral, a medida que responde al tratamiento. Se pueden presentar náuseas y vómitos, aunque no es habitual. Debe notificar a su médico cualquier otro acontecimiento adverso.

**VINCRISTINA
SULFATO****R: D****Inyectable 1 mg****Indicaciones**

(1) Leucemia linfática aguda. (2) Linfoma Hodgkin y no Hodgkin. (3) Rhabdomyosarcoma. (4) Neuroblastoma. (5) Tumor de Wilms. (6) Medulloblastoma. (7) Cáncer de mama.

Dosis

Adultos: De 1 a 1,4 mg/m²sc IV semanal; la dosis no debe exceder de 2 mg. La infusión IV continua (régimen VAD) con dosis de 0,4 mg/d por 4 d.

Niños: Menores de 10 kg: 0,05 mg/kg semanal.

Farmacocinética

Distribución amplia por todo el organismo. Unión a proteínas plasmáticas en 75%. No atraviesa la BHE en cantidades terapéuticas. Metabolismo hepático (Citocromo P450). Excreción renal (10 a 20%) y fecal (aproximadamente 80%). Su t_{1/2} terminal es de 85 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se ha realizado estudios adecuados; sin embargo, en animales muestra potencial mutagénico, carcinogénico y teratogénico; se recomienda anticoncepción.

(2) **Lactancia:** no hay estudios sobre su excreción sin embargo no se recomienda debido a su potencial tóxico. (3) **Pediatría:** los estudios realizados no muestran problemas específicos que limiten su uso. (4) **Geriatría:** no hay estudios adecuados, pero se reporta mayor susceptibilidad a efectos neurotóxicos. (5) **Insuficiencia renal:** no se requiere ajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** se recomienda usar dosis bajas, hasta el 50% de dosis, si bilirrubina esta entre 1,5 y 3 mg/dL; no usar, si bilirrubina es mayor de 3,1 mg/dL. (7) **La extravasación produce necrosis tisular.** (8) **Pacientes con infección, leucopenia, varicela o herpes zoster.** (9) **Enfermedad neuromuscular.** (10) **Radioterapia o terapia previa con citotóxico.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a vincristina. No se debe administrar a pacientes con la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth. No se debe administrar sulfato de vincristina a pacientes que estén recibiendo radioterapia que incluya región hepática.

Reacciones adversas

Frecuentes: neurotoxicidad (dosis limitante, con neuropatía periférica, se manifiesta con reducción o ausencia de reflejos tendinosos profundos, adormecimiento, debilidad, mialgias y calambres también existe compromiso del sistema autonómico con constipación, calambres abdominales íleo paralítico y retención urinaria por vejiga neurogénica); alopecia; hiperuricemia o nefropatía por ácido úrico. **Poco frecuentes:** toxicidad de SNC, hiponatremia o SIHAD; náuseas, vómito; rash cutáneo.

Raras: leucopenia, trombocitopenia; estomatitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales tratar SIHAD, usar anticonvulsivantes catárticos y enemas. Monitoreo de sistema cardiovascular y perfil hematológico. No es dializable.

Interacciones

Medicamentos

Antigotosos, probenecid: vincristina puede elevar el ácido úrico debe ajustarse dosis.

Asparaginasa: debe administrarse después de vincristina.

Bleomicina: para obtener ventaja terapéutica administrar vincristina antes que bleomicina.

Cisplatino: posible sinergismo para ciertas neoplasias. Posible incremento de la nefrotoxicidad.

Digoxina: reducción del efecto terapéutico de la digoxina

Mielodepresores, doxorubicina y radioterapia: pueden aumentar mielosupresión.

Medicación neurotóxica, itraconazol, nifedipino y radiación de cuerda espinal: incrementa neurotoxicidad.

Vacunas: debe evitarse inmunización hasta después de 3 a 12 meses de terminado el tratamiento.

Filgastrim: neuropatía periférica atípica.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores de ácido úrico sérico y urinario.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C) en envases de vidrio protegidos de la luz. El vial reconstituido es estable durante 14 días en refrigeración. Una vez diluido es estable entre 15 a 25°C por 7 días.

Información básica para el paciente

Informar sobre los efectos adversos y necesidades de supervisión médica y anticoncepción. Incrementar la ingesta de líquidos para favorecer la excreción de ácido úrico.

Advertencia complementaria

Debe ser diluida en soluciones que se encuentran en un pH de 3,5 a 5,5 (salino normal o dextrosa en agua) se prepara añadiendo 5 mL de agua estéril al vial hasta producir una solución de 1 mg/mL. La solución reconstituida es estable por 14 días en refrigeración. La administración intratecal del sulfato de vincristina puede ser letal. Es importante ingerir líquidos

en abundancia para aumentar la producción de orina y facilitar la excreción del ácido úrico. Evitar las inmunizaciones salvo que el médico las indique. Los efectos secundarios neurotóxicos pueden ser más frecuentes en los ancianos. En pacientes con disfunción hepática puede ser necesario reducir la dosificación. La aparición de nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma en algunos casos se evita administrando alopurinol. Se puede alterar la incidencia o severidad de los efectos secundarios ya que la vincristina se puede utilizar asociada con otros fármacos en distintos protocolos.

VINOURELBINA
(COMO TARTRATO O
DITRARTATO)

R: D

Inyectable 50 mg

Indicaciones

(1) Cáncer de mama avanzado en monoterapia, tras recaída o refractariedad a un régimen quimioterápico que incluya antraciclinas y taxanos. (2) Cáncer de pulmón no microcítico estadio III o IV.

Dosis

IV: monoterapia 25 - 30 mg/m²/sem (la dosis debe diluirse en una solución fisiológica para perfundir en 15 - 20 min. Luego lavar la vena con abundante suero fisiológico).

Farmacocinética

Después de la administración intravenosa, el perfil de concentración en sangre/tiempo, se caracteriza por una curva de eliminación tri-exponencial. La semivida terminal promedio es de unas 40 horas. El aclaramiento en sangre es alto, cercano al flujo sanguíneo hepático y en un promedio de 0,72 L/h/kg (intervalo: 0,32 - 1,26 L/h/kg), mientras que el volumen de distribución en el estado estacionario es amplio, en un promedio de 21,2 L, mostrando signos de una amplia distribución en los tejidos.

Débil unión a proteínas plasmáticas (13,5%), pero fuerte a células sanguíneas, especialmente a plaquetas (78%). Las propiedades farmacocinéticas para vinorelbina administrada por vía intravenosa han demostrado ser lineales a dosis de hasta 45 mg/m².

Se metaboliza principalmente por el enzima CYP3A4 y el principal metabolito es 4-Odesacetilvinorelbina. La excreción renal es baja (< 20% de la dosis) y principalmente en forma inalterada. La vía de eliminación principal tanto para los metabolitos como para la vinorelbina inalterada, es biliar.

No se han evaluado los efectos de una disfunción renal en relación a la eliminación, pero no es necesaria una reducción de la dosis debido a la baja excreción renal.

En pacientes con metástasis hepáticas sólo se produjeron cambios en el aclaramiento medio de vinorelbina cuando estaba afectado más de un 75% del hígado. En 6 pacientes con cáncer con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina ≤ 2 x LSN y aminotransferasas ≤ 5 x LSN) tratados con hasta 25 mg/m², y en 8 pacientes de cáncer con disfunción hepática grave (bilirrubina > 2 x LSN y/o aminotransferasas > 5 x LSN) tratados con hasta 20 mg/m²: el aclaramiento total medio en los dos grupos fueron similares al de los pacientes con función hepática normal. Sin embargo, estos datos pueden no ser representativos para pacientes con la capacidad de eliminación hepática reducida, del medicamento y, por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, requiriéndose una cuidadosa monitorización de los parámetros hematológicos. Se ha demostrado una estrecha relación entre la exposición de la sangre y la reducción en leucocitos o leucocitos polinucleares.

Precauciones

Insuficiencia hepática, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, infección. No debe administrarse junto con radioterapia cuyo campo incluya hígado. Control hematológico, hepático y renal. Evitar extravasación y contacto con los ojos por riesgo de ulceración. Tomar medidas

contraceptivas. No se recomienda ingesta de zumo de pomelo. No se recomienda en niños.

(1) Embarazo: contraindicado durante la gestación. Se recomienda anticoncepción. **(2) Lactancia:** evitar su uso. **(3) Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia. **(4) Geriatría:** mayor riesgo de neurotoxicidad y mielod depresión. **(5) Insuficiencia renal:** no se dispone de estudios adecuados, prescribir con cautela. **(6) Insuficiencia hepática:** se recomienda reducir la dosis, contraindicado en insuficiencia severa.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a vinorelbina o a otros alcaloides de vinca, embarazo y lactancia, IH grave. Además, para VO enfermedad que afecte la absorción gastrointestinal; antecedentes de resección quirúrgica del estómago o intestino delgado; pacientes que requieren oxigenoterapia crónica; recuento de neutrófilos $< 1\ 500/\text{mm}^3$ o infección grave, actual o reciente.

En perfusión: recuento de neutrófilos $< 2\ 000/\text{mm}^3$ o infección grave actual o reciente (durante las 2 sem previas); cifra de plaquetas $< a\ 75\ 000/\text{mm}^3$. No asociar con vacuna de la fiebre amarilla.

Reacciones adversas

Muy frecuentes: disminución de las células blancas sanguíneas, lo cual puede facilitar la ocurrencia de infecciones, disminución de las células rojas sanguíneas, lo que puede ocasionar una palidez de la piel y debilidad o dificultad de respirar, inflamación de la boca o garganta, náuseas y vómitos, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea, pérdida de cabello, debilidad, cansancio, fiebre y dolor; dolor o enrojecimiento en el lugar de la inyección, pérdida de los reflejos de los tendones profundos, análisis sanguíneos que muestran cambios en el funcionamiento del hígado.

Frecuentes: disminución de las células blancas sanguíneas, lo cual puede ocasionar fiebre e infección generalizada (sepsis); disminución de plaquetas sanguíneas, pudiendo incrementar el riesgo de aparición de amoratamientos

y hemorragias, infecciones, dificultad para respirar o jadeos, reacciones alérgicas (reacciones dérmicas, reacciones respiratorias), dolor en las articulaciones, dolor muscular, sensación anormal del tacto, aumento de la creatinina (alteración de la función renal).

Raras: obstrucción intestinal, dolor en mandíbulas, debilidad de las piernas, reacciones en la piel en el lugar de la inyección, disminución del nivel de sodio en la sangre (hiponatremia), cambios en el electrocardiograma (registro de la actividad del corazón). Síndrome de Guillain-Barré (inflamación de los nervios que puede causar debilidad en las piernas que se extiende a los brazos y la cara), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Síntomas de éste incluyen aumento de peso, náuseas, vómitos, calambres musculares, confusión y convulsiones (ataques).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La sobredosis puede producir depresión grave de la médula ósea con fiebre e infección, y también se ha descrito íleo paralítico. Se recomienda el tratamiento sintomático con transfusión de sangre y terapia con antibióticos de amplio espectro. No existe un antídoto específico.

Interacciones

Medicamentos

Alcaloides de la vinca y mitomicina C: aumenta riesgo de broncoespasmo y disnea.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en refrigeración entre 2°C a 8°C . No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Información básica para el paciente

No utilizar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Advertencia complementaria

Debe evitarse estrictamente todo contacto con los ojos. Si ocurre alguna exposición, debe lle-

varse a cabo lavado inmediato de los ojos con solución salina normal.

8.3 Hormonas y antihormonas

ANASTROZOL

R: D

Tableta 1 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento con tamoxifeno u otros antiandrogénicos. (2) No se ha demostrado la eficacia de anastrozol en pacientes con receptores de estrógeno negativos.

Dosis

Adultos: VO, 1 mg 1 v/d. Los pacientes tratados con anastrozol no requieren de terapia de reemplazo con glucocorticoides o mineralocorticoides.

Farmacocinética

Su absorción es rápida, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas normalmente dentro de las 2 horas siguientes a su administración (en ayunas). Los alimentos disminuyen ligeramente la tasa, pero no la extensión de la absorción. No se espera que este ligero cambio en la tasa de absorción origine un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas en estado estacionario durante el tratamiento diario de 1 mg de anastrozol. Aproximadamente el 90 - 95% de las concentraciones plasmáticas, en estado estacionario, se obtienen después de 7 dosis diarias. No existe evidencia de que los parámetros farmacocinéticos sean dependientes del tiempo o de la dosis. El 40% se une a las proteínas plasmáticas. Es ampliamente metabolizado por N-dealquilación, hidroxilación y glucuronidación en mujeres postmenopáusicas; se excreta en orina menos del 10% inalterado y los metabolitos durante las 72 horas después de su administración.

Triazol, el metabolito principal en plasma, no inhibe la aromatasas, se elimina lentamente con una semivida de eliminación plasmática de 40 a 50 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** antes de iniciar el tratamiento con anastrozol deben excluirse a las mujeres embarazadas. Este medicamento debe ser administrado bajo supervisión médica. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche humana; pero debe tenerse cuidado cuando se administra este medicamento a mujeres en etapa de lactancia. (3) **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. (4) **Geriatría:** los valores de respuesta y el tiempo de progresión fueron similares en los pacientes mayores de 65 años y en los más jóvenes. (5) **Pacientes con daño hepático leve o moderado:** no se recomienda efectuar cambios en la dosis, de cualquier manera estos pacientes deben ser monitoreados por la aparición de efectos adversos. No se ha estudiado el efecto de anastrozol en pacientes con daño hepático severo. (6) **Pacientes con daño renal:** no es necesario efectuar cambios en la dosis.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia. Mujeres premenopáusicas. Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor de 20 mL/min). Pacientes con enfermedad hepática moderada a severa. Pacientes con hipersensibilidad conocida a anastrozol o alguno de los excipientes descriptos. Los tratamientos que contienen estrógenos no deben administrarse simultáneamente con anastrozol ya que se opondrán a su acción farmacológica.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor en el pecho, dificultad para respirar, hinchazón de los pies o parte inferior de las piernas.

Poco frecuentes: cansancio o debilidad inusual, aumento de la presión sanguínea, mareo severo, dolor de cabeza continuo, fiebre o escalofríos, tos o ronquera, dolor en el costado

o en la parte inferior de la espalda, dolor o dificultad al orinar, dolor de garganta, dificultad para respirar repentina, dolor o sensibilidad, coloración azulo o hinchazón de las piernas o pies, sangrado vaginal inesperado y profuso.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No hay un antídoto específico para la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. Puede inducirse vómito si el paciente está consciente. La diálisis puede ser útil debido a que anastrozol no se une en alta proporción a las proteínas. Llevar a cabo terapia de soporte, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales y una observación profunda del paciente. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Interacciones

Medicamentos

Estrógenos: anticonceptivos orales y otros preparados hormonales como la DHEA, anulan su efecto farmacológico.

Alimentos

Alimentos como la soya (Glycine max) y los preparados que contienen soya: tienen efectos estrogénicos que pueden antagonizar la acción del anastrozol.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 20°C - 25°C.

Advertencia complementaria

El tratamiento o la profilaxis para la osteoporosis deberán iniciarse cuando sea preciso y monitorizarse cuidadosamente.

BICALUTAMIDA

R: X

Tableta 150 mg, 50 mg

Indicaciones

(1) En terapia combinada con un análogo de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). (2) Tratamiento del carcinoma de próstata metastático, de estadio D2.

Dosis

La dosis habitual en adultos es de 50 mg/d.

Farmacocinética

Se administra VO y aunque se absorbe bastante bien, se desconoce su biodisponibilidad. La absorción no es afectada por los alimentos, siendo indiferente su administración con o sin la comida. En el rango de dosis terapéuticas, muestra una farmacocinética lineal. No atraviesa la barrera hematoencefálica y por tanto no ejerce los efectos de la testosterona sobre el sistema nervioso central. Se une a las proteínas del plasma en un 96%. El enantiómero activo, R - bicalutamida, se metaboliza por oxidación seguida de glucuronación, siendo excretada en la orina y en las heces. La semivida de eliminación es de unos seis días.

Precauciones

(1) **Embarazo:** contraindicado en gestantes. (2) **Lactancia:** evitar durante la lactación. (3) **Pediatría:** evitar su uso. (4) **Geriatría:** no se dispone de información. (5) **Insuficiencia renal:** sin indicación de ajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** prescribir con cautela, puede incrementarse la vida media del fármaco, especialmente en cuadros severos.

Contraindicaciones

Está contraindicado en cualquier paciente que haya presentado una reacción de hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la tableta. No cuenta con indicación alguna para mujeres y no debe usarse en esta población, particularmente para afecciones no graves ni potencialmente fatales. Además, no debe ser usado por mujeres que estén o puedan quedar embarazadas. Si este fármaco se usa durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras lo toma, se le debe advertir acerca del peligro potencial para el feto. Puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Reacciones adversas

Muy frecuentes: sensibilidad o aumento del tamaño de la mama, sofocos.

Frecuentes: náuseas, diarrea, picor, debilidad, piel y ojos de color amarillo (ictericia).

Raros: vómitos, sequedad cutánea.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No hay experiencia sobre casos de sobredosis en el ser humano. No existe un antídoto específico; el tratamiento debe ser sintomático. Es posible que la diálisis sea inútil dado que bicalutamida muestra un alto grado de unión a las proteínas y no se recupera intacto en la orina. Está indicado un tratamiento general de apoyo que incluya la medición frecuente de los signos vitales.

Interacciones

Terfenadina, astemizol y cisaprida: debe tenerse precaución al administrar bicalutamida.

Ciclosporina: se recomienda vigilar de cerca las concentraciones plasmáticas y el estado clínico del paciente al empezar y al suspender el tratamiento con bicalutamida.

Cimetidina y ketoconazol: incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida y por lo tanto de los efectos secundarios.

Warfarina: los estudios *in vitro* han demostrado que bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico de sus sitios de unión a las proteínas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente controlada, entre 20°C a 25°C.

Advertencia complementaria

Estos comprimidos pueden hacerle sentir mareado o adormecido. Si se ve afectado en este sentido, no debe conducir o manejar máquinas.

FLUTAMIDA

R: D

Tableta 250 mg

Indicaciones

(1) Carcinoma prostático avanzado, en terapia combinada con un análogo de LHRH. (2) Terapia adyuvante, en pacientes en tratamiento

con agonistas LHRH o hayan sido castrados quirúrgicamente.

Dosis

Adultos: VO 250 mg c/8 h; se debe comenzar simultáneamente con análogo de LH, RH o gonadorelina (como leuprolida, 1 mg/d SC o 7,5 mg IM, 1 v/mes).

Farmacocinética

Absorción rápida y completa en TGI. Se metaboliza a nivel hepático, su metabolito activo es un alfa-hidroxiado de rápida formación, alcanza concentraciones máximas al cabo de 2 horas. Metabolismo hepático rápido y extenso (hasta 10 metabolitos). La vida media plasmática del metabolito es de aproximadamente 6 horas. Los niveles más altos de droga total se producen 6 horas después de la dosis y son mínimos a las 18 horas. Las concentraciones plasmáticas de flutamida en estado estable, *in vivo*, son de 24 a 78 µg/mL, con el 94 a 96% ligado a las proteínas plasmáticas y las del metabolito activo son de 1556 a 2284 µg/mL, con una unión proteica del 92 al 94%. El metabolismo de la flutamida es rápido y amplio, solamente el 2,5% queda sin metabolizar una hora después de su administración. La flutamida y sus metabolitos son excretados en la orina y sólo el 4,2% se excreta en las heces en 72 horas. Excreción biliar 4% y urinaria 95%. Tiene un $t_{1/2}$ de 8 a 10 h. En los ancianos, la vida media del metabolito activo después de la dosis única es de 8,1 horas y de 9,6 horas en estado estable; este estado de flutamida se alcanza después de la cuarta dosis. La insuficiencia renal no afecta la $C_{máx}$ ni el ABC de flutamida ni el metabolito activo y no se justifican ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica. La flutamida y su metabolito activo no son bien dializables.

Precauciones

(1) **Embarazo:** pueden ocurrir malformaciones en el feto. (2) **Pediatría:** no se ha demostrado problemas específicos que limiten la utilidad en niños. (3) **Geriatría:** la vida media, en gerontes, se incrementa; podría

ser necesario un ajuste de dosis. (4) **Insuficiencia renal severa:** no se han realizado estudios que demuestren requerir ajuste de dosis. (5) **Insuficiencia hepática:** incrementa el riesgo de hepatotoxicidad; puede requerir ajuste de dosificación. (6) **Enfermedad cardíaca:** produce retención de sodio con edema. (7) **Fertilidad:** inhibe la espermatogénesis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a flutamida.

Reacciones adversas

Frecuentes: ginecomastia y galactorrea, anemia, diarrea, náusea, vómito. Sofocaciones, pérdida de interés por el sexo (disminución de la libido), Impotencia (incapacidad de obtener o mantener una erección).

Poco frecuentes: leucopenia. Aumento en las mediciones de los análisis sanguíneos de función hepática. Estos vuelven a los valores normales una vez que se interrumpe el tratamiento. Coloración amarillo-verdosa de la orina.

Raras: metahemoglobinemia, trombocitopenia, tromboflebitis, embolismo pulmonar, infarto al miocardio, hipertensión arterial, somnolencia, confusión, depresión, ansiedad, nerviosismo, cefalea, mareo, insomnio, hepatotoxicidad, visión borrosa, prurito, equimosis, y fotosensibilidad.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para el tratamiento de la sobredosificación, es adecuado el uso de medidas de soporte generales, incluyendo una monitorización frecuente de las constantes vitales y una estrecha observación del paciente. Si el vómito no se produjese espontáneamente, deberá inducirse siempre que el paciente esté consciente. Como flutamida se une en gran proporción a las proteínas, es posible que la diálisis carezca de utilidad como tratamiento de la sobredosificación.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes orales: se incrementa el riesgo de hemorragias.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden incrementarse los niveles séricos de transaminasas, bilirrubina, creatinina, estradiol y testosterona.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a menos de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Mantener en envases herméticos.

Información básica para el paciente

Comunicar a su médico si se presentaran efectos inusuales, como piel u ojos amarillos, orina oscura, vómito, usar condón para evitar el contacto del semen con su pareja sexual, especialmente si está gestando.

CIPROTERONA
ACETATO

R: X

Tableta 50 mg

Indicaciones

(1) Cáncer de próstata. (2) Tratamiento de la hipersexualidad severa y desviación sexual en el varón.

Dosis

Durante el tratamiento monitorizar la presión arterial, función hepática, renal y adrenocortical; realizar hemogramas seriados, determinación de niveles séricos de prolactina y electrolitos.

Adultos: Cáncer de próstata: inicialmente 300 mg/d VO en dosis dividida c/8 a 12 h; mantenimiento: 200 mg/d VO c/8 a 12 h. En recidivas con terapia de análogo de gonadorelina (hormona liberadora de gonadotropina) o después de orquiectomía: 50 mg/d VO c/8 a 12 h (rango usual 50 a 150 mg/d), debe iniciarse 3 d antes y continuar por 3 sem. En hipersexualidad severa y desviación sexual en el varón: 50 mg VO, c/12 h después de las comidas; se

recomienda realizar un espermograma antes y durante el tratamiento.

Farmacocinética

Buena absorción en TGI. Se distribuye con gran afinidad por el tejido adiposo, en donde se acumula y es liberado a la circulación en forma regular. Metabolismo hepático. Excreción por vía biliar 67% y urinaria 33%. Tiene un $t_{1/2}$ plasmático de 38 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** durante el primer trimestre, puede feminizar el feto masculino. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna; no se han realizado estudios que demuestren problemas. (3) **Pediatría:** pueden ser más sensibles a sus efectos adversos. (4) **Geriatría:** incremento del riesgo de hepatotoxicidad. (5) **Insuficiencia renal severa:** no hay estudios que demuestren necesidad de ajustar la dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** se incrementa el riesgo de hepatotoxicidad. (7) **Diabetes mellitus:** por cambios vasculares. (8) **Fertilidad:** inhibe la espermatogénesis llegando a infertilidad (lentamente reversible)

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ciproterona. Diabetes mellitus severa, anemia falciforme, depresión severa, enfermedades hepáticas agudas, neoplasias excepto cáncer de próstata, historia de desórdenes tromboembólicos.

Reacciones adversas

Frecuentes: isquemia al miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, dislipidemia moderada, ginecomastia, disminución en la producción de grasa.

Poco frecuentes: tromboembolismo, sedación, letargia, cefalea, depresión, náusea, diarrea, indigestión, fatiga y lasitud, apatía, anemia hipocrómica, edema periférico, inhibición de la espermatogénesis, cambios en el tipo de cabello.

Raras: disminución de la libido, hepatotoxicidad (incluida ictericia, hepatitis, falla hepática dosis dependiente en uso crónico) neumonitis linfocítica, aumento de peso.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol: reduce los efectos de ciproterona.

Insulina y antidiabéticos orales: disminuye el efecto hipoglucemiante.

Anticonvulsivantes: inhiben la acción de ciproterona.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede alterar las pruebas de función hepática y de tolerancia a la glucosa.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 25°C. Conservar en envases herméticamente cerrados.

Información básica para el paciente

Comunicar a su médico si se presentaran efectos inusuales, ictericia, orina oscura, vómito. Se recomienda no manejar vehículos o maquinaria.

Advertencia complementaria

Administrar junto con los alimentos.

DEXAMETASONA
FOSFATO (COMO SAL
SÓDICA)

R: C

Inyectable 4 mg/mL / 1 mL

Tableta 4 mg

Indicaciones

(1) Terapia corticosteroide. Indicado en el manejo de diferentes procesos: estados alérgicos, dermatitis por contacto, asma bronquial, reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia. (2) Edema cerebral, bien esté asociado a tumores del SNC, a intervenciones neuroquirúrgicas, trauma craneano, accidentes cerebrovasculares. (3) Enfermedades neoplásicas; en el manejo paliativo de hipercalcemia asociado con cáncer, leucemia aguda en niños. (4) Enfermedades del colágeno, en exacerbaciones o como tratamiento de lupus eritematoso, carditis

reumática. (5) Enfermedades de la piel como: pénfigo, en el síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, psoriasis grave. Manejo de procesos articulares, tendosinovitis, sinovitis, bursitis. (6) Trastornos hematológicos: Anemia hemolítica adquirida (autoinmune), púrpura trombocitopénica idiopática en adultos (sólo por vía endovenosa), anemia hipoplástica congénita (eritroide). (7) Problemas oftálmicos: Queratitis, conjuntivitis alérgica, iritis, inflamación del segmento anterior, neuritis óptica, uveítis. (8) Insuficiencia adreno-cortical; insuficiencia adreno-cortical relativa. (9) Tiroiditis no supurante. (10) Auxiliar en los estados de choque (hemorrágico, traumático, quirúrgico o séptico). (11) Apoyo preoperatorio y posoperatorio en pacientes sometidos a adrenalectomía bilateral y/o hipofisectomía.

Dosis

La dosificación inicial usual de dexametasona fosfato inyectable puede variar entre 2 y 80 mg/d según el problema que se esté manejando. En caso de choque, la dosis usual es de 2 a 6 mg/kg de peso corporal en 1 sola inyección, que puede repetirse 2 a 6 h después si persiste el choque. En edema cerebral se recomienda inicialmente 10 mg IV, seguidos de 4 mg IM c/6 h, hasta que cedan los síntomas del edema, la respuesta favorable se observa por lo general en un término de 12 a 24 h. Esta dosificación puede reducirse después de 2 a 4 d y suspenderse gradualmente en el transcurso de 7 d. Según el caso se pueden suministrar dosis mayores y pasar, lo más pronto posible, a VO. En afecciones alérgicas el cuadro agudo se puede abordar con dosis diarias que pueden oscilar entre 4 y 8 mg IM y luego pasar a las formas orales, con dosis que progresivamente se disminuyen. Inyección intraarticular, intralesionales y en tejidos blandos las dosis fluctúan entre 0,4 mg y 4 mg (p. ej. rodilla entre 2 y 4 mg; bolsas sinoviales entre 2 y 3 mg; vainas tendinosas entre 0,4 y 1 mg). En estos casos la frecuencia de las inyecciones varía entre 1 vez c/3 a 5 d y 1 vez c/2 a 3 sem, de acuerdo con la respuesta terapéutica.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de una dosis oral. Las máximas concentraciones plasmáticas se obtienen al cabo de 1 - 2 horas. La duración de la acción de la dexametasona inyectada depende del modo de la inyección (IV, IM o IA) y de la irrigación del sitio inyectado. Después de su administración sobre la piel, el grado de absorción del producto depende de la integridad de la misma; aumenta en las zonas lesionadas y es particularmente intensa en los lugares en los que el estrato córneo es más delgado. Se une débilmente a las proteínas plasmáticas; se distribuye rápidamente en los riñones, intestinos, hígado, piel y músculos. Los corticoides cruzan la barrera placentaria y se excretan en la leche materna. Es metabolizada en el hígado originando productos inactivos que son eliminados en la orina. El $t_{1/2}$ de eliminación es de 1,8 a 3,5 horas y la semivida biológica de 36 a 54 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria y pueden aumentar el riesgo de ocasionar insuficiencia placentaria, disminución del peso en el recién nacido o parto con el producto muerto. (2) **Lactancia:** los estudios realizados no reportan problemas; en altas dosis puede causar supresión del crecimiento e inhibición en la producción de esteroides endógenos. (3) **Pediatría:** el uso prolongado puede inhibir el desarrollo de niños y adolescentes. (4) **Geriatría:** se incrementa el riesgo de hipertensión y osteoporosis. (5) **Insuficiencia hepática:** riesgo de toxicidad. (6) **Insuficiencia renal:** puede agravar edemas, riesgo de necrosis vascular. (7) **SIDA:** riesgo de infecciones no controladas. (8) **Tuberculosis activa o latente e infecciones fúngicas:** pueden agravarse. (9) **ICC:** riesgo de agravamiento de edemas. (10) **Diabetes mellitus:** puede agravarse hiperglicemia. (11) **Esofagitis, gastritis o úlcera péptica activa o latente:** riesgo de hemorragia y perforación. (12) **Miastenia grave:** puede agravarse inicialmente la debilidad muscular.

(13) Osteoporosis: puede agravarse. **(14) Herpes simple ocular:** posibilidad de perforación corneal.

Contraindicaciones

Úlcera péptica. Infecciones fungosas sistémicas. Osteoporosis grave. Psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave; diabetes mellitus; hipertensión arterial; tuberculosis, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas. Está contraindicado administrar vacunas de virus vivos.

Reacciones adversas

El riesgo que se produzcan reacciones adversas, tanto sistémica como locales, aumenta con la duración del tratamiento o con la frecuencia de la administración. Las perturbaciones psíquicas también pueden estar relacionadas con las dosis. Con la inyección local pueden aparecer lesiones en tejidos articulares o reacciones alérgicas locales.

Frecuentes: falsa sensación de bienestar, aumento del apetito indigestión, nerviosismo o inquietud e insomnio; pancreatitis, gastritis, úlcera péptica, acné u otros problemas cutáneos; síndrome de Cushing, retención de sodio y líquidos, hipocalemia (arritmias calambres musculares); osteoporosis.

Poco frecuentes: diabetes mellitus, visión borrosa, polidipsia, disminución del crecimiento en niños y adolescentes.

Raras: escozor, adormecimiento, dolor y hormigueo en la zona de inyección rash cutáneo, melena, hipertensión, calambres, mialgias, náuseas, vómitos, debilidad muscular, miopatías por esteroides, hematomas no habituales, perturbaciones psíquicas (obnubilación, paranoia, psicosis, ilusiones, delirio, episodios maniaco compulsivos).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Síntomas de sobredosis incluyen, cara de luna, obesidad central, hipertensión psicosis, alucinaciones, diabetes, hiperlipidemia, úlcera

péptica, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, desbalance electrolítico.

Interacciones

Medicamentos

Paracetamol: incrementa la formación de un metabolito hepatotóxico.

AINE, alcohol, cumarinas, heparina, estreptoquinasa o uroquinasa: puede aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias GI.

Amfotericina B: puede causar hipocalemia severa.

Andrógenos o esteroides anabólicos: puede aumentar el riesgo de edemas.

Cumarinas, heparina, estreptoquinasa o uroquinasa: disminuye los efectos de los anticoagulantes.

Antidepresivos tricíclicos: alivian y pueden exacerbar las alteraciones mentales inducidas por los corticoides.

Fenitoína, fenobarbital, adrenalina, rifampicina, efedrina, carbamazepina, primidona: disminuye el efecto.

Hipoglucemiantes orales e insulina: pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre por lo que hay que regular la dosis.

Anticonceptivos orales o los estrógenos: incrementan la vida media de los corticoides y con ello sus efectos tóxicos. Los glucósidos digitálicos aumentan el riesgo de arritmias.

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes: se puede potenciar el bloqueo e incrementar el riesgo de depresión respiratoria o parálisis.

Vacunas con virus vivos u otras inmunizaciones: se incrementan el riesgo del desarrollo de la infección.

Inmunosupresores con dosis inmunosupresoras de corticoides: puede aumentar el riesgo de infección y la posibilidad de desarrollo de linfomas u otros trastornos linfoproliferativos. Aumentan el metabolismo de la mexiletina con su disminución plasmática.

Alimentos (que contengan sodio)

Pueden provocar edemas e hipertensión arterial.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Con los resultados de las pruebas de supresión con dexametasona debido a otras medicaciones: Alcohol (dependencia crónica), glutetimida, meprobamato, metaculona o metilprilona, benzodiazepinas (dosis altas), ciproheptadina (dosis altas), tratamiento glucocorticoide a largo plazo o indometacina: puede producir resultados falsamente positivos en las pruebas para la depresión endógena.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar bajo 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C. Conservar en envase hermético. Proteger de la Luz. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Administración oral debe darse con los alimentos para minimizar la irritación gastrointestinal. No usar más cantidad de lo prescrito. Si la dosis omitida está indicada: Una vez al día tomar lo antes posible, no cercano a la próxima dosis. No duplicar la dosis. En días alternos tomar lo antes posible si solo se recuerda por la mañana, de no ser así ingerir a la mañana siguiente y después alternadamente. Consultar con el médico antes de la interrupción de la dosis, si existe recurrencia o empeoramiento cuando se disminuye la dosis o se interrumpe el tratamiento. Después de la administración IA guardar reposo.

Advertencia complementaria

La administración oral en días alternos puede no ser eficaz en alteraciones hematológicas, procesos malignos colitis ulcerosas o estados graves. La administración IA debe aplicarse con una frecuencia de 1v/ c/3 sem para evitar las lesiones en las articulaciones. No administrar en la articulación donde hubo o hay infección.

DIETILESTILBESTROL R: X

Tableta 1 mg.

Indicaciones

(1) Tratamiento del carcinoma de mama. (2) Tratamiento del carcinoma de próstata.

Dosis

Adultos: Cáncer de mama VO 10 - 20 mg/d. Cáncer de próstata VO 1 - 3 mg/d.

Farmacocinética

Absorción rápida en el TGI y buena distribución en la mayoría de tejidos, especialmente en mamas, uterino, vaginal, hipotalámico y pituitario; tiene alta afinidad al tejido adiposo. Unión a proteínas plasmáticas en 50 a 80% a beta - globulinas fijadoras de hormonas sexuales y a albúmina. Metabolismo principalmente hepático. Excreción renal 65%; fecal 10%; 25% se desconoce su destino.

Precauciones

(1) **Embarazo:** los interferones alfa solo deberían ser usadas durante el embarazo cuando los potenciales beneficios justifican el posible riesgo en el feto; actividad abortiva en monos Reshus. (2) **Lactancia:** no se conoce si se distribuye en la leche materna, sin embargo, no se recomienda su uso en lactantes. (3) **Pediatría:** la seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. (4) **Geriatría:** no hay estudios en población geriátrica, pero el riesgo de presentar neurotoxicidad y cardiotoxicidad está aumentado. (5) **Toxicidad hepática:** se ha reportado incremento de AST y ALT. (6) **Sistema cardiovascular:** puede producir efectos cardiovasculares colaterales del fármaco, edema e hipotensión.

Contraindicaciones

Cáncer de mama, excepto en determinados pacientes tratados por enfermedades metastásicas. Hemorragia vaginal anormal o no diagnosticada. Embarazo y lactancia.

Reacciones adversas

Frecuentes: edema periférico, dolor de mamas, náusea, anorexia.

Poco frecuentes: cefalea, incremento de la libido (mujeres) y disminución de la libido (varones).

Raras: cambios en la visión, intolerancia a los lentes de contacto. Debilidad o entumecimiento en brazos y piernas, aumento de la presión arterial, corea, aumento del tamaño de las

mamas, ginecomastías, dolor o mastodinia. Tumores mamaros, hepatitis u obstrucción de la vesícula biliar, rash cutáneo, cloasma, melasma, urticaria.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte.

Interacciones

Medicamentos

Glucocorticoides: pueden alterar el metabolismo y la unión a proteínas de los glucocorticoides.

Bromocriptina: puede producir amenorrea.

Suplementos de calcio: aumento de la absorción de calcio.

Corticotrofina: sinergismo del efecto antiinflamatorio del cortisol.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Interfiere con el diagnóstico de: prueba de la metirapona (reducción de la respuesta), agregabilidad plaquetaria inducida por norepinefrina (disminución), prueba de la sulfobromofaleína (BSP, aumenta su retención), pruebas de la función tiroidea como: Iodo sérico ligado a proteínas (PBI, aumento). Determinaciones de tiroxina (T_4 , aumento ligado a proteínas, las concentraciones de T_4 libre pueden permanecer invariables o disminuir). Determinaciones de triiodotironina (T_3).

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticos.

Información básica para el paciente

Interrumpir el medicamento inmediatamente y consultar con el médico si se sospecha de embarazo.

Advertencia complementaria

En hombres, las dosis elevadas de estrógenos se han asociado con un aumento del riesgo de infarto de miocardio, embolismo pulmonar y tromboflebitis. Tener precaución durante la exposición al sol o a lámparas solares.

LEUPRORELINA ACETATO

R: X

Inyectable 7,5 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento paliativo del carcinoma de próstata avanzado. (2) Infertilidad femenina. (3) Tratamiento complementario asociado a la administración de gonadotropinas exógenas, para la inducción de la ovulación en técnicas de reproducción asistida.

Dosis

Adultos: Endometriosis: IM o SC 3,75 mg en una sola dosis durante los primeros 5 días del ciclo menstrual y luego cada mes durante un máximo de 6 meses (no se debe repetir el tratamiento).

Adelgazamiento endometrial antes de la cirugía intrauterina: 3,75 mg en una sola dosis (administrada entre el 3^{er} y 5^o día del ciclo menstrual) de 5 a 6 sem antes de la cirugía. Reducción del tamaño de los fibromas uterinos y de la hemorragia asociada antes de la cirugía: 3,75 mg en una sola dosis cada mes durante 3 - 4 meses por lo general (6 meses como máximo).

Carcinoma de próstata: La dosis recomendada es de 1mg administrada diariamente en inyección subcutánea. El lugar de inyección debe cambiarse de forma periódica.

Infertilidad femenina: Protocolo largo: la dosis diaria máxima recomendada es de 1 mg de leuprorelina, administrados por vía subcutánea. El tratamiento se iniciará durante la fase lútea (aproximadamente el día 20 del ciclo anterior al que se pretenda la inducción de la ovulación) y continuará hasta la administración de HCG. La duración del tratamiento oscila entre 24 y 28 días, dependiendo de la respuesta ovárica al estímulo con gonadotropinas exógenas. Protocolo corto: la dosis diaria máxima recomendada es de 1 mg de leuprorelina, administrados por vía subcutánea. El tratamiento se iniciará al comienzo de la fase folicular (aproximadamente el día 1^o del ciclo)

y continuará hasta la administración de HCG. La duración del tratamiento oscila entre 12 y 14 días, dependiendo de la respuesta ovárica al estímulo con gonadotropinas exógenas. En ambos protocolos, cuando se inicia la estimulación con gonadotropinas exógenas, la dosis de leuprorelina se puede reducir a una dosis diaria de 0,5 mg.

Farmacocinética

El acetato de leuprorelina no es activo cuando se administra VO. La biodisponibilidad de este fármaco por vía subcutánea es comparable a la vía intravenosa. Tiene una vida media plasmática de 3 horas aproximadamente. El Vd después de la administración de un bolo intravenoso a voluntarios varones sanos fue de 27 L. La unión a proteínas plasmáticas osciló entre el 43% y 49%. Los estudios en animales han mostrado que la leuprorelina radio marcada se metaboliza en péptidos inactivos más pequeños que pueden ser catabolizados de nuevo.

Precauciones

(1) Embarazo: el acetato de leuprorelina puede causar daño fetal en gestantes. Los efectos en la mortalidad fetal son consecuencia lógica de las alteraciones hormonales ocasionadas por el producto. Existe la posibilidad de que se produzca un aborto cuando se administra esta sustancia a mujeres embarazadas. En estudios teratogénicos realizados en ratas y conejos gestantes el acetato de leuprorelina demostró ser embriotóxico pero no teratogénicos. **(2) Lactancia:** se desconoce si el acetato de leuprorelina se excreta por la leche materna, por lo que no debe administrarse durante la lactancia. **(3) Carcinoma de próstata:** en casos aislados se han observado signos y síntomas de empeoramiento del carcinoma de próstata durante las primeras semanas de tratamiento con análogos de la LH - RH. El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a la aparición de parálisis, con o sin complicaciones. **(4) Pacientes con obstrucción de las vías urinarias y/o lesiones metastásicas vertebrales:** deben ser moni-

torizados cuidadosamente durante las primeras semanas de tratamiento. **(5) Pruebas de laboratorio:** medir los niveles plasmáticos de testosterona así como del antígeno específico prostático y de la fosfatasa ácida prostática. **(6) Infertilidad femenina:** la inducción de la ovulación en las técnicas de reproducción asistida debe ser realizada bajo monitorización de un especialista en esta área. En algunas mujeres predispuestas y particularmente en mujeres con síndrome del ovario poliquístico, el tratamiento puede causar una respuesta folicular excesiva. En caso de hiperestimulación ovárica, debe interrumpirse la administración de gonadotropinas mientras continúa durante unos días el tratamiento con acetato de leuprorelina, para prevenir una elevación de hormona luteinizante (LH). La respuesta del ovario a la combinación de acetato de leuprorelina-gonadotropinas administradas a las mismas dosis, puede diferir de una mujer a otra y de un ciclo a otro en la misma mujer. **(7) Osteoporosis:** pacientes con antecedentes familiares. **(8) Uso crónico de los fármacos que reducen la densidad ósea:** entre ellos el alcohol y el tabaco; diabetes.

Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad conocida al acetato de leuprorelina o nonapéptidos similares y a cualquiera de los excipientes. En pacientes con hemorragia vaginal no diagnosticada. En mujeres embarazadas, o que puedan quedarse embarazadas mientras estén recibiendo el fármaco. Está contraindicado también, en pacientes pediátricos.

Reacciones adversas

Frecuentes: incremento inicial transitorio de los niveles séricos de fosfatasa ácida y andrógenos en pacientes no tratados previamente con terapia hormonal. Después de la administración de leuprorelina generalmente se presenta sofocos, menorrea, hipermenorrea, dolor de cabeza, inestabilidad emocional, insomnio relacionado con la hiperestrogenia que generalmente es de corta duración después de un tratamiento de hiperovulación.

Poco frecuentes: impotencia, debilidad, irritación cutánea pasajera, eritema, ardor, prurito, hinchazón y endurecimiento en el punto de inyección, fiebre, náuseas, vómitos, erupción cutánea, hinchazón y sudoración, debilidad en las piernas, vértigo y disnea; jaquecas, mareos, palpitaciones, diarrea, estreñimiento, visión borrosa, depresión, pérdida de apetito, sudoración nocturna, sudoración fría, caída del pelo, somnolencia y tinnitus.

Raras: hematuria, obstrucción de las vías urinarias, debilidad y parestesia de los miembros inferiores. Aumento temporal de los niveles de creatinina en el suero. Después de iniciar el tratamiento, los ovarios pueden estar hiperestimulados por un efecto inicial rebote de las gonadotropinas endógenas. En un 20 - 30% de los ciclos aparecen quistes ováricos después de 1 - 3 semanas de tratamiento. Estos quistes pueden suprimirse con la simple continuación del tratamiento con leuprorelina o en caso de fracaso, con una punción transvaginal asistida con ecografía.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuprorelina. En los ensayos clínicos iniciales se observó que la administración subcutánea de dosis tan elevadas como 20 mg/d durante más de 2 años, no dio lugar a efectos secundarios distintos a los que se manifiestan con dosis de 1 mg/d.

Interacciones

Medicamentos

No se han efectuado estudios de interacción medicamentosa con acetato de leuprorelina. Sin embargo, como el acetato de leuprorelina es un péptido degradado principalmente por la peptidasa y no por los enzimas del citocromo P-450 y solo se une un 46%, aproximadamente, a las proteínas plasmáticas, no se esperan interacciones medicamentosas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

La respuesta al acetato de leuprorelina debe ser monitorizado a través de la medición de

las concentraciones plasmáticas de testosterona y antígeno prostático-específico. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona se incrementan por encima de los valores basales durante la primera semana, y declinan al final de la segunda semana

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Almacenar en lugar seco. Evitar la congelación y proteger de la luz.

Información básica para el paciente

La administración del inyectable en el horario seleccionado, debe mantenerse constante durante todo el tratamiento. Como para todos los productos administrados por vía subcutánea durante largos periodos de tiempo, el lugar de la inyección se debe cambiar periódicamente. Inyectar por vía subcutánea según la técnica habitual. Para proteger la piel inyectar la dosis en un punto distinto cada día. Realizada la mezcla, adminístrese de inmediato.

Advertencia complementaria

El disolvente contiene 1,8 mg de alcohol bencílico como agente conservador por unidad de dosis (0,2 mL). No debe ser administrado a niños prematuros o recién nacidos. Puede causar reacciones tóxicas y reacciones anafilácticas en niños menores de 3 años.

En humanos, la administración subcutánea de dosis simples diarias de acetato de leuprorelina provoca un aumento inicial de los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona foliculo estimulante (FSH), produciendo un aumento transitorio de los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en los varones y estrona y estradiol en las mujeres pre-menopáusicas). Sin embargo, la administración diaria continuada de acetato de leuprorelina da lugar a un descenso de los niveles de LH y FSH en todos los pacientes.

**MEDROXIPROGESTERONA R: X
ACETATO****Tableta 50 mg
Inyectable 500 mg****Indicaciones**

(1) Carcinoma endometrial, renal y de mama (sólo en mujeres post menopáusicas); solo se recomienda en carcinomas avanzados hormona dependiente inoperables, recurrentes o metastásicos. (2) Anticonceptivo (inyectable de depósito). (3) Amenorrea secundaria, sangrado uterino disfuncional o inducción de la menstruación. (4) Endometriosis.

Dosis

Adultos: Carcinoma endometrial, renal: inicialmente, IM 0,4 a 1 g/sem, hasta mejora y estabilización del paciente; continuar con 400 mg IM.

Cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas: inicialmente, 500 mg/d IM por 28 d; luego 500 mg IM, 2 v/sem.

Anticoncepción: 150 mg IM (presentación de depósito), c/3 meses.

Endometriosis: IM, 50 mg c/sem ó 100 mg c/2 sem o 150 mg c/3 sem durante 6 meses.

Amenorrea secundaria, sangrado uterino disfuncional o inducción de la menstruación: 5 a 10 mg VO por 5 a 10 d; en amenorrea secundaria comenzados en cualquier momento del ciclo menstrual; en sangrado uterino disfuncional comenzando en el día calculado como 16 ó 21 del ciclo menstrual.

Farmacocinética

Se absorbe bien por vía parenteral. Absorción VIM lenta. Se distribuye en todos los tejidos y se almacena en el tejido adiposo. Metabolismo hepático (citocromo P-450) por hidroxilación. Eliminación en orina y heces; presenta circulación enterohepática.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, los estudios realizados indican que incrementa la teratogenicidad. (2)

Lactancia: se excreta en leche materna, pero no se han realizado estudios y no hay reportes que demuestren efectos adversos en el lactante. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios que demuestren su eficacia y seguridad. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas específicos. (5) **Insuficiencia renal:** mayor riesgo de retención de líquidos. (6) **Insuficiencia hepática:** no se recomienda su uso, requiere reducción de dosificación. (7) **Insuficiencia cardíaca, asma, epilepsia, hipertensión arterial y migraña:** pueden exacerbar la retención de líquidos, depresión del SNC, convulsiones. (8) **Diabetes mellitus.** (9) **Hiperlipidemia:** puede exacerbarse. (10) **Enfermedad tromboembólica (enfermedad cerebrovascular, embolismo pulmonar, tromboflebitis).**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a medroxiprogesterona y progestágenos, embarazo, tumores de mama en estado inicial (puede exacerbarlo), tromboembolismo o tromboflebitis activa, enfermedad hepática aguda (incluyendo neoplasias), sangrado vaginal o del tracto urinario de etiología desconocida.

Reacciones adversas

Frecuentes: amenorrea, metrorragia, menorragia, esterilidad, agrandamiento de ovarios, hiperglicemia, aumento de peso; dolor abdominal, edema facial, de pies y brazos; cefalea, cambios de comportamiento, nerviosismo; irritación de la piel, dolor en la zona de inyección.

Poco frecuentes: galactorrea, disminución de la libido, dolor de mamas, melasma, acné; depresión mental, insomnio, aumento o pérdida de bello del cuerpo (incluyendo cara) o cabello; náusea, rash.

Raras: tromboembolismo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Suspender ante cualquier síntoma o signo de desorden tromboembólico o disfunción hepática.

Interacciones

Medicamentos

Alprazolam: se incrementa el riesgo de toxicidad por alprazolam.

Aminoglutetimida: reduce concentración plasmática de medroxiprogesterona.

Bromocriptina: interfiere con los efectos de la bromocriptina.

Inductores de las enzimas hepáticas (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina): disminuye la efectividad de la medroxiprogesterona por aumento de su metabolismo.

Nevirapina: pérdida de la eficacia anticonceptiva.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Altera la prueba de tolerancia a la glucosa, debe informarse al patólogo el uso de medroxiprogesterona al evaluar biopsias endometriales.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar bajo 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Evitar la refrigeración del inyectable.

Información básica para el paciente

Como anticonceptivo, aplicar antes de los 7 días de iniciada la menstruación.

Advertencia complementaria

Pueden predisponer al paciente a hemorragias del tejido gingival, hiperplasia gingival, gingivitis o inflamación de las encías.

PREDNISONA

Tableta 50 mg, 20 mg, 5 mg

(ver sección 3. Antialérgicos y medicamentos empleados en anafilaxia)

TAMOXIFENO (COMO R: D CITRATO)

Tableta 20 mg

Indicaciones

(1) Cáncer avanzado (metastásico) de mama en mujeres post menopausicas y en varones (coadyuvante del tratamiento quirúrgico). (2) Carcinoma de mama sin metástasis.

Dosis

Durante el tratamiento, monitorizar regresión del tumor, factores de coagulación. Realizar exámenes ginecológicos anuales y ecografía transvaginal para evaluar endometrio.

Adultos: Cáncer metastásico de mama: 10 a 20 mg VO, 2 v/d.

Cáncer de mama sin metástasis: 10 mg VO, 2 v/d.

Farmacocinética

Buena absorción en TGI. Alcanza sus mayores concentraciones plasmáticas a las 4 a 7 h. Distribución amplia en los fluidos corporales; altas concentraciones en útero, endometrio y mamas. Metabolismo extenso en tejido hepático. Presenta circulación enterohepática. Excreción renal 62% y fecal 1,4%. Tiene un 1/2 de eliminación mayor de 7 d.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria; no se han realizado estudios adecuados pero se han reportado abortos espontáneos, defectos de nacimiento, muertes fetales y sangrado vaginal. (2)

Lactancia: se excreta en leche materna, no se recomienda por riesgo de efectos adversos, mutagenicidad y carcinogenicidad en el lactante. (3)

Pediatría: no se han realizado estudios que demuestren su eficacia y seguridad. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados ni reportado problemas específicos que limiten su uso. (5)

Insuficiencia renal: no requiere ajustar dosificación; sin embargo, es necesario, realizar estudios adecuados. (6)

Insuficiencia hepática: presenta metabolismo hepático, pero no se han realizado estudios que sugieran ajustes de dosificación. (7)

Trombocitopenia: puede exacerbarse. (8) **Cataratas o desórdenes visuales, hiperlipidemia.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tamoxifeno. Embarazo.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash dérmico, solo en mujeres, bochornos y aumento de peso.

Poco frecuentes: confusión, hepatotoxicidad, toxicidad ocular incluyendo retinopatía, queratopatía, cataratas, neuritis óptica, embolia pulmonar, trombosis, somnolencia, leucopenia, debilidad muscular, cefalea, náusea, vómito, rash o piel seca; solo en mujeres, hiperplasia, pólipos o carcinoma endometrial, desórdenes menstruales, prurito genital.

Raras: hígado graso, colestasis, hepatitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Monitorizar recuento y fórmula leucocitaria, de plaquetas y niveles séricos de calcio.

Interacciones**Medicamentos**

Antiácidos (cimetidina, ranitidina, famotidina), aminoglutetimida: pueden disminuir la efectividad del tamoxifeno.

Anticoagulantes (warfarina): incrementan el riesgo de sangrado.

Citotóxicos (ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo): mayor riesgo de tromboembolismo.

Rifampicina: disminuye la concentración plasmática y eficacia del tamoxifeno.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Aumentan niveles séricos de calcio, colesterol, triglicéridos y enzimas hepáticas.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 20 a 25°C. Proteger de la luz. Conservar en envases herméticos.

Información básica para el paciente

Utilizar sólo métodos de anticoncepción no hormonal. No utilizar antiácidos por lo menos 2 horas después de su administración.

Advertencia complementaria

Se ha reportado un incremento en la inciden-

cia de hiperplasia, polipos y cáncer endometrial asociada a la terapia con tamoxifeno.

8.4 Inmunomoduladores**INTERFERON ALFA 2B R: D**

3 000 000 UI

Indicaciones

(1) Leucemia. (2) Condilomas acuminados. (3) Hepatitis crónica activa. (4) Hepatitis B crónica. (5) Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA. (6) Linfoma no Hodgkin. (7) Melanoma maligno. (8) Mieloma múltiple. (9) Micosis fungoides.

Dosis

Adultos: Leucemia: IM, SC: 2 millones UI/m²sc, 3 v/sem.

Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA: IM, SC: 30 millones UI/m²sc, 3 v/sem.

Condiloma acuminado: intralesional: 1 millón UI/lesión, 3 v/sem durante 4 a 8 sem; no exceder 5 millones UI por tratamiento.

Hepatitis B crónica: IM, SC: 5 ó 10 millones UI/d, 3 v/sem durante 16 sem.

Hepatitis C crónica: IM, SC: 3 millones UI, 3 v/sem por un tiempo aproximado de 6 meses.

Melanoma maligno: inducción: Infusión IV, 20 millones UI/m²sc por 5 v/sem durante 4 sem.

Mantenimiento: 10 millones UI/m²sc, 3 v/sem durante 48 sem.

Niños: eficacia y seguridad no ha sido establecida.

Farmacocinética

Absorción vía IM y vía SC mayor al 80%, tiempo de concentración pico en 3 a 12 horas. El Vd de interferón es de 31 L, pero puede ser mayor en pacientes con leucemia que reciben infusión continua. Metabolismo renal completo; los interferones son totalmente filtrados en el glomérulo y sufren degradación proteolítica durante su reabsorción tubular. Su t_{1/2} es de 2 a 3 horas, IM o SC. Eliminación renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** los interferones alfa solo deberían ser usadas durante el embarazo cuando los potenciales beneficios justifican el posible riesgo en el feto; actividad abortiva en monos *Reshus*. (2) **Lactancia:** no se conoce si se distribuye en la leche materna, sin embargo, no se recomienda su uso en lactantes. (3) **Pediatría:** la seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. (4) **Geriatría:** no hay estudios en población geriátrica, pero el riesgo de presentar neurotoxicidad y cardiotoxicidad está aumentado. (5) **Toxicidad hepática:** se ha reportado incremento de AST y ALT. (6) **Sistema cardiovascular:** puede producir efectos cardiovasculares colaterales del fármaco, edema e hipotensión.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a interferón alfa-2b, pacientes con enfermedad tiroidea no controlada con medicamentos, desordenes de coagulación, enfermedad pulmonar.

Reacciones adversas

Signos de potenciales efectos adversos colaterales, especialmente cardiotoxicidad, neurotoxicidad, neuropatía periférica, leucopenia y trombocitopenia; pérdida de cabello.

Interacciones

Medicamentos

Depresores del SNC y alcohol, el uso concurrente puede potenciar el efecto depresor de la radioterapia y depresores de médula ósea: efectos tóxicos aditivos; requiere reducir dosis.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Los valores séricos de ALT, AST, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa pueden ser incrementados. Puede disminuir las concentraciones y/o valores séricos de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 2 a 8°C. Las soluciones de interferón alfa-2b recombinante preparada con

agua estéril para inyección son estables por 24 horas cuando se conservan entre 2 a 8°C. Las soluciones preparadas con agua bacteriostática son estables por 1 mes cuando se conservan entre 2 a 8°C.

Información básica para el paciente

Tener precaución en el uso regular de cepillo, hilo dental, mondadientes.

En la enfermedad de Parkinson idiopática se produce degeneración progresiva de las células de la sustancia nigra debido a deficiencia del neurotransmisor dopamina, lo cual deriva en un desbalance neurohumoral de los ganglios basales.

La levodopa (el aminoácido precursor de la dopamina) asociado a un inhibidor de la dopa-descarboxilasa como carbidopa o benserazida (se utilizan para inhibir la descarboxilación periférica de la levodopa, disminuyendo su conversión a dopamina en los tejidos extracerebrales, y produce aumento de la biodisponibilidad cerebral de levodopa), es el tratamiento de elección; actúa aumentando los niveles de dopamina, mejorando de esta manera la bradiquinesia y la rigidez pero en menor grado el temblor. Es de poco valor en el tratamiento de parkinsonismo post-encefálico (mayor susceptibilidad a efectos adversos), parkinsonismo por enfermedad degenerativa cerebral y parkinsonismo inducido por neurolepticos.

El biperideno, un medicamento anticolinérgico, también se usa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En general, es menos efectivo que la levodopa y se utiliza en pacientes con síntomas leves a moderados, especialmente cuando el temblor predomina. La levodopa puede añadirse o ser sustituida si los síntomas progresan. Es de valor en el tratamiento del parkinsonismo post-encefálico, parkinsonismo inducido por neurolepticos (sin embargo no mejora o puede empeorar la discinesia tardía).

BIPERIDENO

R: C

Tableta 2 mg (BIPERIDENO clorhidrato)
Inyectable 5 mg/mL / 1 mL (BIPERIDENO lactato)

Indicaciones

(1) Parkinsonismo (idiopático, arteriosclerótico o post-encefálico). (2) Reacciones extrapiramidales inducidas por drogas (reserpina, fenotiazinas, dibenzoxapinas, butirofenonas), excepto disquinesia tardía (el uso prolongado y rutinario de biperideno junto con antipsicóticos puede predisponer o desarrollarla). (3) Controla en forma eficaz y rápida las discinesias tempranas severas como: opistótonos, tortícolis, crisis oculógiras, trismus, protrusión y espasmos de la lengua, hiperextensión de la columna vertebral y otros espasmos musculares dolorosos.

Dosis

Adultos: Parkinson: 2 mg VO c/6 a 8 h; la dosis puede ajustarse según necesidad y tolerancia.

Reacciones extrapiramidales inducidas por medicamentos: VO 2 mg/d hasta 2 mg c/8 h; la dosis puede ajustarse según necesidad y tolerancia. También IV lento o IM 2 mg, que puede repetirse cada 30 min, según necesidad y tolerancia hasta 4 dosis por d.

Niños: Reacciones extrapiramidales inducidas por medicamentos: inicialmente IM 0,04 mg/kg; puede repetirse cada media hora según necesidad y tolerancia hasta 4 dosis por d.

Farmacocinética

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, hasta 87% de la dosis administrada. Tras una dosis única de 4 mg VO, se logran concentraciones plasmáticas entre 4 y 5 $\eta\text{g/mL}$, 1,5 horas después de su administración. Sufre hidroxilación hepática, no se han reportado metabolitos activos. Se elimina principalmente por las heces y por la orina. Luego de 48 horas después de una sola administración, sólo se detectan concentraciones plasmáticas entre 0,1 y 0,2 $\eta\text{g/mL}$. Se difunde en tejidos y fluidos del organismo. Excreción principalmente renal. Su $t_{1/2}$ es de 18 a 24 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios que demuestren su seguridad. Se recomienda una cautela especial durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre. Deberá evaluarse cuidadosamente el riesgo-beneficio cuando se decida la administración de biperideno a una paciente embarazada. (2) **Lactancia:** se desconoce si pasa a leche materna; puede inhibir la secreción láctea. (3) **Pediátrica:** no se han realizado estudios que demuestren su seguridad. (4) **Geriatría:** riesgo de reacciones adversas como glaucoma, confusión, desorientación, agitación. (5) **Insuficiencia hepática:** puede alterar su metabolismo; mayor riesgo de reacciones adversas. (6) **Insuficiencia renal:** riesgo de acumulación y reacciones adversas. (7) **Arritmias:** riesgo de taquicardia. (8) **Disquinesia tardía:** puede exacerbarse. (9) **Glaucoma de ángulo estrecho:** se incrementa el riesgo de esta patología. (10) **Obstrucción intestinal:** puede exacerbarse. (11) **Miastenia gravis.** (12) **Retención urinaria.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al biperideno. Está contraindicado en el glaucoma agudo no tratado, estenosis mecánicas del tracto gastrointestinal y megacolon. El adenoma de próstata y los trastornos cardiacos que puedan llevar a taquicardias graves, constituyen contraindicaciones relativas para su uso.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para revertir efectos tóxicos cardiovasculares y del SNC: Fisostigmina 1 a 2 mg IV lento o IM, dosis que se puede repetir después de 2 horas si es necesario. En niños: Fisostigmina 0,5 mg IV lento o IM inicialmente, repetir a intervalos de hasta 5 minutos hasta un máximo de 2 mg. Pilocarpina 0,5% para midriasis.

Reacciones adversas

Frecuentes: efectos anticolinérgicos (visión borrosa, estreñimiento, disminución de sudoración, dificultad para orinar, somnolencia, sequedad de boca, náusea, vómito).

Poco frecuentes: cefalea, pérdida de memoria, nerviosismo, calambres musculares, hipotensión ortostática.

Raras: reacciones alérgicas, confusión, glaucoma.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: pueden potenciar efecto depresor sobre SNC.

Anticolinérgicos, inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina: pueden intensificar los efectos anticolinérgicos.

Antidiarreicos adsorbentes: pueden disminuir absorción de biperideno.

Clorpromazina: disminuye la concentración plasmática de este antipsicótico.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Mantener en recipientes herméticos o recipientes bien cerrados. Las ampollas deben protegerse de la luz y evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Tomarlo con alimentos para disminuir irritación gástrica; evitar alcohol y depresores del SNC; puede producir somnolencia, tomar precauciones al conducir vehículos. Evitar las bebidas alcohólicas.

**LEVODOPA +
CARBIDOPA**

R: C

Tableta 250 mg/25 mg

Tableta 100 mg/10 mg

Indicaciones

Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismo.

Dosis

Adultos: Inicialmente: VO 125 mg de levodopa y 12,5 mg de carbidopa c/6 a 8 h, que se incrementaran gradualmente, cada dos dos sem a dos días de acuerdo a necesidad y tolerancia.

Niños: Su seguridad y eficacia en ellos no han sido demostradas.

Farmacocinética

La absorción de levodopa es rápida y completa en intestino delgado, empleando un aminoácido transportador. Solo se absorbe el 40 a 70% de carbidopa vía oral. Ampliamente distribuido en los tejidos del organismo. Carbidopa no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero permite reducir hasta el 75% de la dosis de levodopa. Carbidopa inhibe el metabolismo de levodopa en el TGI. El t_{1/2} de levodopa es 1,2 a 2,3 horas y de carbidopa de 1 a 2 horas. Excreción renal de carbidopa, 30% inalterada en 24 horas, levodopa, 70 a 80% como metabolitos (dopamina, norepinefrina y ácido vinílico) en 24 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** aunque se desconocen los efectos de carbidopa/levodopa durante el embarazo, levodopa y las combinaciones de carbidopa y levodopa han producido malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos. (2) **Lactancia:** levodopa se excreta en la leche materna, no se recomienda en la lactancia. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados para establecer su seguridad y eficacia. (4) **Geriatría:** los gerontes requieren en general menores dosis. (5) **Insuficiencia hepática:** puede alterar su metabolismo. (6) **Insuficiencia renal:** riesgo de acumulación. (7) **Asma, EPOC:** riesgo de

exacerbación. (8) **Arritmias cardíacas.** (9) **Glaucoma de ángulo estrecho.** (10) **Melanoma:** puede activarlo. (11) **Psicosis.** (12) **Úlcera péptica, retención urinaria:** pueden exacerbarse. (13) **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** no hay datos sobre los efectos de estos productos en la capacidad de conducir. Algunos de los efectos adversos mencionados en dicha sección podrían interferir con la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a levodopa o carbidopa; glaucoma de ángulo estrecho, historia de melanoma o lesión cutánea sospechosa, tratamiento con IMAO no selectivos o IMAO A o en las 2 sem posteriores. IH o IR graves, arritmia o insuficiencia cardíaca graves, ACV agudo, feocromocitoma, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, psicosis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. El tratamiento de la sobredosis aguda es básicamente el mismo que el tratamiento de la sobredosis aguda por levodopa; sin embargo, piridoxina no es efectiva para revertir las acciones de carbidopa/Levodopa. Debe instaurarse la monitorización por ECG y controlar atentamente al paciente por el posible desarrollo de arritmias; si es necesario, administrar un tratamiento antiarrítmico adecuado. Debería considerarse la posibilidad de que el paciente pueda haber tomado otros fármacos además de carbidopa/levodopa. Hasta el momento, no existe experiencia con la diálisis y, por tanto, se desconoce su valor en el tratamiento de la sobredosis.

Reacciones adversas

Frecuentes: confusión, delirio, cambios psicóticos o del humor, movimientos incontrolados de cuerpo (por excesiva concentración de dopamina en cuerpo estriado), ansiedad, nerviosismo.

Poco frecuentes: dificultad urinaria, arritmias, náusea y vómito, hipotensión ortostática.

tica, anorexia, visión borrosa, estreñimiento, sequedad de boca. Oscurecimiento del color de la orina.

Raras: úlcera péptica, anemia hemolítica, hipertensión arterial.

Interacciones

Medicamentos

Anestésicos hidrocarbonados halogenados: puede producir arritmias cardíacas; debe discontinuarse 6 a 8 horas antes de la anestesia.

Anticonvulsivantes (fenitoína, benzodiazepinas), haloperidol, fenotiazinas: pueden disminuir efectos de levodopa-carbidopa.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona: debe discontinuarse el tratamiento con inhibidor de la MAO 2 a 4 semanas antes de tomar levodopa-carbidopa.

Selegilina: aunque a veces se usan juntas, puede aumentar efectos adversos de levodopa-carbidopa, como: disquinesias, náusea, hipotensión ortostática, confusión.

Agentes antihipertensivos: puede producirse hipotensión postural de pacientes ya tratados con fármacos antihipertensivos. Puede ser necesario realizar ajustes de las dosis.

Medicamentos anticolinérgicos: pueden actuar sinérgicamente con levodopa para disminuir el temblor y esta interacción se emplea a menudo como una ventaja terapéutica; no obstante esto puede aumentar los movimientos involuntarios anormales. También puede, a dosis altas, disminuir los efectos benéficos de levodopa retrasando su absorción, es decir incrementando el metabolismo gástrico del medicamento.

Alimentos

Especialmente ricos en proteínas: las proteínas pueden disminuir absorción de levodopa-carbidopa, al degradarse en aminoácidos y competir en su transporte al cerebro con levodopa.

Almacenamiento y estabilidad

Mantenga este medicamento en su envase, bien cerrado y fuera del alcance de los niños.

Almacénelo a temperatura ambiente y lejos del calor excesivo y la humedad.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento un poco antes de los alimentos para evitar irritación gástrica; su ingesta junto con los alimentos o después de ellos puede disminuir o retrasar su efecto. La efectividad máxima del tratamiento se obtendrá después de varias semanas.

10.1 Antianémicos

Antes de iniciar el tratamiento de la anemia es esencial determinar el tipo al que ésta pertenece. El uso empírico de las sales de hierro puede ser peligroso, pues puede ocasionar sobrecarga de hierro si se dan a pacientes con anemias no ferropénicas. Por otro lado, la mayoría de anemias megaloblásticas son debidas a carencia de vitamina B₁₂ o folato, siendo imprescindible determinar cual es la deficiencia específica para administrar el tratamiento adecuado.

El ácido fólico tiene pocas indicaciones para terapia prolongada ya que la mayoría de las causas de la deficiencia de folato son autolimitadas. No debe administrarse solo en anemia megaloblástica de etiología no definida, pues puede conducir a neuropatía.

El sulfato ferroso es la formulación más usada mundialmente para el tratamiento de estados anémicos con deficiencia de hierro demostrada, ya que es la más soluble y menos costosa, especialmente cuando se calcula en base al porcentaje de hierro administrado.

El hierro dextran debe usarse solo cuando la terapia oral ha fallado, sea por pobre cumplimiento del paciente, por efectos gastrointestinales adversos severos, por pérdida sanguínea continua severa o por mala absorción.

La hidroxocobalamina es un análogo de la vitamina B₁₂ y ha reemplazado a la cianocobalamina como terapia de elección. La admi-

nistración inicial y frecuente de inyecciones intramusculares permite repletar las reservas, después de lo cual el tratamiento de mantenimiento es usualmente de por vida. Es retenida en el cuerpo por más tiempo permitiendo dosis de mantenimiento con intervalos de hasta 3 meses.

ÁCIDO FÓLICO

Tableta 0,5 mg (500 µg) - 1 mg
(ver sección 28. Vitaminas y minerales)

EPOETINA ALFA

R: C

Inyectable 2 000 UI/mL / 1mL
Inyectable 4 000 UI/mL / 1mL

Indicaciones

(1) Anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes en hemodiálisis. (2) Anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica en adultos en diálisis peritoneal. (3) Anemia grave sintomática de origen renal en adultos con insuficiencia renal que aún no sometidos a diálisis. (4) Anemia sintomática en adultos que reciben quimioterapia para el cáncer. (5) Anemia moderada antes de la cirugía ortopédica electiva en adultos.

Dosis

Adultos: Anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes en hemodiálisis inyección IV durante 1 - 5 min, inicialmente 50 UI/kg 3 v/sem ajustarse a la

respuesta en intervalos de 25 UI/kg 3 v/sem a intervalos de al menos 4 sem, dosis de mantenimiento, 25 - 100 UI/kg 3 v/sem.

Anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes en diálisis peritoneal, inyección IV durante 1 - 5 min, inicialmente 50 UI/kg 2 v/sem, dosis de mantenimiento 25 - 50 UI/kg 2 v/sem.

Anemia grave sintomática de origen renal en pacientes con insuficiencia renal aún no sometidos a diálisis, inyección IV durante 1 - 5 min, inicialmente 50 UI/kg 3 v/sem aumentar de acuerdo a respuesta en intervalos de 25 UI/kg 3 v/sem a intervalos de al menos 4 sem, dosis de mantenimiento 17 - 33 UI/kg 3 v/sem; dosis máximo 200 UI/kg 3 v/sem.

Anemia sintomática en pacientes que reciben quimioterapia para cáncer, inyección SC (máximo 1 mL/punto de inyección), inicialmente de 150 UI/kg 3 v/sem (o 450 UI/kg 1 v/sem), aumentar en caso que aumento de la hemoglobina (o el recuento de reticulocitos) no se logra después de 4 sem a 300 UI/kg 3 v/sem; interrumpir si la respuesta continúa inadecuada después de 4 sem a dosis más alta.

Anemia moderada (concentración de hemoglobina 10 - 13 g/100 mL) antes de cirugía ortopédica electiva en pacientes con pérdida de sangre moderada, vía SC (máximo 1 mL/punto de inyección), 600 UI/kg c/sem durante 3 sem antes de cirugía y el día de la cirugía o 300 UI/kg/d durante 15 d empezando 10 d antes de la cirugía.

Niños: Anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes en hemodiálisis, por inyección IV inicialmente como para los adultos, dosis de mantenimiento, con peso corporal de 10 kg 75 - 150 UI/kg 3 v/sem, con peso corporal entre 10 - 30 kg 60 - 150 UI/kg 3 v/sem, niños con más de 30 kg de peso 30 - 100 UI/kg 3 v/sem.

Farmacocinética

Absorción SC, tiempo de concentración máxima entre 5 - 24 h. El Vd en recién nacidos prematuros es aproximadamente 1,5 - 2 veces

mayor que los adultos sanos. Su t_{1/2} es de 4 - 13 h por administración IV. Pacientes con insuficiencia renal crónica: aproximadamente un 20% más que adultos sanos.

Precauciones

(1) Embarazo: riesgo de embarazo según FDA categoría C. **(2) Lactancia:** riesgo infantil no puede ser descartado. **(3) Pediatría:** seguridad y eficacia de la epoetina alfa no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 1 mes de edad con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis, en pacientes de menos de 3 meses de edad con insuficiencia renal crónica, pero no sometidos a diálisis, y en pacientes de menos de 8 meses de edad con VIH. **(4) Geriatría. (5) Insuficiencia hepática crónica. (6) Insuficiencia renal. (7)** Presión arterial mal controlada. **(8)** Migraña. **(9)** Enfermedad de células falciformes. **(10)** Enfermedad vascular isquémica. **(11)** Trombocitosis. **(12)** Epilepsia. **(13)** Enfermedad maligna. **(14)** Infarto de miocardio reciente. **(15)** Accidente cerebrovascular.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la albúmina humana, hipersensibilidad a productos derivados de la célula de mamífero, hipertensión sin control, aplasia de células rojas tras tratamiento con eritropoietina, trombosis. Evitar en neonatos las inyecciones que contengan alcohol bencílico.

Reacciones adversas

Diarrea, náuseas, vómitos, empeoramiento de la hipertensión, en pacientes aislados con presión arterial normal o baja, crisis hipertensivas con síntomas de encefalopatías y tónico-clónicas generalizadas, dolor de cabeza, aumento del número de plaquetas (trombocitosis, rara vez), síntomas de tipo gripal, eventos cardiovasculares, trombosis, hiperpotasemia, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia y angioedema), reacciones cutáneas, edema periférico.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Descontaminación: no está indicada. Soporte: tratamiento sintomático y de soporte. Flebotomía: hidratación intravenosa seguida de flebotomía como sea necesario para mantener el hematocrito por debajo del 55%. Seguimiento del paciente: vigilar presión sanguínea, hemograma completo con recuento diferencial de plaquetas, hematocrito, ECG, función renal.

Interacciones**Medicamentos**

Agentes antihipertensivos: epoetina puede aumentar la presión arterial, posiblemente a los niveles de hipertensión.

Información básica para el paciente

El paciente debe evitar actividades que requieran coordinación, el fármaco puede causar mareos, el producto contiene albúmina humana, a pesar de selección y prueba podría haber riesgo de transmisión de agentes infecciosos, evaluar riesgos y beneficios con el paciente, aconsejar al paciente que informe de signos y síntomas de infarto cardiovascular grave (de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva) y tromboembólica (trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular) eventos, instruir al paciente para controlar presión arterial regularmente durante tratamiento, aconseje al paciente informe cansancio inusual o falta de energía, indique que deje de usar este medicamento cuando sea completado un curso de quimioterapia.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 2°C y 8°C. Evitar la congelación.

Advertencia complementaria

Evitar en neonatos que las inyecciones contengan alcohol bencílico, monitorear en los pacientes: niveles de eritropoyetina en suero, zidovudina a pacientes tratados con VIH con un nivel mayor de 500 mUnits/mL y pacientes con cáncer que reciben quimioterapia con un nivel mayor de 200 mUnits/mL, no es probable

que respondan a la epoetina alfa, hemoglobina medida en todos los pacientes dos veces por sem durante 2 a 6 sem después del ajuste de la dosis, aumento de la hemoglobina no debe superar 1 g/dL en 2 sem, niveles de hemoglobina en pacientes con insuficiencia renal, dos veces por sem hasta que se estabilice; rango de 10 - 12 g/dL, niveles de hemoglobina en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, no iniciar terapia en pacientes con una dosis de 10 g/dL o mayor, niveles de hemoglobina en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, una vez por sem hasta que se estabilice, depósitos de hierro (incluyendo la saturación de transferrina y ferritina), antes de iniciar la terapia y periódicamente durante el tratamiento, falta o pérdida de respuesta, para evaluar otras posibles etiologías (por ejemplo, aplasia de células rojas, deficiencias, infecciosas, inflamatorias o procesos malignos), CBC con diferencial de plaquetas, presión arterial, presencia de síntomas neurológicos premonitorios, durante los primeros 90 días de tratamiento, función renal, equilibrio de líquidos y electrolitos en pacientes con insuficiencia renal crónica, valores químicos de suero en pacientes con insuficiencia renal crónica, signos y síntomas de eventos trombóticos, en pacientes con trastornos cardiovasculares.

HIDROXOCOBALAMINA R: C**Inyectable 1 mg/mL / 1 mL**

(ver sección 28. Vitaminas y minerales)

HIERRO R: B

Inyectable 20 mg/mL Fe (hierro como sacarato)

Liq. oral 15 mg/mL, 25 mg/mL Fe (hierro como sulfato)

Tableta 60 mg Fe (hierro como sulfato)

Tableta 60 mg + 400 µg (hierro como sulfato + Ácido fólico)

Indicaciones

Se usa para tratar anemia inducida por hemodiálisis en pacientes en diálisis crónica que reciben tratamiento suplementario con eritropoietina.

Dosis

Adultos: Deficiencia (tratamiento) vía IV, inyección lenta o infusión, 5 mL (100 mg de hierro elemental) de 1 - 3 v/sem, infusión en diálisis, diluido en 100 mL de de cloruro de sodio 0,9% en al menos 15 min, para la inyección lenta, directamente en la línea de la diálisis a un ritmo de 1 mL (20 mg)/min durante 5 min, dosis límites 100 mg por inyección.

Niños: Su seguridad y eficacia no ha sido establecida.

Farmacocinética

El hierro sacarosa se retira del plasma por las células del sistema retículo endotelial disociado en hierro y sacrosa. Su Vd es de 7,9 L. La UPP es muy alta (90% o más) a hemoglobina, mioglobina, enzimas, transferrina, ferritina, hemosiderina. El hierro se almacena como ferritina o hemosiderina principalmente en los hepatocitos, en el sistema retículo endotelial y en el músculo. Su t_{1/2} de eliminación es de 6 h. El 5% del hierro se excreta en la orina en 24 h.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han hecho estudios bien controlados en humanos, evitar en el primer trimestre. **(2) Lactancia:** no se sabe si este fármaco se distribuye en la leche materna, tener precaución cuando este medicamento se administra a una mujer lactante. **(3) Pediatría:** no hay información disponible sobre la relación de edad a los efectos de hierro sacarosa en la población pediátrica. Su seguridad y eficacia no han sido establecidas. **(4) Geriatría:** estudios adecuados sobre la relación de edad a los efectos de hierro sacarosa no se han realizado en la población geriátrica. Sin embargo, no se han documentado hasta la fecha problemas específicos, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser prudente, se suele comenzar en la dosis mí-

nima especialmente en aquellos con deterioro hepático, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otras drogas. **(5) Insuficiencia hepática:** iniciar con dosis bajas. **(6) Insuficiencia renal:** iniciar con dosis bajas. **(7) Infección** (interrumpir si la bacteriemia en curso). **(8) Anafilaxia.**

Contraindicaciones

Antecedentes de enfermedades alérgicas como asma, eczema y anafilaxia.

Reacciones adversas

Alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hipotensión, taquicardia, rubor, palpitaciones, dolor de pecho, broncoespasmo, disnea, dolor de cabeza, mareos, fiebre, mialgia, prurito, erupción cutánea y reacciones en el lugar de inyección, edema periférico, reacciones anafilácticas, fatiga, astenia, parestesia, confusión, artralgia, aumento de sudoración.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para el tratamiento de la sobredosis aguda El tratamiento de sobredosis de hierro por cualquier ruta puede ser fatal, y se debe proceder de inmediato. Tratamiento específico: mantener balance de líquidos y electrolitos, acidosis puede ser corregida con bicarbonato de sodio intravenoso. Antídoto: deferoxamina, administrada lentamente IV o IM, se utiliza en toxicidad grave de hierro, Evite deferoxamina en pacientes que han desarrollado insuficiencia renal. La diálisis no tiene valor en la eliminación de hierro sérico solo, pero puede utilizarse para aumentar la excreción del complejo hierro-deferoxamina y está indicado en la presencia de oliguria o anuria.

Interacciones

Medicamentos

Dimercaprol: la administración concomitante resulta en formación de un complejo tóxicos.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a 25°C. Se permiten temperaturas entre 15°C - 30°C. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Uso de la forma parenteral reservado en pacientes en los que las indicaciones han sido claramente establecidos y los resultados de laboratorio confirman un estado de deficiencia de hierro no susceptibles de tratamiento con hierro VO.

Advertencia complementaria

Monitorear en el paciente: concentraciones séricas de ferritina y hierro (se recomienda para reconocer y prevenir la hemosiderosis y progresiva acumulación de hierro en pacientes con insuficiencia renal crónica, enfermedad de Hodgkin o artritis reumatoide, determinaciones de hemoglobina y hematocrito y recuento de reticulocitos). Velocidad de administración de una inyección lenta, no debe exceder de 1 mL (20 mg) por min, en perfusión debe diluirse en un máximo de 100 mL de de cloruro de sodio 0,9% durante al menos 15 min.

10.2 Medicamentos que afectan a la coagulación

La hemostasia es la detención espontánea de la hemorragia en vasos sanguíneos dañados, que se contraen inmediatamente al cortarse. En pocos segundos, las plaquetas se ligan al colágeno expuesto del vaso lesionado (adherencia plaquetaria) y también se unen entre sí (agregación plaquetaria). Este tapón de plaquetas puede detener rápidamente la hemorragia, pero debe reforzarse con fibrina para una hemostasia mas prolongada; éste se inicia con la estimulación local por el colágeno expuesto del vaso cortado, el contenido liberado y las membranas de las plaquetas.

El tratamiento con drogas anticoagulantes se basa en la premisa de que la interferencia en la hemostasia reduce la morbilidad y mortalidad de la enfermedad trombótica y tromboembólica. El acetato de desmopresina es un análogo de la vasopresina (HAD) y se utiliza principalmente para el tratamiento de diabetes insípida. Como inyectable ha sido usado también para estimular la concentración del factor VIII

en hemofilia leve a moderada y en la enfermedad de Von Willebrand.

La fitomenadiona o vitamina K promueve la biosíntesis hepática de protrombina (factor II), proconvertina (factor VII), tromboplastina plasmática (PTC, factor de Christmas, factor IX) y factor de Stuart (factor X). Estos factores de la coagulación dependientes de vitamina K son proteínas precursoras, biológicamente inactivas en el hígado, que se activan por un sistema enzimático microsomal del cual la vitamina K es cofactor esencial.

La heparina sódica actúa indirectamente por medio de un cofactor plasmático, la antitrombina III, que neutraliza varios factores coagulantes activados: XIIa, calicreína (factor de Fletcher activado), XIa, IXa, Xa, IIa y XIIIa. Asimismo reduce la concentración plasmática de triglicéridos por liberación de enzimas ligadas a los tejidos que hidrolizan los lípidos. La protamina sulfato es un antagonista específico de la heparina inhibiendo su efecto anticoagulante. Se combina iónicamente con la heparina para formar un complejo estable desprovisto de actividad anticoagulante. La cantidad de protamina necesaria para antagonizar a la heparina es de 1 mg por cada 100 UI de heparina que permanecen en el paciente. La warfarina sódica es un anticoagulante oral que actúa por interferencia en la síntesis hepática de los factores coagulantes dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y las proteínas C y S.

ÁCIDO TRANEXÁMICO**R: B****Inyectable 1 g****Tableta 250 mg****Indicaciones**

(1) Prevención y tratamiento de hemorragia en cirugía dental pacientes hemofílicos. (2) Hemorragia, hiperfibrinólisis inducida epistaxis. (3) Hemorragia, hiperfibrinólisis inducida hipermenorrea. (4) Hemorragia, hiperfibrinólisis inducida hiperemia.

Dosis

Adultos: Prevención y tratamiento de hemorragia VO, incluida la hemorragia después de una cirugía dental, en pacientes hemofílicos. Prequirúrgico: VO, 25 mg/kg c/6 - 8 h, 1 d antes del procedimiento dental. Sin embargo, la administración IV inmediatamente antes de la cirugía puede ser preferida. Cuando el ácido tranexámico se utiliza un solo factor VIII de infusión de 40 unidades internacionales por cada kg de peso corporal, o el factor IX de coagulación de infusión de 60 UI/kg de peso corporal antes de la cirugía suele ser suficiente para la hemostasia normal.

Nota: Debido a un mayor riesgo de complicaciones trombóticas, cuando el ácido tranexámico y factor IX o complejo inhibidor anti-coagulante son administrados al mismo tiempo, algunos hematólogos recomiendan que el ácido tranexámico no debe administrarse dentro de las 8 h de los concentrados de factores coagulantes. Postquirúrgica: VO, 25 mg/kg c/6 - 8 h de 2 - 8 d después de la cirugía.

Hemorragia, hiperfibrinólisis inducida epistaxis VO, 1 - 1,5 g/3 - 4 v/d durante 10 d.

Hemorragia, hiperfibrinólisis inducida hipermenorrea VO, 1 - 1,5 g/3 - 4 v/d durante 3 - 4 d, comenzando después de una hemorragia activa.

Hemorragia, hiperfibrinólisis inducida hipemia VO, 1 - 1,5 g/3 - 4 v/d durante 7 d.

Niños: Prevención y tratamiento de hemorragia VO, incluida hemorragia después de una cirugía dental, en pacientes hemofílicos: dosis usual del adulto o adolescente

Farmacocinética

Metabolismo sistémico < 5%. Excreción sistémica renal > 95% sin cambios. El $t_{1/2}$ de eliminación es de 2 h.

Precauciones

(1) Embarazo: riesgo de embarazo según FDA categoría B, utilizar sólo si beneficio potencial supera el riesgo de atravesar la placenta.

(2) Lactancia: riesgo infantil no se puede descartar, Pequeña cantidad presente en la leche efecto antifibrinolítico en la improba-

ble infantil. **(3) Pediatría.** **(4) Geriatría.** **(5) Insuficiencia hepática no necesita ajustar dosis.** **(6) Insuficiencia renal:** riesgo de acumulación, ajustar la dosis en función del grado de deterioro. **(7) Hematuria masiva.** **(8) Coagulación intravascular diseminada.** **(9) Sangrado menstrual irregular.** **(10) Edema cerebral o infarto:** puede ocurrir en pacientes con hemorragia subaracnoidea. **(11) Uso concomitante con complejo de factor IX.** **(12) Oclusión de la retina, arterial y venosa.** **(13) Enfermedad tromboembólica.** **(14) Trombosis arterial o venosa y tromboembolismo.** **(15) Sangrado del tracto urinario.** **(16) Pueden ocurrir anomalías visuales.**

Contraindicaciones

Enfermedad tromboembólica, visión defectuosa del color adquirido, hipersensibilidad al ácido tranexámico, coagulación intravascular activa, hemorragia subaracnoidea.

Reacciones adversas

Náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones en la visión (color), eventos tromboembólicos, reacciones alérgicas de la piel, mareo e hipotensión.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Soporte: toxicidad leve a moderada: tratamiento sintomático y de soporte. pacientes con hipotensión (0,9% NS IV, dopamina, noradrenalina). Toxicidad grave: tratamiento sintomático y de apoyo, supervisar función neurológica. Tratar hipotensión severa (IV 0,9% NS, dopamina, noradrenalina). Tratamiento de convulsiones con benzodiazepinas y barbitúricos, o propofol, si crisis persiste o se repite, buscar evidencia clínica de complicaciones tromboembólicas (por ejemplo, dolor de pecho, dificultad para respirar, dolor en el costado, dolor de las extremidades) y obtener los estudios específicos (por ejemplo, TAC, angiografía) para evaluar complicaciones tromboembólicas, vías respiratorias: evaluar la vía aérea, intubación y ventilación puede

ser necesario en paciente incapaz de proteger sus vías respiratorias debido a depresión significativa del SNC.

Antídoto: no tiene.

Interacciones

Complejo inhibidor anti-coagulante o Complejo de factor IX: el uso concomitante con ácido tranexámico puede aumentar el riesgo de complicaciones trombóticas.

Anticonceptivos: que contienen estrógeno, oral el uso concomitante con ácido tranexámico puede aumentar el potencial de la formación de trombos.

Información básica para el paciente

Aconseje al paciente que informe signo o síntomas de tromboembolismo. Forma inyectable puede causar trastornos gastrointestinales, hipotensión o mareo. Instruya al paciente para reportar cualquier anomalía en la visión o cambios en la visión. Aconseje al paciente para evitar el uso concomitante de concentrados de complejo de factor IX o anti-coagulante inhibidor de concentrados. El paciente no debe usar anticonceptivos hormonales orales o tretinoína.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar las tabletas entre 15°C y 30°C, en recipiente bien cerrado. Almacenar el inyectable entre 15°C y 30°C. Proteger de la congelación.

Advertencia complementaria

Puede ser añadido en combinación con soluciones de electrolitos, soluciones de hidratos de carbono, soluciones de aminoácidos, y soluciones de dextrano; heparina, no se mezclen con la sangre o soluciones que contengan penicilina. No se inyecte más rápidamente que 1 ml / min para evitar la hipotensión. Monitorear en el paciente sangrado con la extracción de dientes: prevención o reducción de pérdida de sangre durante y después de la extracción del diente es evidencia de eficacia, el sangrado menstrual abundante: la reducción de la pérdida de sangre menstrual es evidencia de la

eficacia, (intravenosa), un examen oftalmológico, antes de iniciar el ácido tranexámico y posteriormente a intervalos regulares en pacientes que van a recibir un tratamiento prolongado.

DALTEPARINA SÓDICA

R: B

Inyectable 25 000 UI/mL / 0,2 mL

Indicaciones

(1) Tromboembolismo. (2) Trombosis pulmonar. (3) Trombosis venosa profunda (profilaxis). (4) Trombosis venosa profunda (tratamiento). (5) Trombosis del sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis (profilaxis).

Dosis

Dosis de profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes quirúrgicos, inyección SC, riesgo moderado, 2 500 UI de 1 - 2 h antes de la cirugía de 2 500 UI c/24 h durante 5 - 7 d ó más, de alto riesgo, 2500 UI de 1 - 2 h antes de la cirugía, de 2500 UI de 8 - 12 h más tarde (ó 5 000 UI la noche antes de la cirugía, 5 000 UI en la noche siguiente), de 5 000 UI c/24 h durante 5 - 7 d ó más (5 sem en reemplazo de la cadera).

El tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, inyección SC, en dosis única diaria, adulto de peso de 46 kg, 7500 UI/d, peso 46 - 56 kg, 10 000 UI/d, peso 57 - 68 kg, 12 500 UI/d, peso 69 - 82 kg, 15 000 UI/d, peso 83 kg ó más, 18 000 UI/d, con un tratamiento anticoagulante oral hasta que la concentración de complejos de protrombina en el rango terapéutico (por lo general en lo menos 5 d).

Tratamiento y profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes con tumores sólidos, inyección SC, adulto de peso superior a 40 kg, 200 UI/kg (máximo 18 000 UI) como dosis única diaria durante 30 d, seguido de 150 UI/kg (máximo 18 000 UI) como dosis única diaria por un período de 5 meses; interrumpir el tratamiento o reducir la dosis en la trombocitopenia inducida por quimioterapia

Dosis de tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, SC, 200 U/kg (máximo 18 000 UI) como dosis única diaria (ó 100 U/kg 2 v/d, si hay un mayor riesgo de hemorragia) con el tratamiento anticoagulante oral hasta que la concentración de complejos de protrombina en el rango terapéutico (por lo general por lo menos 5 días).

Farmacocinética

Aproximadamente 90% biodisponible luego de la administración SC, medida como actividad factor anti-Xa. La UPP es muy baja (< 10%). Contribuye a una mayor biodisponibilidad de dalteparina y a la respuesta anticoagulante más predecible. El $t_{1/2}$ de eliminación es de 3 - 5 h después de la administración SC; 2 h después de la inyección IV; puede aumentar de 6 - 7 h en pacientes con función renal alterada. Tiempo hasta la mayor concentración, 4 h después de inyección SC. Concentración sérica máxima tras una única dosis SC de 2500, 5000, y 10000 UI, las concentraciones plasmáticas máxima de factor anti Xa de actividad de $0,19 \pm 0,04$, $0,41 \pm 0,07$ y $0,82 \pm 0,10$ UI / mL, respectivamente, concentración plasmática terapéutica como actividad de factor anti-Xa 0,2 a 1 UI/mL. Eliminación renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** riesgo de embarazo según FDA categoría B, primer, segundo, tercer trimestres: no atraviesa la placenta, la osteoporosis materna reportada después del uso prolongado. (2) **Lactancia:** no se sabe si dalteparina se distribuye en la leche materna. Sin embargo, los problemas en los seres humanos no han sido documentados. (3) **Pediatría:** no hay información disponible sobre la relación de edad a los efectos de dalteparina en pacientes pediátricos, su seguridad y eficacia no se han establecido. (4) **Geriatría:** estudios adecuados llevados a cabo hasta la fecha no han demostrado problemas específicos en geriatría que limiten la utilidad de dalteparina en ancianos, diferencias farmacocinéticas que requieran reducciones de dosis no se han observado en pacientes ancianos, estudios clíni-

cos realizados en pacientes de edad avanzada no han mostrado un aumento en el sangrado. (5) **Insuficiencia hepática grave reducir dosis.** (6) **Insuficiencia renal grave:** riesgo de aumento de hemorragias. (7) **Trombocitopenia inducida por heparina.** (8) **Trombosis.** (9) **Hiperpotasemia.** (10) **Pacientes con diabetes mellitus.** (11) **Acidosis.**

Contraindicaciones

Hemofilia y otros trastornos hemorrágicos, trombocitopenia (incluyendo la historia de trombocitopenia inducida por heparina), hemorragia cerebral reciente, hipertensión grave, enfermedad hepática grave (incluyendo varices esofágicas), úlcera péptica, después de un traumatismo grave o cirugía reciente del ojo o del sistema nervioso; endocarditis bacteriana aguda, anestesia espinal o epidural con dosis de tratamiento de heparina; hipersensibilidad a la heparina o heparinas de bajo peso molecular.

Reacciones adversas

Hemorragia, trombocitopenia, hiperlipidemia de rebote tras la retirada, priapismo, hiperkalemia, osteoporosis, alopecia sobre el uso prolongado, reacciones en el lugar de inyección, necrosis de la piel y reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema y anafilaxia)

Interacciones

Medicamentos

Aspirina: efecto anticoagulante de las heparinas mejora de la aspirina.

Glicerilo Trinitrate: efecto anticoagulante de las heparinas, reducción de la infusión de nitroglicerina.

Diclofenaco: mayor riesgo de hemorragia cuando se les administraron anticoagulantes con diclofenaco por vía intravenosa.

Ketorolaco: mayor riesgo de hemorragia cuando se les administraron anticoagulantes con ketorolaco.

Información básica para el paciente

El uso adecuado de este medicamento: técnica de inyección adecuada, seguridad de la

manipulación y la eliminación de la jeringa, dosificación correcta, necesidad de informar a los médicos y dentistas que se está siendo usado este medicamento, notificar inmediatamente al médico si aparecen se presentan signos y síntomas de hemorragia epidural/hematoma espinal.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura ambiente controlada, entre 20 y 25°C.

Información básica para el paciente

El paciente debe evitar los anticoagulantes concurrentes, incluidos los AINE y aspirina, sin la aprobación del profesional de la salud.

Advertencia complementaria

Monitorear en el paciente: Anti-actividad de factor Xa, recuento de plaquetas, estado neurológico, prueba de agregación plaquetaria. Dalteparina se administra por inyección subcutánea profunda. No debe inyectarse por vía intramuscular.

ENOXAPARINA SÓDICA R: B

Inyecatable 100 mg/mL / 0,4 mL

Inyecatable 100 mg/mL / 0,6 mL

Indicaciones

(1) Profilaxis de dosis de la trombosis venosa profunda. (2) Tratamiento de la trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Dosis

Adultos: Trombosis venosa profunda, profilaxis, especialmente en pacientes quirúrgicos, inyección SC, de riesgo moderado, 20 mg (2 000 U) aproximadamente 2 h antes de la intervención quirúrgica, 20 mg (2 000 U) c/ 24 h durante 7 - 10 d; de alto riesgo (por ejemplo, la cirugía ortopédica), 40 mg (4 000 U) 12 h antes de la cirugía de 40 mg (4 000 U) c/ 24 h durante 7 - 10 d.

Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, tratamiento, inyección SC, 1,5 mg/kg (150 U/kg) c/ 24 h, por lo menos 5 d.

Niños: Seguridad y eficacia de enoxaparina en pacientes pediátricos no se han establecido.

Farmacocinética

Biodisponibilidad aproximada de 100%. Su Vd es de 4,3 L. Su metabolismo es hepático por desulfatación y/o despolimerización. Excreción renal de 40%, 10% sin cambios. Su t_{1/2} de eliminación es 7 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** riesgo de embarazo según FDA categoría B, primero, segundo, tercer trimestres: no atraviesa la placenta, la osteoporosis materna reportada después del uso prolongado; viales multidosis que pueden contener alcohol bencílico, algunos fabricantes aconsejan evitar. (2) **Lactancia:** el fabricante aconseja evitar, no hay información disponible. (3) **Pediatría:** seguridad y eficacia de enoxaparina en pacientes pediátricos no se han establecido. (4) **Geriatría:** los pacientes ancianos, especialmente mujeres, pueden ser más susceptibles que otros pacientes con sangrado durante el tratamiento con enoxaparina, este riesgo y los acontecimientos adversos graves aumenta con la edad, el tiempo hasta alcanzar la concentración y la vida media de enoxaparina se puede prolongar en pacientes de edad avanzada La atención cuidadosa a intervalos de dosificación y medicaciones concomitante (especialmente medicamentos antiplaquetarios se aconseja. Seguimiento de los pacientes ancianos con bajo peso corporal (< 45 kg) y los predispuestos a la disminución de la función renal debe ser considerado. (5) **Insuficiencia hepática:** grave reducir la dosis en la enfermedad. (6) **Insuficiencia renal:** riesgo de hemorragia mayor, reducir la dosis si la TFG menor de 30 mL/min/1,73 m² - seguimiento de anti-factor Xa puede ser necesario, el uso de la heparina no fraccionada puede ser preferible. (7) **Trombocitopenia inducida por heparina.** (8) **trombocitopenia inducida.** (9) **Hipertotasemia.** (10) **Pacientes con diabetes mellitus.** (11) **Acidosis.**

Contraindicaciones

Hemofilia y otros trastornos hemorrágicos, trombocitopenia (incluyendo la historia de trombocitopenia inducida), hemorragia cerebral reciente, hipertensión grave, enfermedad hepática grave (incluyendo varices esofágicas), úlcera péptica, después de un traumatismo grave o cirugía reciente del ojo o del sistema nervioso; endocarditis bacteriana aguda, anestesia espinal o epidural, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular, lactancia, sangrado mayor activo.

Reacciones adversas

Hemorragia, trombocitopenia, hiperlipidemia de rebote tras la retirada, priapismo, hiperkalemia, osteoporosis, alopecia sobre el uso prolongado, necrosis en la piel y reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema y anafilaxia) en el lugar de inyección.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento específico administración de sulfato de protamina mediante inyección IV lenta, la dosis de sulfato de protamina debe ser equivalente, en mg por cada mg de base, a la dosis de enoxaparina. Una segunda perfusión de 0,5 mg de sulfato de protamina por 1 mg de enoxaparina puede ser administrado si el TTPa mide 2 - 4 horas después de la primera perfusión sigue siendo prolongada. Una dosis equivalente de sulfato de protamina neutraliza la actividad del factor anti-IIa (anticoagulante), de la enoxaparina, pero sólo neutraliza aproximadamente el 60% de su actividad anti-factor Xa (antitrombóticos), tener cuidado para evitar la sobredosificación con sulfato de protamina resultando en hipotensión severa y reacciones anafilácticas.

Interacciones**Medicamentos**

Aspirina: efecto anticoagulante de las heparinas mejora de la aspirina.

Glicerilo Trinitrate: efecto anticoagulante de las heparinas, reducción de la infusión de nitroglicerina.

Diclofenaco: mayor riesgo de hemorragia cuando se les administraron anticoagulantes con diclofenaco por vía intravenosa.

Información básica para el paciente

Este medicamento puede causar edema, diarrea, náuseas, hematoma, confusión, dolor, disnea, o fiebre. Instruya al paciente para informar sobre signos y síntomas de sangrado, edema pulmonar, necrosis de la piel, o fibrilación auricular. Asesorar a los pacientes que han recibido anestesia epidural o espinal para informar sobre signos y síntomas de deterioro neurológico. Si la administración es autónoma, aconseje al paciente para rotar los sitios de inyección. El paciente debe descansar durante la inyección. El paciente debe evitar los anticoagulantes concurrentes, incluidos los AINE y aspirina, sin la aprobación de salud profesional.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15°C y 25°C. Proteger del congelamiento y del calor.

Advertencia complementaria

Excipientes incluyen alcohol bencílico (300 mg en viales multidosis) evitar en los recién nacidos, Monitorear en el paciente CBC, pruebas de función hepática, la presión arterial, pacientes sometidos a anestesia neuroaxial concomitante o punción espinal deben monitorizarse con frecuencia de deterioro neurológico que indica hematoma espinal o epidural posible, plasma anti-factor Xa en pacientes con insuficiencia renal significativa, los que experimentan sangrado o los parámetros de la coagulación anormal, pacientes embarazadas, obesos o pacientes de bajo peso, y los niños, síntomas de hemorragia.

HEPARINA SÓDICA

R: C

Inyectable 5 000 UI/mL / 5 mL**Indicaciones**

- (1) Prevención y tratamiento de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar.
- (2) Tratamiento de angina inestable, infarto

agudo de miocardio y oclusión arterial periférica aguda. **(3)** Anticoagulante durante procedimientos con circulación extracorpórea (cirugía cardiovascular, hemodiálisis). **(4)** Coagulación intravascular diseminada. **(5)** Mantener permeabilidad de catéteres intravasculares.

Dosis

No debe administrarse por vía IM. Las pruebas para determinar el efecto de la heparina en la coagulación son el tiempo parcial de tromboplastina activada (rango terapéutico entre 1,5 a 2,5 veces el valor basal en seg). Cuando se inicie infusión IV, monitorizar pruebas de coagulación a las 1,5 a 2 h y luego c/4 h.

Adultos: Trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y trombosis arterial: Anticoagulación plena: Por vía SC: iniciar con 10 000 a 20 000 UI, luego 8 000 a 10 000 UI c/8 h ó 15 000 a 20 000 UI c/12 h según pruebas de coagulación; este esquema esta usualmente precedido de dosis de carga de 5 000 UI IV. Por infusión IV: iniciar con dosis carga de 35 a 70 UI/kg ó 5 000 UI IV, luego 20 000 a 40 000 UI en 1 000 mL de solución satina al 0,9%, administrados en 24 h, a razón de 1 000 UI/h. Profilaxis: 5 000 UI SC 2 h antes de cirugía; en post-operatorio c/8 a 12 h por 7 d o hasta deambulación total.

Coagulación intravascular diseminada: 50 a 100 UI/kg IV c/4 h como dosis única o en infusión continua; discontinuar si no hay mejoría clínica en 4 a 8 h.

Cirugía cardiovascular: iniciar con 150 a 400 UI/kg IV, ajustar dosis posteriores según pruebas de coagulación.

Permeabilidad de catéteres intravasculares: administrar bolo de 100 UI/mL c/ 6 a 8 h.

Niños: Trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y trombosis arterial. Anticoagulación plena: Por infusión IV: dosis carga 50 UI/kg, luego 100 UI/kg c/4 h ó 20 000 UI/m²sc c/24 h.

Coagulación intravascular diseminada: 25 a 50 UI/kg IV c/4 h en dosis única o infusión continua; discontinuar medicación si no hay mejoría clínica en 4 a 8 h.

Cirugía cardiovascular: iniciar con 150 a 300 UI/kg IV; ajustar dosis posteriores según pruebas de coagulación.

Permeabilidad de catéteres intravasculares: administrar bolo de 1 UI/mL.

Farmacocinética

Absorción solo vía IV. Se distribuye ampliamente en los tejidos, extracelular. La heparina se une extensamente a la LDL, globulinas (ncluyendo alfa globulina antitrombina III) y fibrinogeno. La Heparina no cruza la placenta. Metabolismo hepático. Excreción renal, principalmente como metabolitos.

Precauciones

(1) Embarazo: no atraviesa la barrera placentaria, aunque no existen estudios adecuados, es el anticoagulante de elección durante gestación. **(2) Lactancia:** no se distribuye en leche materna, en raras ocasiones puede inducir osteoporosis grave y colapso vertebral en madres en periodo de lactación. **(3) Pediatría:** los estudios realizados no han reportado problemas, no administrar formulación inyectable con alcohol bencílico en prematuros por riesgo de síndrome tóxico fatal. **(4) Geriatría:** mayor susceptibilidad a hemorragias, especialmente en mujeres; evitar su uso asociado a antiagregantes plaquetarios. **(5) Insuficiencia renal:** puede prolongarse su vida media y riesgo de hemorragias. **(6) Insuficiencia hepática:** su vida media puede aumentar; riesgo de hemorragia, que se agrava con los trastornos de la coagulación inherentes a la insuficiencia hepática; evitarla en insuficiencia severa. **(7) Condiciones o procedimientos con riesgo de sangrado:** úlcera del TGI, anestesia por bloqueo regional o lumbar, aneurisma cerebral o disección de aorta, diabetes severa no controlada, endocarditis bacteriana subaguda, cirugía mayor, pericarditis, tuberculosis activa, trauma grave, vasculitis severa, DIU.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la heparina. Discrasias sanguíneas, amenaza o aborto en curso, he-

hemorragia cerebrovascular, hemorragia activa no controlable, trombocitopenia, hipertensión severa no controlada, retinopatía y/o hemorragia vítrea.

Reacciones adversas

Frecuentes: la hemorragia es la mayor complicación del tratamiento con heparina; si se presentara en el TGI o genito-urinario puede indicar la presencia de alguna lesión oculta (especialmente si las pruebas de coagulación están dentro del rango terapéutico). Puede desarrollarse trombocitopenia por mecanismo inmunológico entre el sexto y décimo día de tratamiento y puede conducir a la formación de nuevos trombos compuestos primariamente de fibrina y plaquetas agregadas (trombo blanco). Puede existir hemorragia suprarrenal, ovárica y retroperitoneal que pueden ser de difícil detección.

Raras: reacción alérgica, anafilaxia, dolor torácico, sensación de prurito o quemazón, fiebre, escalofríos, alopecia, neuropatía periférica, osteoporosis (con uso prolongado), hematoma subcutáneo, náusea, vómito.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En caso de hemorragia leve y moderada, discontinuar heparina; para casos severos, transfundir sangre total o plasma según se requiera. El antídoto es el sulfato de protamina; debe considerarse que 1 mg de protamina neutraliza aproximadamente 100 UI de heparina.

Interacciones

Medicamentos

Ampicilina: se incrementa el riesgo de sangrado.

Antiagregantes plaquetarios, AINE: potencian efecto anticoagulante.

Cefamandol, cefotetan, cefoperazona, ácido valproico: pueden causar hipoprotrombinemia e inhibición de la función plaquetaria.

Warfarina: mayor riesgo de sangrado.

Tiamazol, propiltiouracilo: provocan hipoprotrombinemia.

Cloroquina: provoca trombocitopenia y puede potenciar el efecto de heparina.

Nitroglicerina IV: disminuye el efecto anticoagulante.

Antihistamínicos, glucósidos digitálicos, tetraciclinas, nicotina: pueden disminuir el efecto anticoagulante.

Corticosteroides, salicilatos: mayor riesgo de hemorragia del TGI.

Probenecid: incrementa y prolonga el efecto anticoagulante de la heparina.

Estreptoquinasa: mayor riesgo de hemorragia.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden alterarse los resultados de transaminasas, triglicéridos, colesterol, ácidos grasos libres, función tiroidea, tiempo de protrombina, pruebas con radioisótopos.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

No debería usar este medicamento si el paciente ha tenido alguna reacción alérgica a la heparina o si presenta hemorragia activa. Evitar tomar ácido acetilsalicílico durante el tratamiento de la heparina.

Advertencia complementaria

No administrar con otros medicamentos en soluciones para infusión.

**FITOMENADIONA
(VITAMINA K)**

R: C

Inyectable 10 mg/mL

Indicaciones

(1) Hipoprotrombinemia adquirida. (2) Reversión de acción farmacológica de anticoagulantes. (3) Hemorragia del recién nacido. (4) Profilaxis de Hemorragia del recién nacido.

Dosis

Adultos: Hipoprotrombinemia adquirida: de 2,5 a 10 mg o hasta 25 mg VEV, IM o SC, pue-

de repetirse la dosis dentro de 12 a 48 h. si respuesta no es satisfactoria la dosis y vía de administración depende de la severidad del desorden y de la respuesta obtenida

Hipoprotrombinemia inducida por anticoagulantes cumarínicos: de 2,5 a 10 mg o hasta 25 mg VIV, IM o SC; puede repetirse dosis dentro de 6 a 8 h. si la respuesta no es satisfactoria, se requiere monitorización del tiempo de protrombina.

Niños: Hemorragia del recién nacido: de 1 mg IM o SC, una elevada dosis sería necesaria si la madre hubiese recibido terapia anticoagulante
Profilaxis de hemorragia del recién nacido: La Academia Americana de Pediatría recomienda que la vitamina K debe ser administrada a recién nacidos. En infantes a término 0,5 a 1 mg IM administrado dentro de la hora de nacido es recomendación para profilaxis de enfermedad hemorrágica en neonatos.

Para infantes pretérmino de peso al menos 1 kg, se requiere 0,5 a 1 mg IM.

Para infantes pretérmino de peso menor a 1 kg, se requiere 0,3 mg IM.

Dosis profiláctica alternativa en 0,2 mg es recomendada a infantes pretérmino con un peso entre 1 y 2 kg para prevenir sangrado por deficiencia de vitamina K mientras se reduce el riesgo de sobrecarga hepática.

Farmacocinética

Administración SC e IM la fitomenadiona se absorbe rápidamente. El inicio de acción por vía parenteral es de 1 a 2 h. Se metaboliza rápidamente en el tejido hepático, sin embargo no existe acumulación. Rápidamente metabolizada a metabolitos más polares, éstos se excretan en orina bajo la forma de ácidos carboxílicos, resultando en cadena corta de 5 a 7 átomos de carbono que son conjugados como glucorónido. Los metabolitos excretados en la bilis no han sido identificados. Se elimina por vía renal y biliar.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas; no se

recomienda administrarlo anteparto por posibilidad de toxicidad neonatal (hiperbilirrubinemia y kernicterus). **(2) Lactancia:** no se han documentado problemas; es vitamina esencial para lactantes. **(3) Pediatría:** la Academia Americana de Pediatría recomienda administración rutinaria de fitomenadiona al recién nacido para prevenir la enfermedad hemorrágica del neonato. **(4) Geriatría:** los gerontes pueden requerir disminución de la dosis. **(5) Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis. **(6) Insuficiencia hepática:** puede deteriorar más la función hepática con altas dosis; posible falta de respuesta, pues la síntesis de protrombina ocurre en hígado; no indicar dosis mayores si no hay respuesta inicial. **(7) Trastornos de la coagulación:** la administración IM ó SC debe ser hecha con mucho cuidado, presionando la zona de inyección para evitar hematomas. **(8) Reacciones severas:** que incluyen fatalidades han ocurrido por administraciones IV e IM.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la fitomenadiona.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: reacciones dérmicas en lugar de aplicación IM, disgeusia, enrojecimiento facial, hipotensión.

Raras: hipersensibilidad a veces fatal por administración rápida IV, anemia hemolítica, trombocitopenia, trombosis, hipoprotrombinemia (especialmente en cirróticos), hemólisis, ictericia e hiperbilirrubinemia especialmente en neonatos.

Tratamiento de sobredosis y reacciones adversas graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes derivados de cumarina: disminución del efecto anticoagulante; altas dosis de fitomenadiona pueden causar falta de respuesta prolongada a anticoagulantes orales.

Heparina: la fitomenadiona no contrarresta su acción anticoagulante.

Antibióticos de amplio espectro, quinidina, quinina, salicilatos a altas dosis, sulfonamidas: pueden incrementar requerimientos de fitomenadiona.

Antiácidos, colestipol, colestiramina, aceite mineral, sucralfato: disminuyen absorción de la fitomenadiona.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede aumentar (falsamente) las concentraciones de esteroides en orina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Proteger de la luz. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

La formulación parenteral puede administrarse por VO. La fitomendiona inyectable puede diluirse en cloruro de sodio inyectable o glucosa al 5% inyectable.

Advertencia complementaria

Las soluciones deben prepararse inmediatamente antes de usarlas y se debe desechar cualquier porción no utilizada. Incompatibilidades medicamentosas: dextran 12%, amobarbital, ácido ascórbico, dobutamina, oxitocina, pentobarbital, fenitoína, secobarbital. La administración IV no debe exceder 1 mg/min.

PROTAMINA SULFATO R: C

Inyectable 10 mg/mL / 5 mL

Indicaciones

(1) Toxicidad por heparina (hemorragia severa). (2) Neutralizar efectos de heparina (después de circulación extracorpórea).

Dosis

Las concentraciones séricas de heparina bajan rápidamente tras su aplicación IV debido a su corta vida media, por lo que la cantidad de protamina requerida disminuye con el tiempo. Si ha transcurrido entre 30 min y 1 h desde la administración de heparina, reducir dosis

de protamina aproximadamente a la mitad; si han transcurrido 2 h, administrar solo la cuarta parte. Se calcula que la dosis requerida de protamina se reduce en aproximadamente 1 mg/min en promedio, de acuerdo a características de eliminación de heparina.

Adultos: 1 mg IV por aproximadamente cada 100 UI de heparina. También 1 mg de protamina neutraliza 1 mg de enoxaparina. Administrar a razón de 5 mg/min (no más de 50 mg en 10 min).

Dosis adicionales según pruebas de coagulación. Si se había estado administrando heparina por infusión continua, iniciar con 25 a 50 mg de protamina en bolo IV.

Protamina tiene actividad anticoagulante propia, no se recomienda administrar más de 100 mg en 2 h (duración de acción de protamina). Las pruebas de coagulación utilizadas para monitorizar la terapia con protamina son tiempo de coagulación activado, tiempo parcial de trombosplastina activada, tiempo de trombina, dosaje sérico directo de protamina. Dosarlos entre 5 y 15 min de iniciado el tratamiento y repetir según se requiera.

Niños: Igual a adultos.

Farmacocinética

Ingresa a circulación sistémica después de la administración IV. Metabolismo hepático. Excreción renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (2) **Lactancia:** no se han documentado problemas, se desconoce si se distribuye en leche materna. (3) **Pediatría:** los estudios realizados no han documentado problemas específicos. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (5) **Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (7) **Riesgo incrementado de reacción anafiláctica:** en pacientes expuestos previamente a protamina, en alérgicos a pescado, con antecedente de tratamiento con insulina NPH

(insulina protamínica), en varones infértiles o vasectomizados (presencia de anticuerpos anti-protamina).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a protamina.

Reacciones adversas

Frecuentes: bradicardia, hipotensión, disnea (usualmente por administración rápida de la protamina).

Poco frecuentes: reacción anafiláctica, sangrado (acción de rebote de heparina), hipertensión pulmonar y/o sistémica, edema pulmonar no cardiogénico.

Raras: dolor de espalda, náusea, vómito, debilidad, sensación de calor.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

No se reporta información.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se reporta información.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener en refrigeración entre 2 a 8°C. Evitar la congelación.

Advertencia complementaria

Incompatibilidades: antibióticos (incluyendo penicilinas y cefalosporinas). Se recomienda no mezclarlo con otro medicamento.

WARFARINA SÓDICA R: X

Tableta 2,5 mg, 5 mg

Indicaciones

- (1) Profilaxis y tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.
- (2) Profilaxis de tromboembolismo en fibrilación auricular crónica, válvulas cardíacas protésicas.
- (3) Ataques isquémicos transitorios.

Dosis

La prueba para determinar el efecto de la warfarina en la coagulación es el tiempo de protrombina (rango terapéutico entre 1,5 a 2,5 veces del valor basal en seg). El método estandarizado para reportar el tiempo de protrombina, INR (International Normalized Ratio), es en la actualidad el recomendado. Monitorizar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento, cada 24 h hasta determinar la dosis de mantenimiento, y una a dos veces por semana durante 3 a 4 sem; luego, de 1 a 4 sem mientras dure el tratamiento. Es recomendable iniciar la anticoagulación con heparina porque la warfarina disminuye rápidamente los niveles de proteínas S y C y puede aumentar el riesgo o producir trombosis. Mantener la heparina hasta que se llegue al tiempo deseado de protrombina.

Adultos: Inicialmente: 5 a 10 mg/d VO por 3 a 4 d, controlar el tiempo de protrombina al 4to o 5to d; si está en el rango de anticoagulación pasar a dosis de mantenimiento. Mantenimiento: 2 a 10 mg/d VO; ajustar dosis según tiempo de protrombina.

Pautas de dosificación: INR de 2 a 2,5: profilaxis de trombosis venosa profunda y cirugía en pacientes con alto riesgo.

INR de 2 a 3: profilaxis de cirugía de cadera y fractura de fémur, prevención de tromboembolismo en infarto de miocardio, estenosis mitral con embolismo, fibrilación auricular y válvula protésica de tejido; tratamiento de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, embolia sistémica.

INR de 3 a 4,5: trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar recurrentes, enfermedad arterial incluyendo infarto de miocardio y válvula protésica mecánica.

Niños: Dosis no establecida.

Farmacocinética

Buena absorción a nivel del TGI. Biodisponibilidad de 93% aproximadamente. La velocidad de absorción puede disminuir con la ingesta de alimentos. Unión a proteínas plasmáticas 99%. Cruza la placenta. Meta-

bolismo hepático; se obtienen dos tipos de metabolitos: alcohol metabolitos e hidroximetabolitos. Excreción renal en 92%, menos del 3% inalterado.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa barrera placentaria; se han reportado microcefalia, retardo mental, condrodisplasia, hipoplasia nasal severa, atrofia óptica, muerte fetal, hemorragia materna en los 2 últimos trimestres y post-parto; se recomienda uso de método anticonceptivo durante su uso. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna en pequeñas cantidades; posibilidad de hipoprotrombinemia en el lactante, administrar vitamina K de ser necesario. (3) **Pediatría:** los lactantes, especialmente neonatos, son más susceptibles al efecto anticoagulante por deficiencia de vitamina K. (4) **Geriatría:** mayor riesgo de hemorragias, disminuir la dosis de mantenimiento. (5) **Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis, mayor riesgo de hemorragias. (6) **Insuficiencia hepática:** puede potenciar los efectos de warfarina, riesgo de hemorragia. (7) **Condiciones con riesgo incrementado de hemorragia:** úlcera del TGI, diabetes severa, trauma severo, TBC activa, vasculitis severa, endocarditis bacteriana subaguda, poliartritis, parto, DIU, uso concomitante de antiagregantes plaquetarios. (8) **Condiciones que reducen efectividad del anticoagulante:** edema, hipercolesterolemia, hipotiroidismo. (9) **Condiciones que incrementan la respuesta del paciente al anticoagulante:** carcinoma visceral, disfunción hepática, deficiencia de vitaminas C y K. (10) **Procedimientos con riesgo de sangrado:** anestesia regional, punción lumbar, cualquier otro procedimiento invasivo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a warfarina. Úlcera en TGI. Embarazo, amenaza o aborto incompleto, hemorragia cerebrovascular, hemorragia activa incontrolable, hipertensión grave no controlada, aneurisma cerebral o disecante de aorta, trombocitopenia severa, discrasias sanguí-

neas, pericarditis, cirugía mayor (excepto cirugía de cadera), varices esofágicas. No disponibilidad de laboratorio clínico, paciente senil sin supervisión, o con alcoholismo, psicosis y/o pobre cooperación.

Reacciones adversas

La hemorragia es la mayor complicación del tratamiento con warfarina; si se presentara en el tracto gastrointestinal o genitourinario puede indicar la presencia de alguna lesión oculta (especialmente si las pruebas de coagulación están dentro del rango terapéutico). Puede existir hemorragia suprarrenal, ovárica y retroperitoneal que pueden ser de difícil detección. Debe evitarse el uso de cualquier medicación por vía IM.

Frecuentes: sangrado de encías, epistaxis, equimosis.

Poco frecuentes: leucopenia, diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal, alopecia, cefalea, mareo.

Raras: necrosis hemorrágica, hemorragia suprarrenal con insuficiencia adrenal aguda, agranulocitosis, dermatitis alérgica, hepatotoxicidad, daño renal, úlceras en boca o garganta.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Si existe INR entre 4,5 a 7 sin hemorragia, debe suspenderse la warfarina por 1 a 2 días y volver a reevaluar; si el INR es mayor de 7 sin hemorragia, suspender la warfarina y considerar el uso de fitomenadiona. En caso de hemorragia leve, suspender la warfarina por unos días y administrar fitomenadiona 1 a 5 mg VO o IV; en caso de hemorragia severa administrar 20 a 40 mg IV y transfundir sangre completa o plasma fresco congelado según sea necesario.

Interacciones

Medicamentos

Por su gran afinidad por proteínas plasmáticas, su nivel sérico puede ser alterado por un gran número de fármacos:

**Pueden incrementar el tiempo de protrombina:**

Aspirina y AINE, hormonas tiroideas, hipoglicemiantes orales (efecto inicial), agentes bloqueadores H_1 y H_2 , fenitoína y anticonvulsivantes derivados de hidantoína, tamoxifeno, lovastatina, IMAO, antidepresivos tricíclicos, analgésicos opiáceos, anestésicos inhalatorios, hidrato de cloral, antimicóticos, alcohol (intoxicación aguda), agentes hepatotóxicos, sulfametoxazol + trimetoprima, aminoglicósidos, cefalosporinas parenterales, penicilinas parenterales, quinolonas, tetraciclinas, macrólidos, metronidazol, metildopa, nifedipino, quinidina, amiodarona, alopurinol, paracetamol, beta bloqueadores, heparina, disulfiram, isoniazida, esteroides anabólicos, vitamina A.

Pueden disminuir el tiempo de protrombina:

Anticonceptivos orales, hipoglicemiantes orales (uso crónico), barbitúricos, haloperidol, rifampicina, adrenocorticoides, carbamazepina, trazadona, griseofulvina, alcohol (abuso crónico), primidona, diuréticos, colestiramina, sucralfato, vitamina K, vitamina C, antiácidos, clozapina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Altera pruebas de coagulación, aumenta ácido úrico en orina y niveles plasmáticos de transaminasas y DHL.

Puede incrementar los valores de tiempo parcial de tromboplastina activada y enzimas hepáticas.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 30°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

La administración conjunta con vitamina C y K puede disminuir el efecto anticoagulante. Administrarla de preferencia por la noche ya que un posible sangrado se manifiesta entre 10 y 12 horas después. No realizar actividades que conlleven riesgo de traumas. Minimizar el consumo de alcohol. No ingerir concomitantemente ningún medicamento sin consulta

médica, especialmente ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios.

11.1 Sucedáneos de plasma

Cuando el volumen plasmático se contrae como resultado de la pérdida de líquidos y electrolitos, el defecto puede corregirse con el simple reemplazo de los mismos. Sin embargo, cuando la pérdida es mayor y el volumen plasmático está en peligro, el uso de expansores plasmáticos es una medida provisional eficaz. El principal requerimiento que debe buscarse en un expansor plasmático ideal es que su presión oncótica sea comparable a la del plasma; debe permanecer en circulación durante un tiempo suficiente y luego eliminarse por excreción o degradación metabólica. No debe afectar ninguna función visceral ni tener efectos antigénicos, alérgicos ni piréticos, siendo farmacológicamente inerte. El dextran satisface la mayor parte de los requerimientos mencionados.

El dextran 70 es un polisacárido ramificado de glucosa. Su administración no sólo corrige la hipovolemia sino que también mejora la microcirculación. En individuos que han sufrido pérdida de sangre entera o plasma, una única infusión de dextran aumenta el volumen de sangre circulante y mejora el estado hemodinámico durante 24 o más horas.

La poligelina es un polímero de gelatina que eleva la presión oncótica intravascular y evita la difusión de líquido hacia el intersticio. Mantiene el volumen intravascular, el gasto cardíaco y la presión arterial. Durante la hemodilución normovolémica mantiene valores hemorreológicos óptimos, permitiendo la esta-

bilización hemodinámica con menores valores de hematocrito.

POLIGELINA

R: C

Inyectable 3,5% / 500 mL

Indicaciones

(1) Shock hipovolémico. (2) Bypass cardiopulmonar (para proveer hemodilución).

Dosis

Adultos: Shock hipovolémico: inicialmente de 500 a 1000 mL en infusión IV, no exceder 500 mL/h.

Hemodilución en bypass cardiopulmonar: extraer sangre de vena central hasta que el hematocrito descienda a cifra prefijada (hemodilución leve: 25 a 30%, moderada: 20 a 24%). Se realiza la reposición volumétrica con poligelina hasta optimizar función hemodinámica y transporte de oxígeno.

Niños: Dosis no establecida.

Farmacocinética

Solo administración IV. Distribución circunscrita al espacio vascular. Escaso metabolismo. Excreción renal (85%) y fecal (15%). Su $t_{1/2}$ es 2 a 5 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (2)

Lactancia: no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (3)

Pediatría: no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (4)

Geriátría: riesgo de sobrecarga circulatoria. **(5) Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis, pacientes en insuficiencia renal aguda y post-renal. **(6) Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. **(7) Pérdida sanguínea:** usar poligelina sólo para reemplazar no más de 1500 mL de sangre, volúmenes mayores requieren de transfusión de sangre y expansores plasmáticos. **(8) Condiciones alérgicas previas:** riesgo de reacciones alérgicas. **(9) Glucósidos cardíacos:** poligelina contiene iones de calcio. **(10) Pruebas sanguíneas:** obtener muestra para prueba cruzada previo a infusión. **(11) Hipertensión arterial.** **(12) Várices esofágicas.** **(13) Edema pulmonar.** **(14) Evitar administrar en pacientes normovolémicos.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a poligelina o gelatina. ICC severa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Incompatibilidades: sangre con citrato.

Reacciones adversas

Frecuentes: escalofríos, hipotensión transitoria, alteración de frecuencia cardíaca.

Poco frecuentes: urticaria.

Raras: reacción anafiláctica.

Interacciones

Medicamentos

Digítálicos: mayor riesgo de intoxicación digítálica.

Calcio: riesgo de hipercalcemia.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Se puede producir hipercalcemia luego de la administración rápida.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 25°C. Si se almacena a una temperatura mayor a 25°C, se reduce la fecha de expiración hasta en 2 años.

Información básica para el paciente

Evitar la administración fría del producto.

Advertencia complementaria

Una vez reconstituido, el contenido no administrado se debe desechar.

11.2 Fracciones plasmáticas para usos específicos

La **albúmina humana** se obtiene por fraccionamiento de sangre de donadores humanos sanos. La albúmina en solución al 25% desarrolla una presión cinco veces mayor que un volumen igual de plasma humano, provocando una migración de fluido al espacio intravascular.

El **complejo de factor IX concentrado** es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K. en su forma activa y asociado al factor VIIIa, calcio y fosfolípidos activa al factor X, el que media la conversión de protrombina en trombina y la formación del coágulo de fibrina. El **complejo de factor VIII** es el cofactor necesario para la activación del factor X por acción del factor IX. El factor VIII exógeno corrige la deficiencia, hace posible la coagulación y evita el sangrado.

CONCENTRADO DE FACTOR VIII R: C

Inyectable

Indicaciones

(1) Prevención y control de episodios hemorrágicos en hemofilia A (clásica). **(2)** Deficiencia adquirida de factor VII.

Dosis

Debe ser individualizada de acuerdo a la necesidad del paciente.

Uso exclusivo IV, no administrarse a una velocidad que exceda a 10 mL/min. Su administración rápida puede producir efectos vasomotores.

La siguiente fórmula proporciona una guía para el cálculo de la dosis:

Peso (kg) x porcentaje de factor VIII deseado (% del normal) x 0,5 (UI/kg) = Unidades de factor VIII requeridas (UI).

Adultos:

Tipo de hemorragia	Nivel Plasmático de actividad del factor VIII terapéuticamente necesario	Frecuencia de la Infusión
Hemartrosis o hemorragias musculares y orales tempranas.	20 a 40%	Comenzar la infusión cada 24 h durante 2 a 3 d hasta que se resuelve la hemorragia.
Hemartrosis o hemorragias o hematomas extensos, exodencias, cirugía menor.	30 a 60%	Repetir la infusión cada 12 a 24 h durante 3 d o más, hasta que se resuelva el dolor e incapacidad.
Hemorragias que ponen en peligro la vida: lesión en cabeza, hemorragias en garganta, digestiva, intervenciones quirúrgicas mayores fracturas.	60 a 100%	Repetir la infusión cada 8 a 24 h hasta que el paciente esté fuera de peligro.

En cirugías también se puede usar en infusión continua de factor VIII a razón de 0,04 UI/kg/h. Es importante el monitoreo adecuado por médico especialista.

Niños: Igual a adultos.

Farmacocinética

Solo se administra IV. Se distribuye en el espacio vascular. Excreción por las vías fisiológicas. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 8 a 19 h aproximadamente.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados. (2) **Lactancia:** se desconoce si se distribuye en leche materna; no se han reportado problemas. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (5) **Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (7) **Uso endovenoso exclusivo, con jeringas plásticas descartables:** se adhiere al vidrio. (8) **Sangrado de mucosa oral:** útil terapia coadyuvante con agentes antifibrinolíticos

(ácido aminocaproico o ácido tranexámico).

(9) **Infusión Intravenosa continua:** añadir 1 a 5 UI de heparina por mL de concentrado del factor si existe tromboflebitis local. (10) **Monitoreo durante el tratamiento:** Factor VIII plasmático, anticuerpos contra factor VIII (si es mayor a 10 unidades Bethesda/mL, deben ser tratados con tratamientos alternativos como concentrados de complejo anti-inhibidor coagulante, complejo del factor IX o factor antihemofílico porcino), hematocrito, test de Coombs directo, recuento de plaquetas, pulso (antes y durante administración, si ocurre taquifigmia, enlentecer infusión o detenerla hasta que normalice). (11) **Anticuerpos contra factor VIII:** algunos pacientes pueden desarrollar inhibidores del factor VIII, que son anticuerpos que neutralizan su actividad, en estos casos requieren una dosis mayor de factor VIII u otras alternativas terapéuticas. (12) **Vacuna contra hepatitis B:** todo hemofílico recién diagnosticado debe ser vacunado antes de la administración del concentrado. (13) **Hemólisis:** puede ocurrir en pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB por presencia de isohemaglutininas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a proteínas murínicas si se usa el factor VIII, que se obtiene por purificación con anticuerpos monoclonales murínicos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: enrojecimiento facial, inflamación en el lugar de aplicación, xerostomía, epistaxis, rash dérmico, disgeusia, anemia hemolítica aguda por presencia de isoaglutininas si se usan dosis masivas, trombosis, anafilaxis u otra reacción alérgica, cefalea, mareo, aturdimiento, náusea, vómito.

Raras: hiperfibrinogenemia, trombocitopenia.

Interacciones**Alteraciones en pruebas de laboratorio**

Puede alterar niveles de fibrinógeno y recuento plaquetario.

Almacenamiento y estabilidad

El Factor VIII (Humano), concentrado seco, se debe mantener en refrigeración (2 a 8°C). Salvo especificación diferente del proveedor. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente.

Notificar al médico si la medicación parece menos efectiva que lo usual (posibilidad de desarrollo de anticuerpos al factor VIII).

Advertencia complementaria

Una vez reconstituido, administrar dentro de las 3 horas siguientes. Para uso endovenoso exclusivo, se recomienda no mezclarlo con otras medicaciones o fluidos endovenosos.

12.1 Antianginosos

El principal objetivo del tratamiento con fármacos antianginosos es suprimir o disminuir el número y la intensidad de los episodios de isquemia, tanto en pacientes sintomáticos como en los silentes. Los nitratos se utilizan en la angina estable (de esfuerzo); reducen el número de episodios sintomáticos y asintomáticos. Cuando el objetivo del tratamiento sea abortar un episodio agudo de angina, es necesario utilizar un nitrato que comience a actuar rápidamente, como la nitroglicerina por vía sublingual (comienzo de acción de 1 - 5 minutos). Por el contrario, si el objetivo es prevenir los episodios de isquemia, es necesario utilizar un nitrato de acción prolongada. El dinitrato de isosorbida se absorbe bien VO; la duración de su acción se puede prolongar si se usan formas farmacéuticas de liberación sostenida.

Los nitratos (glicerotrinitrato y dinitrato de isosorbida) dilatan las arterias coronarias y suelen revertir el dolor en minutos, los bloqueadores β adrenérgicos (propranolol y atenolol) actúan bloqueando muchos efectos de la adrenalina en el cuerpo, en particular el efecto estimulante sobre el corazón, el resultado es que el corazón late más despacio y con menos fuerza, necesitando menos oxígeno, también disminuyen la tensión arterial. Los bloqueadores de los canales de calcio o calcio antagonistas (diltiazem y verapamilo) impiden la entrada de calcio en las células del miocardio disminuyendo la tendencia de las arterias

coronarias a estrecharse y además disminuye el trabajo del corazón y por consiguiente sus necesidades de oxígeno.

Los nitratos no se deben utilizar si hay hipotensión grave, hipovolemia, anemia grave, pericarditis constrictiva o glaucoma. Se deben usar con precaución en caso de afectación profunda de la función hepática o renal, hipotiroidismo, malnutrición o hipotermia.

Está demostrado que la exposición continua o frecuente de dosis altas de nitratos produce tolerancia, por lo que se recomienda utilizar esquemas de dosificación que dejen un "intervalo libre de nitratos" de unas 10 horas: una pauta podría ser 20 mg de dinitrato de isosorbida: a las 7, 12 y 17 h, si la angina suele aparecer durante el día; si la angina es nocturna se programará el intervalo libre durante el día. Si es necesario, se puede cubrir el intervalo libre de nitratos con otros fármacos. Las dosis de antianginosos varían según la tolerancia del paciente y la respuesta obtenida. Es recomendable no suspender la administración de manera brusca y ajustar la dosis a las necesidades de cada paciente.

El tratamiento combinado (nitratos y bloqueadores β -adrenérgicos) está indicado en caso de angina de esfuerzo de difícil control; si con la asociación anterior no se logra el control, se podrá añadir nifedipino. En pacientes con angina de reposo y si se sospecha de espasmo coronario los bloqueadores de los canales del calcio son los fármacos de elección como tratamiento de base.

Para la prevención secundaria del infarto del miocardio son útiles el ácido acetilsalicílico y los bloqueadores β -adrenérgicos (se emplean desde el inicio del infarto para minimizar el área infartada; son útiles para prevenir la isquemia recurrente y el reinfarto). El ácido acetilsalicílico también reduce la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con angina estable y por otro lado, constituye un tratamiento útil que puede iniciarse fuera del hospital en caso de angina inestable o de infarto de miocardio.

Los efectos indeseables más frecuentes de los nitratos son cefalea, taquicardia e hipotensión postural (potenciada por el alcohol); el paciente los debe tomar estando sentado, ocasionalmente pueden producir erupción, raramente cianosis y metahemoglobinemia.

ATENOLOL

R: D

Tabletas 100 mg, 50 mg

Indicaciones

Angina pectoris.

Dosis

Adultos: Angina: dosis inicial, VO 50 mg 1 v/d, dosis de mantenimiento después de una semana 50 - 100 mg VO 1 v/d. dosis máxima, 200 mg VO 1 v/d.

Niños: no ha sido establecida.

Farmacocinética

Absorción oral 50%. Las concentraciones plasmáticas máximas de 1 - 2 $\mu\text{g/ml}$ se alcanzan en 2 - 4 h tras la administración oral de una sola dosis de 200 mg de atenolol. La UPP es 6 - 16%. Atraviesa fácilmente la placenta y se ha detectado en la sangre del cordón umbilical. Se metaboliza en el hígado en pequeña cantidad. Su $t_{1/2}$ es 7 h, el tiempo de efecto máximo en dosis única es de 2 - 4 h, y persiste durante 24 h, de una dosis oral. Se elimina por los riñones en 45 - 50% sin cambio, el 1 - 12% es removible por hemodiálisis.

Precauciones

(1) Embarazo: puede causar restricción de crecimiento intrauterino, hipoglicemia y bradicardia neonatal, mayor riesgo en hipertensión severa. **(2) Lactancia:** se excreta en la leche materna, no dar de lactar o suspender el medicamento. **(3) Pediatría:** su seguridad y eficacia no ha sido establecida. **(4) Geriatría:** son más propensos a tener enfermedad vascular periférica, puede aumentar el riesgo de hipotermia inducida. **(5) Insuficiencia renal leve:** ajustar dosis a 50 mg/d si la aclaramiento de creatinina es 15 - 35 mL/min, en insuficiencia moderada reducir la dosis, en insuficiencia grave comenzar con dosis bajas. **(6) Insuficiencia hepática:** reducir dosis oral de atenolol. **(7) Evitar la suspensión abrupta:** especialmente en cardiopatía isquémica. **(8) Enfermedad broncoespástica.** **(9) ICC.** **(10) Diabetes mellitus.** **(11) Hipertiroidismo.** **(12) Pacientes con feocromocitoma no tratado.** **(13) Broncoespasmo.** **(14) Hipertensión portal:** por riesgo de deterioro en la función hepática. **(15) Anestesia/cirugía.** **(16) Miastenia gravis.** **(17) Antecedentes de hipersensibilidad.** **(18) Adrenalina:** puede reducir respuesta a adrenalina. **(19) Antecedentes de EPOC:** iniciar con precaución y vigilar la función pulmonar. **(20) Pacientes que estén recibiendo clonidina:** descontinuar atenolol algunos días previos a la suspensión de clonidina. **(21) Primer grado de bloqueo AV.** **(22) Síntomas de hipoglicemia y tirotoxicosis pueden enmascararse.** **(23) Psoriasis.**

Contraindicaciones

Choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca no controlada, bloqueo AV de segundo y tercer grado, bradicardia severa, asma, angina de Prinzmetal, hipotensión, síndrome de enfermedad sinusal, acidosis metabólica, enfermedad arterial periférica severa, feocromocitoma no tratado.

Reacciones adversas

Frecuentes: bradicardia, insuficiencia cardíaca, trastornos en la conducción, broncoes-

pasmos, hipotensión, vasoconstricción periférica (incluida la exacerbación de la claudicación intermitente y el fenómeno de Raynaud), trastornos digestivos, fatiga, trastornos del sueño, disnea, dolor de cabeza, parestesia, mareo, vértigo, psicosis, púrpura, trombocitopenia, alteraciones visuales, alopecia, exacerbación de psoriasis, disfunción sexual.

Raras: erupciones cutáneas y sequedad de los ojos.

Tratamiento de sobredosis

Disminuir la absorción con lavado gástrico y administración de carbón activado. Tratamiento específico: atropina: para bradicardia severa en presencia de hipotensión, lorazepam o diazepam IV para convulsiones asociadas, dobutamina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol: apoyo inotrópico e hipotensión grave, glucagón: en bradicardia e hipotensión.

Interacciones

Medicamentos

Adrenalina, epinefrina: aumenta el riesgo de hipertensión severa y bradicardia y puede reducir la respuesta a adrenalina o epinefrina.

Agentes antidiabéticos orales o insulina: pueden alterar el control glucémico.

Agentes bloqueadores de canales de calcio, guanabenz: el control de la presión arterial puede verse afectada.

Alérgenos, inmunoterapia, extractos alérgicos para pruebas de la piel: pueden aumentar el potencial de reacción sistémica grave o anafilaxia.

Alfa-bloqueadores: mayor efecto hipotensor.

Aminas simpaticomiméticas: pueden dar lugar a la inhibición mutua de efectos terapéuticos.

Amiodarona: incrementa riesgo de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.

Antiarrítmicos: incrementan riesgo de depresión miocárdica.

Clonidina: mayor riesgo de hipertensión por suspensión cuando los β bloqueadores se administra con clonidina, retirar los β bloquea-

dores varios días antes de retirar lentamente la clonidina.

Cocaína: puede inhibir los efectos terapéuticos de los agentes bloqueadores β -adrenérgicos.

Diltiazem: aumenta el riesgo de bloqueo AV y bradicardia.

Flecainida: incrementan riesgo de depresión miocárdica y bradicardia.

Halotano: puede aumentar el riesgo de hipotensión y depresión del miocardio.

Moxisilite: (timoxamine) posible hipotensión postural severa.

Nifedipino: posible hipotensión severa e insuficiencia cardíaca.

Prazosina: se incrementa el riesgo de hipotensión con la primera dosis.

Verapamilo: asistolia, hipotensión grave e insuficiencia cardíaca.

Xantinas, aminofilina, teofilina: inhibición mutua de efectos terapéuticos y disminución de aclaración de xantinas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Títulos de anticuerpos antinucleares: pueden aumentarse.

BUN, lipoproteínas séricas, concentraciones séricas de potasio, concentraciones séricas de triglicéridos, concentraciones séricas de ácido úrico: pueden aumentar.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15°C - 30°C. Conservar en envases herméticamente cerrados. Proteger de la luz, calor y humedad.

Información básica para el paciente

El medicamento puede modificar la capacidad de llevar a cabo tareas que exijan pericia (p. ej., conducción de vehículos), puede presentarse aumento de sensibilidad al frío, precaución con el esfuerzo excesivo ya que hay una disminución del dolor de pecho. Puede ser tomado con alimentos o con el estómago vacío

Advertencia complementaria

Posiblemente sea necesaria la restricción de sodio y/o la reducción de peso. Cuando debe

retirarse la terapia establecida (especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica), se recomienda que la dosis se reduzca gradualmente para disminuir al mínimo el riesgo de exacerbación de la angina de pecho o desarrollo de infarto de miocardio. La reducción de la dosis debe darse en un plazo de aproximadamente 2 semanas, durante este tiempo el paciente debe evitar la actividad física vigorosa para reducir al mínimo el peligro de infarto o arritmias. Si se producen signos de retirada (angina de pecho) el agente bloqueante β -adrenérgico debería ser reintegrado temporalmente y luego con cuidado después de que el paciente se ha estabilizado retirarlo. Retirar el medicamento si la terapia produce depresión mental inducida

**DILTIAZEM
CLORHIDRATO**

R: C

Tabletas 60 mg

Indicaciones

Angina pectoris.

Dosis

Adultos: Inicial 30 mg 3 - 4 v/d, la dosis puede incrementarse gradualmente en intervalos de 1 - 2 d si es necesario y es tolerado, dosis máxima 360 mg/d.

Niños: Dosis usual pediátrica: no ha sido determinada.

Farmacocinética

Absorción VO. Biodisponibilidad aproximada de 40% a causa del primer paso del metabolismo, puede incrementarse con el uso crónico y con el aumento de la dosis. La UPP es mayor a 70 - 80%, a la albúmina en 40%. Biotransformación por el citocromo P-450 oxidasa de función mixta. El $t_{1/2}$ de eliminación aproximadamente es 2 h; inicio de acción es 30 - 60 min; tiempo de concentración máxima 2 - 3 h. Eliminación biliar y renal 2 - 4% sin cambio; diálisis no parece ser removido por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Precauciones

(1) Embarazo: riesgo de embarazo según FDA categoría C, evitar su uso. **(2) Lactancia,** cantidad significativa presente en la leche, no evidencia peligro, pero evitarlo. **(3) Pediatría:** estudios adecuados sobre la relación de la edad a los efectos de los fármacos bloqueadores de los canales de calcio no se han realizado en la población pediátrica, no se espera problemas específicos que limiten la utilidad de estos fármacos en los niños. **(4) Geriatría:** el $t_{1/2}$ de los agentes bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar en las personas de edad como consecuencia de una disminución del aclaramiento. **(5) Insuficiencia hepática:** reducir la dosis. **(6) Insuficiencia renal:** empezar con dosis bajas. **(7) ICC. (8) Hipermotilidad u obstrucción gastrointestinal. (9) Bloqueo AV de primer grado o prolongado intervalo PR. (10) Hipotensión. (11) Función ventricular izquierda significativamente afectada. (12) Bradicardia severa evitar su uso.**

Contraindicaciones

Pacientes con segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular (AV), deterioro de la función nodal sinusal, o síndrome de Wolff-Parkinson-White o de Lown-Ganong-Levine acompañada de fibrilación o aleteo auricular, bradicardia severa, insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar, síndrome de enfermedad sinusal, porfiria severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: bradicardia, bloqueo sinoauricular, bloqueo AV, palpitaciones, mareos, hipotensión, malestar, astenia, dolor de cabeza, sofocos, trastornos gastrointestinales, edema (en particular, de los tobillos).

Raras: erupciones cutáneas (incluyendo eritema multiforme y dermatitis exfoliativa), fotosensibilidad; hepatitis, ginecomastia, hiperplasia gingival, síntomas extrapiramidales, depresión.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Hipotensión sintomática: líquidos IV, IV: dopamina, dobutamina, cloruro cálcico, isoproterenol, metaraminol, norepinefrina; taquicardia: colocación del paciente en posición de Trendelenburg, frecuencia ventricular rápida en pacientes con conducción anterógrada con fibrilación o agitación auricular y vía accesoria con síndrome de Wolff Parkinson White o Lown Ganong Levine: cardioversión directa o procainamida IV, administración IV de líquidos mediante goteo lento; bloqueo AV de 2° o 3er grado, pocos pacientes progresan a asistolia: atropina, isoproterenol, norepinefrina o cloruro cálcico IV o empleo de marcapasos cardíaco electrónico.

Interacciones

Medicamentos

Alfa bloqueadores: mayor efecto hipotensor cuando los bloqueadores de canales de calcio se administra con alfa-bloqueadores.

Amiodarona: riesgo incrementado de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.

Atazanavir: concentración plasmática de diltiazem incrementada.

Barbitúricos: probable reducción de efecto de diltiazem.

B Bloqueadores: riesgo incrementado de bloqueo AV y bradicardia.

Carbamazepina: se realiza efecto de carbamazepina.

Ciclosporina y quinidina: diltiazem puede inhibir su metabolismo de citocromo P450 resultando en incremento de su concentración y toxicidad.

Colchicina: diltiazem posiblemente aumenta el riesgo de toxicidad de colchicina, suspender o reducir dosis de colchicina (evitar el uso concomitante en pacientes con insuficiencia hepática o renal).

Dronedarone: se incrementa riesgo de bradicardia y depresión miocárdica.

Eritromicina: el uso concomitante con diltiazem mostró una tasa ajustada de muerte súbita por causas cardíacas.

Fenitoina: se incrementa concentración plasmática de fenitoina y disminuye efecto de diltiazem.

Glucósidos digitálicos: se puede incrementar las concentraciones séricas de los glucósidos.

Ivabradine: se incrementa concentración de ivabradine.

Prazosina: aumenta el riesgo de hipotensión tras la primera dosis con alfa-bloqueadores postsinápticos como prazosina.

Primidona: efecto de diltiazem es probablemente reducido por primidona.

Procainamida, quinidina: riesgo incrementado de prolongación de intervalo Q-T.

Rifampicina: metabolismo de diltiazem es acelerado por rifampicina, reduciendo significativamente su concentración.

Ritonavir: posible incremento de la concentración de los bloqueadores de canales de calcio.

Sirolimus, tacrolimus: se incrementa concentración plasmática de sirolimus y tacrolimus.

Teofilina: posible incremento en la concentración de teofilina, realizando su efecto.

Alteraciones en pruebas de laboratorio ECG puede incrementarse el intervalo P-R.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15°C - 30°C. Conservar en envases herméticamente cerrados. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Consultar con el médico el ejercicio o los límites de esfuerzo físico, la reducción de episodios de dolor en el pecho puede tentar a los pacientes a ser hiperactivos, Mantener una buena higiene dental y visitar al dentista con frecuencia para la limpieza de los dientes y así evitar dolor, hemorragia e inflamación de las encías.

Advertencia complementaria

Monitorear determinación de presión sanguínea, frecuencia cardíaca.

**ISOSORBIDA
DINITRATO**

R: C

Tableta 10 mg, Tableta SL 5 mg**Indicaciones**

Angina pectoris.

Dosis**Adultos:** VO 30 - 120 mg dividido en dosis, isosorbide dinitrato sublinguales USP, dosis habitual sublingual, de 2,5 - 5 mg c/2 - 3 h, según sea necesario.**Niños:** La dosis habitual no ha sido establecida.**Farmacocinética**

Absorción fácil y casi en su totalidad por el TGI y mucosa oral, se han reportado importantes variaciones en la biodisponibilidad de la droga (10 - 90%) como resultado de un amplio metabolismo de primer paso en el hígado. La biodisponibilidad de dinitrato de isosorbida, tal como fármaco inalterado, tras la administración oral de comprimidos convencionales (25%) y de la administración sublingual (40 - 50%), aunque los alimentos pueden disminuir sustancialmente las concentraciones plasmáticas medias de los picos de isosorbida dinitrato, el total de la biodisponibilidad de la droga no parece verse afectada, las concentraciones plasmáticas máximas de isosorbida dinitrato se alcanzan en 10 - 15 ó 60 min tras la administración de isosorbida dinitrato sublingual o comprimidos orales convencionales respectivamente. Distribución una vez absorbido, se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos incluyendo las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, el Vd 2 - 4 L/kg en adultos, UPP 28%, no se conoce si se distribuyen en la leche en humanos. El $t_{1/2}$ de eliminación es de aproximadamente 1 h, metabolismo no sufre metabolismo de primer paso, después de una sola dosis oral de dinitrato de isosorbida, 80 - 100% de la cantidad se excreta en la orina dentro de las 24 horas, principalmente como metabolitos, el aclaramiento plasmático de isosorbida dinitrato es 2 - 4 L/min.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han hecho estudios adecuados y bien controlados en humanos, el laboratorio aconseja evitar a menos que el beneficio potencial exceda el riesgo. **(2) Lactancia:** no se dispone de información, el laboratorio aconseja usar sólo si el beneficio potencial excede el riesgo. **(3) Geriátria:** estudios adecuados sobre la relación de edad a los efectos de los nitratos no se han realizado en la población geriátrica, sin embargo, los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores de los nitratos, además con la edad hay más probabilidad de tener deteriorada la función renal, que pueden requerir precaución en pacientes que reciben nitratos. **(4) Insuficiencia hepática severa.** **(5) Insuficiencia renal severa.** **(6) Hemorragia cerebral.** **(7) Traumatismo craneal.** **(8) Desnutrición.** **(9) hipotiroidismo.** **(10) Antecedentes recientes de infarto de miocardio.** **(11) Hipotermia.** **(12) Hipoxemia u otros trastornos de ventilación y perfusión.** **(13) Susceptibilidad para glaucoma de ángulo cerrado.** **(14) Evitar la suspensión abrupta.** **(15) IC debido a obstrucción.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a nitratos orgánicos, trastornos hipotensivos e hipovolémicos, cardiomiopatía hipertrófica, estenosis aórtica, pericarditis constrictiva, estenosis mitral, edema tóxico pulmonar, anemia severa, glaucoma, hemorragia cerebral, trauma cerebral, hipertiroidismo, IMA, enfermedad cerebrovascular.

Reacciones adversas

Frecuentes: relacionado con la dosis, rubor de la cara y el cuello, dolor de cabeza palpitante, inquietud; taquicardia, bradicardia paradójica, mareos.

Poco frecuentes: cefalea pulsátil, taquicardia (no obstante se ha observado bradicardia paradójica), hipotensión postural, náuseas o vómitos, ardor de estómago, rubor, síncope, hipoxemia temporal, erupción cutánea.

Raras: visión borrosa, sequedad de la boca, salpullido, erupción cutánea.

Muy raras: glaucoma de ángulo cerrado.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Si aparece hipotensión excesiva, elevar las piernas para ayudar al retorno venoso, si la hipotensión es grave se requiere de la administración intravenosa de un agonista alfa-adrenérgicos como la fenilefrina o metoxamina, deben ser controladas las concentraciones de metahemoglobina en sangre y la metahemoglobinemia tratada con flujos altos de oxígeno y cloruro de metiltionina IV.

Interacciones

Medicamentos

No tiene interacción específica de información, pertenece a nitratos y tendrá las siguientes interacciones:

Sildenafil, tadalafil: aumento del efecto hipotensor de nitratos (evitar el uso concomitante).

Vardenafilo: posible aumento del efecto hipotensor de nitratos (evitar el uso concomitante).

Alcohol en cantidades moderadas o excesivas, medicamentos antihipertensivos o que producen hipotensión, vasodilatadores: puede intensificar efectos hipotensores ortostáticos de los nitratos; puede ser necesario ajustar la dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 25°C. Conservar en envases herméticamente cerrados y resistentes a la luz. Proteger de la humedad. Estabilidad: la pérdida de potencia se acelera por la exposición al calor y a la humedad.

Información básica para el paciente

Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas, tomar con un vaso de agua, con el estómago vacío 1 h antes o 2 h después de las comidas para acelerar la absorción, evitar actividades que requieren coordinación, la tableta sublingual debe colocarse entre las encías y el labio superior (por encima de los incisivos) o entre la

mejilla y la encía superior y permitir que se disuelva en ese lugar. El tiempo de disolución bucal de la tableta de liberación prolongada puede variar de 3 a 5 h en la mayoría de los pacientes. La disolución se incrementa cuando la tableta toca con la lengua o con bebidas o líquidos calientes que el paciente ingiere, no se recomienda utilizar a la hora de acostarse debido al riesgo de aspiración.

Advertencia complementaria

El tratamiento con nitratos se debe interrumpir si aparece visión borrosa o sequedad de la boca. La dosis debe ajustarse a las necesidades y la tolerancia de cada paciente. La tolerancia a los efectos farmacológicos y terapéuticos de los medicamentos de nitrato puede ocurrir y se manifiesta como una disminución en la respuesta del paciente a los nitratos o como una necesidad de dosis progresivamente más altas para mantener el efecto terapéutico, la dosis debe reducirse gradualmente para prevenir angina de rebote. Vigilancia de la presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia de dolor en el pecho.

ISOSORBIDA MONONITRATO

R: C

Tabletas 20 mg

Indicaciones

Profilaxis de angina pectoris.

Dosis

Adultos: Inicial 20 - 30 mg 2 - 3 v/d ó 40 mg 2 v/d (10 mg 2 v/d en quienes no han recibido previamente nitratos) hasta un máximo de 120 mg/d dividido en dosis si es requerido.

Niños: Su seguridad y eficacia no ha sido establecida.

Farmacocinética

Inicia su acción, en angina, VO, tabletas masticables 2 - 3 min, sublingual 2 - 10 min, ICC, VO 1 min, respuesta máxima, angina, tabletas masticables, 5 min, sublingual 15 - 45 min,

duración, dosis única, angina, tabletas masticables 2 h, VO 8 h, sublingual 1 - 2 h, ICC VO 15 min, dosis múltiple angina, VO, 4 - 6 h, tiempo de concentración máxima, VO, 0,5 - 1 h, biodisponibilidad, VO, liberación prolongada 22%, VO liberación inmediata 58%, tableta sublingual 59%, los alimentos reducen la absorción. La UPP es mínima y su Vd es de 48 - 473 L/kg, su metabolito activo es 5-mononitrato. Se desconoce si se excreta en la leche materna. La excreción es renal 80 - 90%, depuración corporal total 2,3 - 3,4 L/min, por la heces es limitada. $t_{1/2}$ de eliminación, VO 4 h, sub lingual 1 h, del metabolito 5-mononitrato 4,3 - 5 h; no es dializable.

Precauciones

(1) **Embarazo:** se desconoce ser perjudicial, los fabricantes aconsejan evitarlo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo. (2) **Lactancia** no hay información disponible, los fabricantes aconsejan solamente si el beneficio potencial supera al riesgo. (3) **Insuficiencia hepática severa.** (4) **Insuficiencia renal severa.** (5) **Hipotiroidismo.** (6) **Desnutrición.** (7) **Hipotermia.** (8) **Trauma cerebral.** (9) **Hemorragia cerebral.** (10) **antecedente reciente de infarto de miocardio.** (11) **Hipoxemia u otra anomalía de ventilación y perfusión.** (12) **Evitar la suspensión abrupta.** (13) **IC debido a obstrucción.** (14) **Susceptibilidad de glaucoma de ángulo cerrado.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a nitratos, hipotensión e hipovolemia, cardiomiopatía hipertrofica, estenosis aórtica, pericarditis constrictiva, edema tóxico pulmonar, trauma cerebral, hemorragia cerebral, enfermedad cerebrovascular, estenosis mitral, anemia severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: hipotensión postural, taquicardia (ha ocurrido bradicardia paradójica), dolor de cabeza palpitante, mareos.

Poco frecuentes: náusea, vómito, ardor de estómago, rubor, síncope, hipoxemia temporal, erupción cutánea.

Raras: glaucoma de ángulo cerrado.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Si aparece hipotensión excesiva, elevar las piernas para ayudar al retorno venoso, las concentraciones de metahemoglobina en sangre deben ser controladas y la metahemoglobinemia tratada con flujos altos de oxígeno y cloruro de metiltionina IV.

Interacciones

Medicamentos

Pertenece a nitratos y tendrá las siguientes interacciones

Sildenafil, tadalafil: aumento del efecto hipotensor de nitratos (evitar el uso concomitante).

Vardenafil: posible aumento del efecto hipotensor de nitratos (evitar el uso concomitante).

Alcohol en cantidades moderadas o excesivas, medicamentos antihipertensivos o que producen hipotensión, vasodilatadores: puede intensificar efectos hipotensores ortostáticos de los nitratos; puede ser necesario ajustar la dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en envases herméticamente cerrados, protegido de la humedad, entre 15 - 30°C. Estabilidad: la pérdida de potencia se acelera por la exposición al calor y a la humedad.

Información básica para el paciente

Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas.

GLICEROTRINITRATO R: C

Inyectable 5 mg/mL / 5 mL

Indicaciones

Angina pectoris.

Dosis

Adultos: Dosis inicial, perfusión IV 5 µg/min, con incrementos de 5 µg/min c/3 - 5 min hasta que se obtiene una respuesta de la presión arterial o hasta que se obtiene la velocidad de

infusión de 20 $\mu\text{g}/\text{min}$, si no surte efecto la dosis puede aumentarse con incrementos de 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ y si posteriormente fuera necesario con incrementos de 20 $\mu\text{g}/\text{min}$, la dosis se valora en función de la respuesta y la tolerancia del paciente.

Niños: La dosis IV no ha sido establecida.

Farmacocinética

Respuesta inicial, angina, IV 5 - 10 min. La UPP es 11 - 60%, también se encuentra distribuido en los glóbulos rojos y sangre umbilical, su Vd es 3 L/kg. Metabolismo hepático y en la sangre. No se conoce si se excreta por la leche materna, excreción renal 22%, aclaramiento corporal total 5,5 - 11 L/min. El t1/2 de eliminación es de 2 - 33 minutos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** riesgo según la FDA categoría C. (2) **Lactancia:** utilizar únicamente si los posibles beneficios superan los riesgos. (3) **Pediatría:** estudios adecuados sobre la relación de edad a los efectos de los nitratos no se han realizado en la población pediátrica. (4) **Geriatría:** estudios adecuados sobre la relación de edad a los efectos de los nitratos no se han realizado en la población geriátrica, los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores de los nitratos, tienen más probabilidad de tener deteriorada función renal que pueden requerir precaución en pacientes que reciben nitratos. (5) **Insuficiencia hepática severa.** (6) **Insuficiencia renal severa.** (7) **Hipotiridismo.** (8) **Desnutrición.** (9) **Hipotermia.** (10) **Antecedente reciente de infarto de miocardio.** (11) **Traumatismo craneal.** (12) **Hemorragia cerebral.** (13) **Tolerancia.** (14) **Hipoxemia u otros trastornos de perfusión y ventilación.** (15) **Suspender gradualmente.** (16) **Susceptibilidad de glaucoma de ángulo agudo.** (17) **IC debido a obstrucción.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a nitratos, trastornos hipotensivos e hipovolémicos, cardiomiopatía

hipertrofica, estenosis aórtica, pericarditis constrictiva, estenosis mitral, anemia severa, taponamiento pericardial, edema tóxico pulmonar, hemorragia cerebral, trauma cerebral, enfermedad cerebro vascular, glaucoma, hipertiroidismo, infarto de miocardio reciente.

Reacciones adversas

Frecuentes: enrojecimiento de la cara y cuello, dolor de cabeza palpitante, inquietud; taquicardia, mareos o sensación de mareos al levantarse desde una posición sentado o acostado (hipotensión ortostática), hipotensión postural, taquicardia (se ha observado bradicardia paradójica).

Poco frecuentes: ardor de estómago, visión borrosa, sequedad de boca, dolor de cabeza severo o prolongado, erupción cutánea, hipoxemia temporal, náusea, vómito, rubor, síncope.

Raras: glaucoma de ángulo cerrado.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Hipotensión excesiva, elevar las piernas para ayudar al retorno venoso, hipotensión severa: administración IV de un agonista alfa adrenérgico: metoxamina o fenilefrina, la epinefrina debe evitarse, puesto que agrava la reacción parecida al choque, las concentraciones de metahemoglobina en sangre deben ser controladas y la metahemoglobinemia tratada con flujos altos de oxígeno y cloruro de metilitionina IV.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol en cantidad moderada o excesiva, antihipertensivos, vasodilatadores: pueden intensificar efectos hipotensores ortostática de los nitratos.

Heparinas: reducen efecto anticoagulante de las heparinas.

Sildenafil, tadalafil, vandenafil: incrementan significativamente efecto hipotensor de los nitratos (evitar el uso concomitante).

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 - 30 °C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Evitar ingesta de bebidas alcohólicas, el paciente debe evitar actividades que requieren coordinación.

Advertencia complementaria

El tratamiento con nitratos se debe interrumpir si aparece visión borrosa o sequedad de la boca. La dosis debe ajustarse a las necesidades y la tolerancia de cada paciente, puede ocurrir tolerancia a los efectos farmacológicos y terapéuticos de los medicamentos de nitrato y se manifiesta como una disminución en la respuesta del paciente a los nitratos o como una necesidad de dosis progresivamente más altas para mantener el efecto terapéutico, la dosis debe reducirse gradualmente para prevenir angina de rebote. Vigilancia de la presión arterial, frecuencia cardíaca, la frecuencia de dolor en el pecho. Monitorear angina de pecho, reducción del dolor anginoso, insuficiencia cardíaca congestiva, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, hipertensión perioperatoria, presión arterial, frecuencia cardíaca, ECG.

12.2 Antiarrítmicos

Los antiarrítmicos se utilizan para tratar las alteraciones del ritmo cardíaco y para aliviar los síntomas relacionados con ellas: palpitaciones cardíacas, latidos irregulares, latidos rápidos, desorientación, mareos, dolor en el pecho y falta de aliento.

Clase I: bloqueadores de los canales de sodio (quinidina y lidocaína): retardan la conducción eléctrica del corazón:

Clase II: β bloqueadores (propranolol y atenolol): bloquean los impulsos que pueden producir un ritmo cardíaco irregular, bloquean los efectos de la adrenalina en los receptores β del organismo. Esto retarda los impulsos nerviosos que pasan por el corazón, así el corazón no tiene que esforzarse tanto porque necesita menos sangre y oxígeno, también reducen la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El

organismo tiene dos principales receptores β : β -1 y β -2, algunos β bloqueadores son selectivos, es decir que bloquean más a los receptores β -1 que a los receptores β -2. Los receptores β -1 controlan la frecuencia y la fuerza del latido cardíaco, Los β bloqueadores no selectivos bloquean tanto los receptores β -1 como los β -2, los receptores β -2 controlan la función de los músculos lisos.

Clase III (amiodarona): retardan los impulsos eléctricos del corazón, bloqueando los canales de potasio del corazón.

Clase IV calcio antagonistas (diltiazem y verapamilo): actúan como los antiarrítmicos clase II pero bloquean los canales de calcio del corazón.

Dentro de las precauciones considerar las siguientes situaciones: embarazo, lactancia, las personas mayores son más propensas a padecer problemas de tiroides al tomar antiarrítmicos, pueden presentar entumecimiento, hormigueo o debilidad en las manos y los pies, fibrilación auricular, asma u otro problema pulmonar o respiratorio, bronquitis crónica o enfisema, los β bloqueadores pueden agravar problemas de tiroides, enfermedad hepática, insuficiencia renal, lupus. El efecto inotrópico negativo y antiarrítmico de los medicamentos sirve para adicionarse por lo que debe tenerse especial cuidado al ser utilizado de a dos o más, especialmente en la función miocárdica deteriorada, la mayoría de los medicamentos que son efectivos en contener la arritmia, también pueden provocar en algunas circunstancias hipocalcemia, reforzar el efecto arritmogénico de algunas drogas (proarrítmicos). enfermedad del corazón, mala circulación en las manos y los pies, frecuencia cardíaca baja (bradicardia) o un bloqueo cardíaco, síntomas de rinitis alérgica estacional (fiebre del heno), diabetes o hipoglicemia, los β bloqueadores pueden elevar los niveles de azúcar en sangre o esconder los síntomas de una baja concentración de azúcar en sangre, hipertiroidismo, hipotensión, insuficiencia cardíaca o alguna

otra enfermedad del corazón o de los vasos sanguíneos, antecedentes de alteraciones del ritmo cardíaco, baja concentración de azúcar en sangre, puede reducir el nivel de azúcar en sangre si la dosis diaria es superior a los 60 mg, parkinsonismo, depresión, tener cuidado si el paciente es alérgico a ciertos alimentos o colorantes.

Los efectos secundarios comunes: somnolencia o fatiga, manos y pies fríos, debilidad o mareo, sequedad de boca, ojos y piel, los efectos secundarios menos comunes: respiración jadeante o dificultosa, o falta de aliento, ritmo cardíaco lento, dificultad para dormir o sueños muy reales, manos y pies hinchados y los efectos secundarios poco comunes: retortijones abdominales, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor en la espalda o las articulaciones, sarpullido, dolor de garganta, depresión, pérdida de la memoria, confusión o alucinaciones, impotencia.

Al tomar ciertos tipos de antiarrítmicos (tales como la amiodarona), la piel puede ser más sensible a los rayos del sol y quemarse más fácilmente. La piel puede seguir siendo sensible a la luz del sol varios meses después de interrumpir el tratamiento con este medicamento. Incluso los rayos del sol que pasan a través de una ventana o de la ropa de algodón podrían quemarle la piel. Si va a estar afuera, expuesto a los rayos del sol, use un protector solar. Si sufre una quemadura grave de sol, consulte al médico. La amiodarona a veces produce una coloración azul grisácea en la piel, especialmente en las zonas expuestas al sol. Después de interrumpir el medicamento, la coloración desaparecerá, pero puede tardar varios meses.

Mientras esté tomando bloqueadores cálcicos, debe también evitar el cigarrillo. Si fuma mientras está tomando bloqueadores cálcicos, podría producirse un ritmo cardíaco acelerado (taquicardia). Además, algunos estudios demuestran que el jugo de toronja interfiere en la absorción de este medicamento por el orga-

nismo. Si piensa tomar jugo de toronja, debe esperar por lo menos cuatro horas después de tomar el medicamento.

ADENOSINA

R: C

Inyectable 3 mg/mL / 2 mL

Indicaciones

Taquicardia paroxística supraventricular.

Dosis

Adultos: IV rápida (1 a 2 seg), 6 mg, si la primera dosis no es efectiva en uno o dos min se puede dar y repetir si es necesario una dosis IV rápida de 12 mg. Dosis máxima: 12 mg.

Niños: IV, 50 μ g (0,05 mg)/kg de peso corporal, puede aumentarse en incrementos de 50 μ g (0,05 mg)/kg de peso corporal, administrada c/2 min hasta una dosis máxima de 250 μ g (0,25 mg) por kg de peso corporal.

Farmacocinética

Biotransformación muy rápida por enzimas circulantes en eritrocitos y en células del endotelio vascular. El $t_{1/2}$ es menor de 10 seg, el inicio de acción es inmediata, eliminación principalmente por los eritrocitos y células del endotelio vascular, los metabolitos se excretan por vía renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** grandes dosis pueden producir toxicidad fetal, los fabricantes recomiendan su uso salvo caso esencial. (2) **Lactancia:** no se distribuye en la leche materna. (3) **Pediatría:** estudios no han demostrado problemas específicos que puedan limitar su utilidad en el tratamiento. (4) **Geriatría:** estudios apropiados sobre la relación de la edad para los efectos de adenosina no han sido llevados a cabo sin embargo no son esperados problemas específicos que puedan limitar su utilidad en el tratamiento en ancianos. (5) **Insuficiencia hepática:** no requiere ajustar la dosis. (6) **Insuficiencia renal:** no requiere ajustar la dosis. (7) **Evitar el uso concomitante con dipiridamol.** (8) **Pacientes con trasplante cardíaco.** (9)

Bloqueo cardíaco. (10) Paro cardíaco. (11) Hipertensión. (12) Hipotensión. (13) Angina inestable. (14) Monitoreo mediante ECG y tener un equipo de resucitación disponible. **(15) Fibrilación auricular** o aleteo auricular con vía accesoria. **(16) Bloqueo AV** de primer grado. **(17) Hipovolemia no corregida. (18) Enfermedad cardíaca valvular estenótica. (19) Derivación:** de izquierda a derecha. **(20) Pericarditis. (21) Derrame pericárdico. (22) Disfunción autonómica. (23) Enfermedad estenótica** de arteria carótida con insuficiencia cerebrovascular. **(24) Infarto de miocardio reciente. (25) Insuficiencia cardíaca. (26) Transplante de corazón.**

Contraindicaciones

Bloqueo AV pre existente de segundo o tercer grado sin marcapasos, angina de pecho inestable, enfermedad del nódulo sinusal (si no tiene un marcapaso), asma, hipotensión severa, bradicardia, enfermedad pulmonar broncoespástica o broncoconstrictiva, hipersensibilidad a adenosina, antecedentes de infarto de miocardio, hemorragia cerebral, síndrome de onda QT largo, insuficiencia cardíaca descompensada.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas; arritmia (interrumpir si ocurren asistolia o bradicardia severa), pausa sinusal, bloqueo AV, rubor, angina de pecho (suspender), mareos, disnea, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: sabor metálico, palpitaciones, hiperventilación, debilidad, visión borrosa, sudoración.

Raras: empeoramiento transitorio de la hipertensión intracraneal, broncoespasmo, reacciones en el sitio de inyección, vómitos, síncope, hipotensión (suspender si es grave), paro cardíaco, insuficiencia respiratorio (suspender), convulsiones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Debido a la extremadamente corta duración de acción de la adenosina los efectos adversos son generalmente autolimitados. El

tratamiento de los efectos adversos deben ser individualizados. Las xantinas (caféina, teofilina) son antagonistas competitivos de la adenosina.

Interacciones

Medicamentos

Dipiridamol: riesgo de toxicidad, es realzado y extendido efecto de adenosina.

Teofilina: antagoniza efecto antiarrítmico de adenosina.

Antiarrítmicos, β bloqueadores: incrementan depresión miocárdica.

Antipsicóticos: incrementa riesgo de arritmia ventricular.

Almacenamiento y conservación

Almacenar entre 15 a 30 °C. Proteger del congelamiento.

Información básica para el paciente

No refrigerar las ampollas, la refrigeración podría causar cristalización.

Advertencia complementaria

Monitoreo de la presión sanguínea, frecuencia cardíaca y ECG.

AMIODARONA CLORHIDRATO

R: D

Tabletas 200 mg

Inyectable 50 mg/mL / 3 mL

Indicaciones

Arritmias ventriculares y supraventriculares.

Dosis

Adultos: Arritmias ventriculares: VO, dosis de carga 800 mg - 1 600 mg/d durante 1 - 3 sem o mayor si es necesario, hasta que se produzca una respuesta inicial o aparezcan efectos secundarios; para dosis mayores de 1 g/d o si aparecen efectos secundarios GI, puede administrarse en dosis fraccionadas con las comidas, cuando se consigue un control adecuado o aparecen excesivos efectos secundarios la dosis se reduce hasta 600 - 800

mg/d durante un mes y posteriormente se disminuye otra vez hasta la mínima dosis eficaz de mantenimiento, dosis de mantenimiento aproximadamente 400 mg/d, la dosificación se aumenta o disminuye según sea necesario. VO, arritmia supraventricular, dosis de carga: 600 - 800 mg/d durante una sem o hasta que se produzca una respuesta terapéutica inicial o aparezcan efectos secundarios, de ser así la dosis se reduce a 400 mg/d durante 3 sem. Dosis de mantenimiento: 200 - 400 mg/d. Infusión IV, 150 mg en 10 min, se continúa con 360 mg en 6 h, finalmente 540 mg en 18 h, hasta llegar a 1 g en las primeras 24 h, dosis de mantenimiento 0,5 mg/min.

Niños: VO, dosis de carga 10 mg/kg/d, disminuir a 5 mg/kg/d, dosis de mantenimiento 2,5 mg/kg/d.

Farmacocinética

Absorción lenta y variable, 20 - 55% de una dosis VO, Vd amplio y variable, UPP 96%. Metabolismo hepático. El t_{1/2} de eliminación es bifásica, inicial, entre 2,5 - 10 d y terminal 53 d; inicio de acción 2 - 3 d hasta 2 - 3 meses, incluso con dosis de carga; tiempo hasta concentración máxima 3 - 7 h. La duración de la acción es variable, de semanas a meses. La excreción biliar es aproximadamente 25%, también se elimina por la leche, no se elimina por hemodiálisis.

Precauciones

(1) **Embarazo:** segundo y tercer trimestre riesgo de bocio neonatal. (2) **Lactancia:** presente en la leche materna en cantidades significativas, riesgo de liberación de yodo. (3) **Insuficiencia renal.** (4) **Geriatría:** ataxia y otros efectos neurotóxicos. (5) **Pediatría:** ataxia y otros efectos neurotóxicos. (6) **Geriatría.** (7) **IV puede causar moderada y transitoria baja en la presión sanguínea** (colapso circulatorio precipitado por administración rápida o sobredosis). (8) **Porfiria aguda,** (9) **Antes del tratamiento requiere de pruebas de función hepáticas y tiroideas, luego c/6 meses.** (10) **Pruebas de concentración de potasio sérico y Rayos**

X del tórax cada 6 meses. (11) **Insuficiencia cardíaca.** (12) **Bradicardia severa y trastornos en la conducción** con dosis excesiva. (13) **El uso por vía IV** puede causar la caída moderada y transitoria de la presión arterial (colapso circulatorio precipitada por la administración rápida o sobredosis). (14) **Toxicidad hepatocelular** grave. (15) **La administración por catéter venoso central** se recomienda si se repite o requiere infusión continua. (16) **La infusión a través de venas periféricas** puede causar dolor e inflamación. (17) **Instalaciones de monitoreo** de ECG y reanimación debe estar disponible durante el uso por vía intravenosa.

Contraindicaciones

Bradicardia sinusal (excepto en paro cardíaco), bloqueo cardíaco sino atrial, evitar en trastornos severos de conducción o enfermedad del nodo sinusal, disfunción tiroidea, embarazo y lactancia, sensibilidad al yodo, evitar el uso IV en insuficiencia respiratoria severa colapso circulatorio e hipotensión arterial severa y la inyección en bolo en ICC o cardiomiopatía, e hipersensibilidad a amiodarona.

Reacciones adversas

Frecuentes: náusea, vómito, trastornos del sabor, transaminasa sérica elevada (puede requerir reducción de dosis o suspensión, si está acompañado de trastornos hepáticos agudos), ictericia, bradicardia, toxicidad pulmonar (incluido neumonitis y fibrosis), tremor, trastornos del sueño, hipotiroidismo, hipertiroidismo, microdepósitos corneales reversibles (a veces con luz intensa en la noche), fototoxicidad, coloración dérmica persistente gris pizarra, reacciones en el lugar de inyección.

Poco frecuentes: ataque o empeoramiento de arritmia, trastornos en la conducción, neuropatía periférica y miopatía (usualmente reversible a la suspensión del fármaco).

Raras: enfermedad hepática crónica incluyendo cirrosis, broncoespasmo (en pacientes con insuficiencia respiratoria severa), ataxia, hipertensión intracraneal benigna, cefalea, vértigo, epidídimo-ortitis, impotencia, ane-

mia hemolítica o aplásica, trombocitopenia, salpullido (incluyendo dermatitis exfoliativa), hipersensibilidad incluso vasculitis, alopecia, deterioro de la visión debido a neuritis óptica (incluyendo ceguera), anafilaxia en inyección rápida, hipotensión, síndrome de dificultad respiratorio, sudoración y sofocos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento principal es sintomático y de mantenimiento, puede incluir lo siguiente: si la ingestión oral es reciente puede ser beneficiosa la emesis y/o el lavado gástrico, es importante el control del ritmo cardíaco y presión arterial, para la bradicardia puede estar indicado un agonista β adrenérgico o un marcapaso, la hipotensión puede responder a inotrópicos positivos y/o a vasopresores.

Interacciones

Medicamentos

Acetazolamida, diuréticos asa, diuréticos tiazida y relacionados: toxicidad cardíaca incrementada si ocurre hipokalemia.

Algalsidato: inhibe su efecto β .

Amisulpiride, amprenavir, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, arsénico trióxido, artemeter con lumefantrina, atornoxetina, benperidol, cloroquina e hidroxiloroquina, disopiramida, dolasetron, dronedarone, droperidol, eritromicina, fenotiazinas, haloperidol, ivabradine, levofloxacino, litio, mefloquina, mizolastine, moxifloxacino, nelfinavir, pentamidine isetonato, pentamidina isetonato, pimozida, quinina, ritonavir, saquinavir, sertindole, sotalol, sulfametoxazol, sulpiride, terfenadina, tolterodina, trimetoprim, zucloptentisol: riesgo incrementado de arritmia ventricular.

Atazanavir, cimetidina, fosamprenavir, indinavir, ritonavir: posible incremento de concentración plasmática de amiodarona.

β bloqueadores, diltiazem, verapamil: riesgo incrementado de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.

Ciclosporina, dabigatran etexilato, digoxina, eplerenone, fenitoina, flecainida, procainamida, quinidina: posible incremento de sus concentraciones plasmáticas por acción de amiodarona.

Colchicina: posible riesgo incrementado de toxicidad por colchicina.

Coumarina, fenindiona, fenitoina: inhiben su metabolismo y realiza su efecto anticoagulante por acción de amiodarona.

Orlistat: posible disminución de concentración plasmática de amiodarona.

Simvastatina: riesgo incrementado de miopatía.

Antiarrítmicos, β bloqueadores, bupivacaína, levobupivacaína, prilocaína: riesgo incrementado de depresión miocárdica.

Antipsicóticos, tropisetron: riesgo incrementado de arritmia ventricular.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Concentraciones séricas de ácido úrico, magnesio, potasio y sodio: pueden incrementarse.

Concentraciones séricas de magnesio: pueden aumentar en pacientes uricémicos.

Concentraciones séricas de yodo ligado a proteínas (PBI) y de calcio en orina: pueden disminuir.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15°C - 30°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Proteger la piel de la luz solar durante el tratamiento y varios meses después de la suspensión del mismo, utilizar ropa protectora y un filtro solar,

Advertencia complementaria

Las náuseas y los vómitos pueden aliviarse reduciendo la dosificación o suspendiendo el tratamiento con amiodarona.

ATENOLOL

R: D

Inyectable 500 $\mu\text{g/mL}$ (0,5 mg/mL)

Tableta 100 mg, 50 mg

Indicaciones

Arritmias.

Dosis

Adultos: VO 50 - 100 mg/d, inyección IV 2,5 mg en una dosis de 1 mg/min, repetidos a intervalos de 5 min a un máximo de 10 mg, infusión IV, 150 µg/kg durante 20 min, repetidos c/12 h si es necesario.

Niños: Su seguridad y eficacia no ha sido establecida.

Farmacocinética

Se absorbe el 50% por VO, concentraciones plasmáticas máximas de 1 - 2 µg/ml se alcanzan en 2 - 4 h luego de la administración oral de una sola dosis de 200 mg de atenolol. UPP entre 6 - 16%. Atraviesa fácilmente la placenta y se ha detectado en la sangre del cordón umbilical. Se metaboliza en el hígado en pequeñas cantidades, el t_{1/2} es 7 h, el tiempo de efecto máximo en dosis única es de 2 - 4 h, y persiste durante 24 horas; de una dosis oral se elimina por los riñones el 45 - 50% sin cambio, el 1 - 12% es removible por hemodiálisis.

Precauciones

(1) Embarazo: puede causar restricción de crecimiento intrauterino, hipoglicemia y bradicardia neonatal, mayor riesgo en hipertensión severa. **(2) Lactancia:** se excreta en la leche materna, no dar de lactar o suspender el medicamento. **(3) Pediatría:** su seguridad y eficacia no ha sido establecida. **(4) Geriatría:** son más propensos a tener enfermedad vascular periférica, puede aumentar el riesgo de hipotermia inducida. **(5) Insuficiencia renal leve:** ajustar la dosis 50 mg/d si el aclaramiento de creatinina es de 15 - 35 mL/min; **insuficiencia renal moderada** reducir la dosis; **insuficiencia renal grave** comenzar con dosis bajas. **(6) Insuficiencia hepática** reducir dosis oral de atenolol. **(7) Evitar la suspensión abrupta** especialmente en cardiopatía isquémica, bloqueo AV primer grado. **(8) Enfermedad broncoespástica.** **(9) ICC.** **(10) Diabetes mellitus.** **(11) Hipertiroidis-**

mo/tirotoxicosis. **(12) Feocromocitoma no tratad.** **(13) Broncoespasmo.** **(14) Hipertensión portal:** por riesgo de deterioro en la función hepática. **(15) Anestesia/ cirugía.** **(16) Miastenia gravis.** **(17) Antecedentes de hipersensibilidad.** **(18) Puede reducir respuesta a la adrenalina.** **(19) Antecedentes de EPOC** (iniciar con precaución y vigilar la función pulmonar. **(20) Pacientes que estén recibiendo clonidina:** descontinuar atenolol algunos días previos a la suspensión de clonidina. **(21) Primer grado de bloqueo AV.** **(22) Síntomas de hipoglicemia y tirotoxicosis pueden enmascararse.** **(23) Psoriasis.**

Contraindicaciones

Choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca no controlada, bloqueo AV de segundo y tercer grado, bradicardia severa, asma, angina de Prinzmetal, hipotensión, síndrome de enfermedad sinusal, acidosis metabólica, enfermedad arterial periférica severa, feocromocitoma no tratado.

Reacciones adversas

Frecuentes: bradicardia, insuficiencia cardíaca, trastornos en la conducción, broncoespasmo, hipotensión, vasoconstricción periférica (incluida la exacerbación de la claudicación intermitente y el fenómeno de Raynaud), trastornos digestivos, fatiga, trastornos del sueño, disnea, dolor de cabeza, parestesia, mareo, vértigo, psicosis, púrpura, trombocitopenia, alteraciones visuales, alopecia, exacerbación de psoriasis, disfunción sexual.

Raras: erupciones cutáneas y sequedad de los ojos.

Tratamiento de sobredosis

Disminuir la absorción con lavado gástrico y administración de carbón activado. Tratamiento específico: atropina: administrado para bradicardia severa en presencia de hipotensión, lorazepam o diazepam IV para tratamiento de convulsiones asociadas, dobutamina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol: apoyo inotrópico y tratamiento

de la hipotensión grave, glucagón: en tratamiento de bradicardia e hipotensión.

Interacciones

Medicamentos

Adrenalina, epinefrina: aumenta el riesgo de hipertensión severa y bradicardia y puede reducir la respuesta a adrenalina o epinefrina*

Agentes antidiabéticos orales o Insulina: pueden alterar el control glucémico.

Agentes bloqueadores de canales de calcio, guanabenz: el control de la presión arterial puede verse afectada.

Alérgenos, inmunoterapia, extractos alérgicos para pruebas de la piel: pueden aumentar el potencial de reacción sistémica grave o anafilaxia.

Alfa-bloqueadores: mayor efecto hipotensor

Aminas simpaticomiméticas: pueden dar lugar a la inhibición mutua de efectos terapéuticos.

Amiodarona: incrementa riesgo de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.

Antiarrítmicos: incrementan riesgo de depresión miocárdica.

Clonidina: mayor riesgo de hipertensión por suspensión cuando los β -bloqueadores se administra con clonidina, retirar los β bloqueadores varios días antes de retirar lentamente la clonidina.

Cocaína: puede inhibir los efectos terapéuticos de los agentes bloqueadores β -adrenérgicos.

Diltiazem: aumenta el riesgo de bloqueo AV y bradicardia.

Flecainida: incrementan riesgo de depresión miocárdica y bradicardia.

Halotano: puede aumentar el riesgo de hipotensión y depresión del miocardio.

Moxisilite: (timoxamine) posible hipotensión postural severa.

Nifedipino: posible hipotensión severa e insuficiencia cardíaca.

Prazosina: se incrementa el riesgo de hipotensión con la primera dosis.

Verapamilo: asistolia, hipotensión grave e insuficiencia cardíaca.

Xantinas, aminofilina, teofilina: inhibición mutua de efectos terapéuticos y disminución de aclaración de xantinas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Títulos de anticuerpos antinucleares: pueden incrementarse.

BUN, lipoproteínas séricas, concentraciones séricas de potasio, concentraciones séricas de triglicéridos, concentraciones séricas de ácido úrico: pueden aumentar.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticamente cerrados. Proteger de la luz, calor y humedad.

Información básica para el paciente

El medicamento puede modificar la capacidad de llevar a cabo tareas que exijan pericia (p. ej., conducción de vehículos), puede presentarse aumento de sensibilidad al frío, precaución con el esfuerzo excesivo ya que hay una disminución del dolor de pecho. Puede ser tomado con alimentos o con el estómago vacío.

Advertencia complementaria

Posiblemente sea necesaria la restricción de sodio y/o la reducción de peso. Cuando debe retirarse de la terapia establecida (especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica), se recomienda que la dosis se reduzca gradualmente para reducir al mínimo el riesgo de exacerbación de la angina de pecho o el desarrollo de infarto de miocardio. La reducción de la dosis debe darse en un plazo de aproximadamente 2 sem, durante este tiempo el paciente debe evitar la actividad física vigorosa para reducir al mínimo el peligro de infarto o arritmias. Si los signos de retirada (angina de pecho) se producen, el agente bloqueante β -adrenérgicos debería ser reintegrado temporalmente y luego retirado con cuidado después de que el paciente se ha estabilizado. Se recomienda retirar el medicamento si la terapia produce depresión mental inducida.

DIGOXINA**R: C****Tabletas 250 µg (0,25 mg)****Indicaciones**

Arritmias supraventricular (fibrilación atrial).

Dosis**Adultos:** fibrilación o flúter auricular, mantenimiento, VO, según la función renal y la dosis de carga inicial, rango habitual 125 - 250 µg/d.**Farmacocinética**

Inicio de acción entre 30 min a 2 h. Tiempo hasta el efecto máximo entre 2 - 6 h; duración del efecto, aproximadamente 6 d. Biodisponibilidad de 60 - 80%, la proporción pero no la magnitud de absorción oral está reducida cuando las tabletas son tomadas con las comidas, en algunos pacientes con gota se convierte a productos inactivos por la flora bacteriana colónica. El $t_{1/2}$ es de 32 - 48 h, duración de la acción aproximadamente 6 d, concentración eficaz: mayor a 0,8 ng/mL. Absorción moderada en el TGI, distribución amplia en el organismo, alcanza elevadas concentraciones en el corazón, hígado, músculos y riñones, cruza la BHE y la placenta. Se excreta en leche materna, UPP baja (20 - 25%), metabolismo hepático ligero, la excreción y $t_{1/2}$ de 32 - 48 h están determinadas por la función renal; excreción renal 50 - 70% inalterado.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la placenta, puede necesitar ajustar la dosis. (2) **Lactancia:** cantidades demasiado pequeñas para ser perjudicial. (3) **Geriatría:** reducir la dosis. (4) **Insuficiencia renal moderada:** (se incrementa toxicidad por trastornos de electrolitos) reducir dosis, monitorear concentración plasmática de digoxina. (5) **Infarto de miocardio reciente.** (6) **Enfermedad del nodo sinusal.** (7) **Enfermedad tiroidea.** (8) **Evitar hipocalcemia.** (9) **Enfermedad respiratoria grave.** (10) **Hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, e hipoxia** (riesgo de intoxi-

cación por digital). (11) **Vigilar electrolitos séricos** y función renal.

Contraindicaciones

Bloqueo cardíaco completo intermitente, bloqueo AV de 2do grado, arritmia supraventricular causada por síndrome de Wolff-Parkinson-White, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, cardiomiopatía hipertrófica (menos concomitante con fibrilación atrial e insuficiencia cardíaca, usar con cuidado), miocarditis, pericarditis constrictiva (a menos que se controle fibrilación auricular o mejorar disfunción sistólica, pero usar con precaución)

Reacciones adversas

Frecuentes: náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, trastorno visual, somnolencia, confusión, delirio, alucinaciones, arritmias, bloqueo cardíaco, trastornos de la conducción, mareos, visión borrosa o amarilla, erupción cutánea, eosinofilia.

Poco frecuentes: depresión.

Raras: anorexia, isquemia y necrosis intestinal, psicosis, apatía, confusión, dolor de cabeza, fatiga, ginecomastia por uso prolongado, trombocitopenia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La toxicidad puede ser manejada frecuentemente con la discontinuación de la terapia y corrigiendo la hipocalcemia si fuera adecuado, el tratamiento es sintomático y de soporte, inducir la emesis o realizar lavado gástrico, indicar carbón adsorbente o colestipol, suspender la administración, controlar las arritmias ventriculares con lidocaína o fenitoína, corregir bradicardia con atropina, monitorear la función cardíaca, manifestaciones más serias requieren de manejo urgente de especialistas. La disminución de apetito, náusea y vómitos son efectos tóxicos comunes, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular, extrasístole ventricular y taquicardia ventricular o taquicardia atrial también puede ocurrir con bloqueo, especialmente con presencia de defectos del sistema de conducción subyacente o enfermedad miocárdica.

Interacciones**Medicamentos**

AINE: pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir función renal e incrementar concentraciones de glicósidos cardíacos.

Sucralfato: posible reducción de la absorción de digoxina.

Acetazolamida, anfotericina, diuréticos asa, tiazidas: incrementa toxicidad cardiaca si ocurre hipokalemia.

Tizanidina: posible incremento del riesgo de bradicardia.

B bloqueadores: incrementa riesgo de bloqueo AV y bradicardia.

Suxametonio: arritmias.

Corticosteroides: incrementa riesgo de hipokalemia.

Colestipol, colestiramine: disminución de absorción de digoxina.

Acarbose, fenitoina, rifampicina, salbutamol, sulfasalazina: posible reducción de concentraciones plasmáticas de digoxina.

Alprazolam, amiodarona, atorvastatina, captopril, cloroquina, hidroxcloroquina, diltiazem, dronedarone, espironolactona, gentamicina, itraconazol, lecanidipino, nicardipino, nifedipino, prazocina, propafenona, quinidina, quinina, telitromicina, telmisartan, trimetoprim: posible incremento de concentraciones plasmáticas de digoxina.

Inhibidores de bomba de protones: posible ligero incremento de concentraciones plasmáticas de digoxina.

Ciclosporina, macrólidos: posible incremento de concentraciones plasmáticas de digoxina, riesgo de toxicidad.

Colchicina: posible riesgo incrementado de miopatía.

Antiácidos, neomicina: reducción de absorción de digoxina.

Mefloquina: posible riesgo incrementado de bradicardia.

Verapamil: concentraciones plasmáticas de digoxina incrementada, riesgo de bloqueo AV y bradicardia.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

ECG: puede producir cambios.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener en envases con cierre hermético entre 15 - 30°C.

Advertencia complementaria

Cada dosis debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente, los cálculos de la dosificación deben estar basados en el peso corporal ideal (magro) ya que los glucósidos digitálicos no son captados por el tejido adiposo.

VERAPAMILO
CLORHIDRATO

R: C

Inyectable 2,5 mg/mL / 2 mL

Tableta 80 mg

Indicaciones

Arritmias supraventriculares.

Dosis

Adultos: VO 40 - 120 mg 3 v/d, inyección IV lenta durante 2 min 5 - 10 mg (preferible con vigilancia ECG); en taquiarritmias paroxísticas otros 5 mg después de 5 - 10 min si es necesario.

Niños: Dosis habitual, lactantes menores de 1 año y niños de 1 a 15 años, VO, 4 a 8 mg/kg/d dividida en dosis.

Para taquiarritmias supraventriculares en niños menores de 1 a, dosis usual inicial IV 0,75 - 2 mg (0,1 - 0,2 mg/kg) administrada durante al menos 2 min bajo monitoreo ECG continuo. En niños 1 - 15 años, dosis habitual inicial IV 2 - 5 mg (0,1 - 0,3 mg/kg), no debe exceder de 5 mg. La dosis inicial se puede repetir una vez después de 30 min si la respuesta adecuada no se consigue. En niños 1 - 15 años, la dosis repetida no debe exceder los 10 mg debido a graves efectos cardiovasculares adversos que han sido asociados con la administración intravenosa de verapamilo, la mayoría de los expertos ya no recomiendan el uso de verapamilo IV para el tratamiento de taquicardia supraventricular en niños.

Farmacocinética

Aproximadamente 90% de una dosis oral se absorbe rápidamente desde TGI, alrededor del 20 - 35% de una dosis oral alcanza la circulación sistémica como fármaco inalterado. Se metaboliza en el hígado, biodisponibilidad oral del fármaco puede ser aumentado sustancialmente en los pacientes con disfunción hepática (por ejemplo, en aquellos con cirrosis hepática), concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 - 2 h tras la administración oral, efectos hemodinámicos máximos en aproximadamente 2 h y persisten durante 6 - 8 h después de una sola dosis oral, Vd 4,5 - 7 L/kg, UPP 90%. Atraviesa la placenta y está presente en la sangre de la vena umbilical en el momento del parto, se distribuye en la leche, llegando a concentraciones en la leche materna similares a concentraciones del plasma materno en algunas mujeres. Su $t_{1/2}$ entre 2 - 8 h, después de 1 - 2 d de la administración oral la vida media plasmática puede aumentar a 4,5 - 12 h, el aclaramiento disminuye en pacientes geriátricos, rápida y casi completamente metabolizada en el hígado. El 70% de una dosis oral se excreta como metabolitos en la orina y heces, dentro de los 5 d, 3 - 4% de una dosis se excreta en la orina como fármaco inalterado, no son eliminados por hemodiálisis.

Precauciones

(1) **Embarazo:** puede reducir el fluido sanguíneo uterino y ocasionar hipoxia fetal, evitar en el primer trimestre, salvo que sea absolutamente necesario, puede inhibir la labor. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna, en cantidades demasiado pequeñas para ser perjudicial. (3) **Pediatría:** no se espera problemas específicos que limitan la utilidad de agentes bloqueadores de canales de calcio. (4) **Geriatria:** la vida media de los agentes bloqueadores de canales de calcio puede aumentar en las personas de edad como consecuencia de disminución de la aclaración renal. (5) **Insuficiencia hepática:** reducir dosis oral. (6) **Bloqueo AV** (primer grado). (7) **Fase aguda de infarto de miocardio** (evitar si hay bradicardia, hipotensión, insuficiencia ventricular izquierda).

(8) **Evitar jugo de toronja** puede afectar el metabolismo. (9) **La inyección de verapamilo** no se debe administrar a pacientes recientemente tratados con β -bloqueadores debido al riesgo de hipotensión y asistolia. (10) **Puede ser peligroso dar verapamilo** y un β -bloqueador por VO (sólo debe contemplarse si la función miocárdica está bien conservada).

Contraindicaciones

Choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca, bloqueo AV (segundo y tercer grado), hipersensibilidad a verapamilo u otro antagonista de canal del calcio, síndrome de enfermedad del nódulo sinusal, hipotensión, bradicardia extrema, antecedentes de insuficiencia cardíaca o alteración significativa de la función ventricular izquierda, aún esté controlada con el tratamiento, aleteo o fibrilación auriculares que compliquen síndrome de Wolff-Parkinson-White, porfiria aguda, bloqueo sinoatrial, hipotensión severa, estenosis aórtica severa, insuficiencia hepática severa, hipotensión media a moderada, IMA con congestión pulmonar confirmada con rayos X, deficiencia de transmisión neuromuscular, función renal deficiente, taquicardia ventricular.

Reacciones adversas

Frecuentes: estreñimiento.

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, rubor, cefalea, mareos, fatiga, edema maleolar.

Raras reacciones alérgicas (eritema, prurito, urticaria, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson), mialgias, artralgias, parestesias, eritromelalgia, aumento de la concentración de prolactina.

Muy raras: ginecomastia, hiperplasia gingival tras el tratamiento prolongado, después de la administración IV o en dosis altas: hipotensión, insuficiencia cardíaca, bradicardia, bloqueo cardíaco, asistolia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Hipotensión sintomática: fluidos IV, dopamina o dobutamina intravenosa, cloruro de calcio,

isoproterenol, metaraminol o noradrenalina, síndrome Wolff-Parkinson-White o Lown-Ganong-Levine: cardioversión o procainamida por vía IV, líquidos IV por goteo lento, bradicardia, bloqueo auriculoventricular (AV) raramente de segundo o tercer grado, por vía IV atropina, isoproterenol, noradrenalina, cloruro de calcio o uso de marcapasos cardíacos electrónicos.

Interacciones

Medicamentos

Alfa-bloqueadores: mayor efecto hipotensor.

Amiodarona: incrementa riesgo de bradicardia, bloqueo AV, depresión miocárdica.

Anestésicos generales: efecto hipotensor de verapamilo es reforzado.

Barbitúricos, primidona: disminuyen efecto de verapamilo.

β -bloqueadores: asistolia, hipotensión severa e insuficiencia cardíaca.

Carbamazepina, ciclosporina, quinidina: realzan sus efectos, puede inhibir el metabolismo del citocromo P450, resultando en un aumento de las concentraciones y toxicidad de estos medicamentos.

Ciclosporina, teofilina: verapamilo aumenta concentración plasmática de ciclosporina.

Claritromicina: metabolismo de verapamilo posiblemente es inhibido, incrementándose riesgo de toxicidad.

Colchicina: verapamilo posiblemente incrementa riesgo de toxicidad por colchicina.

Dabigatran etexilato: verapamilo posiblemente incrementa concentración plasmática de dabigatran.

Disopiramida: se incrementa riesgo de depresión miocárdica y asistolia, no debe administrarse dentro de las 48 h o antes de 24 h tras la administración de verapamilo, ya que ambos medicamentos poseen propiedades inotrópico negativo, se ha informado de muertes.

Dronedarone, flecainida: se incrementa riesgo de depresión miocárdica y asistolia.

Eritromicina: metabolismo de verapamilo posiblemente inhibido por la eritromicina (au-

mento del riesgo de toxicidad, tasa ajustada de muerte súbita de causa cardíaca).

Everolimus, sirolimus: concentración plasmática de ambos medicamentos puede incrementarse.

Glucósidos digitálicos, digoxina: aumenta la concentración plasmática de digoxina, también aumenta el riesgo de bloqueo AV y bradicardia.

Ivabradine: aumenta la concentración plasmática de ivabradine-evitar el uso concomitante.

Prazosina: incrementa riesgo de hipotensión a la primera dosis.

Procainamida, quinidina, otros medicamentos que causan prolongación del intervalo QT: riesgo de una mayor prolongación del intervalo QT.

Rifampicina: acelera el metabolismo de verapamilo y sus concentraciones plasmáticas se reducen.

Rifampicina y posiblemente otros inductores de enzimas hepáticas: puede reducir la biodisponibilidad oral de verapamilo por inducción del metabolismo de primer paso.

Ritonavir: concentración plasmática de los bloqueadores de los canales de calcio, posiblemente aumentada.

Simvastatina: aumento del riesgo de miopatía.

Teofilina: aumentar concentración plasmática de teofilina (mayor efecto).

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar las tabletas entre 15 - 30°C. Conservar en depósitos herméticamente cerrados. Proteger de la luz. Conservar los inyectables entre 15 y 30°C, a menos que se especifique lo contrario por el fabricante. Proteger de la luz. Evitar la congelación. La inyección de clorhidrato de verapamilo es física y químicamente compatible con la inyección de Ringer o dextrosa al 5% o al 0,9% de cloruro de sodio.

Información básica para el paciente

Evitar ingesta de bebidas alcohólicas con el medicamento, evitar actividades que requieran alerta mental o coordinación ya que este medicamento puede causar mareos.

Advertencia complementaria

Monitorear reducción del dolor anginoso.

**LIDOCAÍNA SIN
PRESERVANTE, SIN
EPINEFRINA**

R: B

Inyectable 2% / 5 mL

Indicaciones

Arritmia ventricular especialmente después de infarto de miocardio.

Dosis

Adultos: Perfusión IV continua, generalmente dosis de carga, 20 - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a una velocidad de 1 - 4 mg/min , máximo hasta 4,5 mg/kg en 1 h. Inyección IV rápida, en bolo, dosis usual 0,5 - 0,75 mg/kg máximo de 1 - 1,5 mg/kg (50 - 100 mg) administrado a una tasa de aproximadamente 25 - 50 mg/min (0,35 - 0,7 mg/kg por min), si la respuesta deseada no se consigue, se puede administrar una segunda dosis de 25 - 50 mg, 5 min después de terminada la primera inyección o 0,5 - 0,75 mg/kg como una inyección IV rápida, se puede repetir a intervalos de 5 - 10 min según sea necesario, hasta un total de dosis de 3 mg/kg , los fabricantes afirman que no más de 200 - 300 mg debe ser administrado durante un período de 1 h.

Niños: Perfusión IV continua, generalmente dosis de carga 30 - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal/min a una velocidad no mayor de 4 mg/min . Inyección IV rápida, inicial en bolo, 0,5 - 1 mg/kg , puede repetirse según respuesta del paciente, pero dosis total no debe exceder de 3 - 5 mg/kg , dosis de mantenimiento por infusión IV 10 - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ puede ser a través de una bomba de infusión.

Farmacocinética

Es absorbida por el tracto GI, pasa a la circulación portal hepática y el 35% de una dosis oral alcanza la circulación sistémica sin cambios, las concentraciones de plasma de aproximadamente 1 - 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ se necesitan para suprimir arritmias ventriculares, tras la

administración de una dosis IV en bolo de 50 - 100 mg de clorhidrato de lidocaína, la droga tiene un comienzo de acción dentro de 45 - 90 seg y una duración de acción de 10 - 20 min. Se distribuye ampliamente en los tejidos del cuerpo, riñones, pulmones, hígado y corazón, músculo esquelético y tejido adiposo, tiene alta afinidad por la grasa y el tejido adiposo, se difunde de nuevo en la sangre. El Vd es reducido en pacientes con ICC y aumenta en pacientes con enfermedad hepática, UPP es variable y dependiente de la concentración, en concentraciones de 1 - 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ es aproximadamente 60 - 80%. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y placenta, se distribuye en la leche, en una mujer en lactancia, la concentración de lidocaína es aproximadamente 40% de concentración sérica, $t_{1/2}$ inicial 7 - 30 min y $t_{1/2}$ terminal 1,5 - 2 h, rápidamente metabolizada en el hígado.

Precauciones

(1) Embarazo: en el tercer trimestre, con grandes dosis, depresión respiratoria neonatal, hipotonía y bradicardia después de bloqueo epidural o paracervical. **(2) Lactancia:** cantidad demasiado pequeña para ser perjudicial. **(3) Geriatria.** **(4) Insuficiencia renal severa:** si el aclaramiento de creatinina es inferior a 10 mL/min, posible acumulación de lidocaína y metabolito activo. **(5) Enfermedad hepática severa:** aumenta el riesgo de efectos adversos, evitar o reducir la dosis. **(6) ICC** disminuir dosis. **(7) Después de cirugía cardíaca:** disminuir dosis. **(8) Monitoreo mediante ECG.** **(9) Tener un equipo de resucitación disponible.**

Contraindicaciones

Cualquier grado de bloqueo AV, depresión miocárdica severa, porfiria aguda, trastorno sinoatrial, Síndrome Adams-Stokes, bloqueo cardíaco severo, incluyendo bloqueo auriculoventricular, intraventricular o sinoauricular, ICC, reducción del flujo sanguíneo hepático, bloqueo cardíaco incompleto, hipovolemia y choque, bradicardia sinusal, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Reacciones adversas

Frecuentes: mareos, parestesias o somnolencia (sobre todo, con una inyección muy rápida); confusión, depresión respiratoria y convulsiones; hipotensión y bradicardia (puede inducir paro cardíaco).

Raras: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Suspender la administración de lidocaína, monitorización estricta del paciente, mantenimiento de la vía aérea y administración de oxígeno, para depresión circulatoria administrar vasopresor (efedrina o metaraminol) y líquidos IV si es necesario, para crisis convulsiva si no se obtiene respuesta satisfactoria al apoyo respiratorio, con frecuencia es útil administrar diazepam en incrementos de 2,5 mg o un barbitúrico de acción ultracorta (tiopental o tiamital) en incrementos de 50 - 100 mg, tener precaución debido a una posible depresión circulatoria aditiva, si el paciente está bajo efectos de la lidocaína, a veces es útil la administración IV de un relajante muscular de acción corta (suxametonio), cuando se utiliza este tipo de relajante es obligatorio mantener la respiración artificial.

Interacciones**Medicamentos**

Acetazolamida, diuréticos asa, diuréticos tiazida y relacionados: acción de lidocaína antagonizada por hipocalemia.

Antiarrítmicos, β -bloqueadores: aumento de la depresión del miocardio.

Anticonvulsivantes, hidantoína: puede tener efectos depresores cardíacos; también puede promover un aumento del metabolismo hepático de la lidocaína y reducción de su concentración intravenosa.

Antipsicóticos: aumento del riesgo de arritmias ventriculares cuando los antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT se administran con antipsicóticos que prolongan el intervalo QT.

Atazanavir, fosamprenavir: la concentración plasmática de lidocaína posiblemente es aumentada.

Cimetidina: la concentración plasmática de lidocaína se incrementa y aumenta el riesgo de toxicidad.

Dolasetrón, quinupristina con dalfopristina, saquinavir: aumento del riesgo de arritmias ventriculares.

Propranolol: aumento del riesgo de toxicidad de lidocaína.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Prueba de bentiromida: invalida los resultados de la prueba.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 15 - 30 °C. Evitar la congelación. Proteger del calor excesivo.

Información para el paciente

Los efectos adversos están relacionados con la dosis y con la edad, la incidencia aumenta en pacientes mayores de 65 años de edad. No se debe conducir después de la administración del medicamento porque puede producir somnolencia y mareos.

Advertencia complementaria

Monitorear ECG para ayudar a ajustar la dosis y detectar toxicidad, la infusión IV de lidocaína debe suspenderse de inmediato si las determinaciones del ECG muestran un prolongado intervalo PR y complejos QRS, o si se producen arritmias.

**PROPAFENONA
CLORHIDRATO**

R: C

Tabletas 150 mg**Indicaciones**

(1) Arritmia ventricular. (2) Arritmia supraventricular.

Dosis

Adultos: Antiarrítmico ventricular, antiarrítmico supraventricular, VO, inicialmente 150 mg c/8 h, aumentar si es necesario después de 3 - 4 d a 225 mg c/8 h, dosis límites de 900 mg/d.

Niños: Su seguridad y eficacia no se ha establecido.

Farmacocinética

Absorción rápida y casi completa, más de 90% de una dosis oral, biodisponibilidad sistémica 5 - 50%, los alimentos aumentan la biodisponibilidad de los metabolizadores rápidos (más del 90% de los pacientes), aumenta la biodisponibilidad a medida que aumenta la dosis, Vd 1,1 L/kg para el compartimento central, sobre un total 252 L, UPP muy alta (97%), disminuye al 88% en pacientes con disfunción hepática grave. Biotransformación hepática importante efecto de primer paso, más del 90% de los pacientes, metaboliza rápida y extensamente a dos metabolitos activos, que tienen una actividad antiarrítmica comparable a la propafenona, pero que están presentes en concentraciones inferiores al 20% de las concentraciones de propafenona, en menos de 10% de pacientes y en pacientes que reciben quinidina, metabolizan más lentamente. Eliminación, en los metabolizadores rápidos (más del 90% de los pacientes) 2 - 10 h, en los metabolizadores lentos (menos del 10% de los pacientes) 10 - 32 h, tiempo de concentración plasmática máxima 1 - 3,5 h, 3 - 8 h en formas de liberación prolongada, eliminación renal 38% en forma de metabolitos, menos del 1% como fármaco inalterado; fecal 53% como metabolitos.

Precauciones

(1) Embarazo: se recomienda evitar su uso. **(2) Lactancia:** propafenona y su metabolito se distribuyen en la leche materna en concentraciones inferiores a las que se encuentran en el plasma materno, no se recomienda su uso debido a posibilidad de efectos adversos en el lactante. **(3) Pediatría:** la seguridad y eficacia no han sido establecidas, debe utilizarse con precaución en pacientes pediátricos. **(4) Geriatría:** aunque no se han realizado estudios adecuados sobre la relación de la edad a los efectos de la propafenona, no hay problemas específicos documentados, sin embargo, los pacientes ancianos son más propensos a

tener deterioro de la función hepática y renal relacionados con la edad, que puede requerir una reducción de la dosis. **(5) Insuficiencia renal.** **(6) Insuficiencia hepática:** reducir dosis. **(7) Trastornos hematológicos.** **(8) disfunción preexistente de nodo sinusal.** **(9) Enfermedad pulmonar obstructiva debido al B -bloqueo de la actividad (contraindicado si es grave).** **(10) Insuficiencia cardíaca.** **(11) Pacientes con marcapasos:** mayores posibilidades para la conversión de la fibrilación auricular paroxística a aleteo auricular con bloqueo de la conducción. **(12) Puede afectar** el desempeño de tareas especializadas por ejemplo, conducir.

Contraindicaciones

Trastornos auriculoventricular (AV), intraventricular, y conducción sinusal (sin un marcapasos artificial), bloqueo AV o síndrome sinusal, bradicardia sinusal, choque cardiogénico (excepto inducido por arritmia), ICC, ICC no controlada, desequilibrio electrolítico clínicamente manifiesto, hipersensibilidad a propafenona, bradicardia severa, EPO severa, miastenia gravis, bloqueo distal, hipotensión arterial intensa, defectos de la conducción auricular, bloqueo AV mayor o de 2º grado.

Reacciones adversas

Angina de pecho (dolor torácico), aleteo o fibrilación auricular, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva; bloqueo AV de primer o segundo grado, retraso de la conducción intraventricular, arritmias ventriculares, Torsades de Pointes, agranulocitosis, dolor en las articulaciones, temblores, mareos; alteración del gusto, sabor amargo o metálico, visión borrosa, estreñimiento o diarrea, sequedad de boca, dolor de cabeza, náuseas y/o vómitos, erupción en la piel, cansancio o debilidad inusual, anorexia, ictericia, colestasis, hepatitis, bloqueo sinoauricular, auriculoventricular o intraventricular, hipotensión (incluyendo hipotensión postural), síncope, efectos proarrítmico; ansiedad, confusión, ataxia, trastornos de inquietud, sueño, parestesias, fatiga, síntomas de convulsiones extrapiramidales, impotencia,

recuento bajo de espermatozoides, trastornos de la sangre, síndrome similar al lupus.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento es principalmente sintomático y de soporte y puede incluir: desfibrilación e infusión de dopamina e isoproterenol para controlar el ritmo y la presión arterial; diazepam IV para las convulsiones, asistencia respiratoria mecánica y masaje cardíaco externo.

Interacciones

Medicamentos

Amiodarona: el uso concomitante puede afectar la conducción y repolarización, no es recomendado.

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos: riesgo incrementado de arritmias.

Cimetidina: aumenta concentraciones plasmáticas de propafenona.

Fosamprenavir, misolastine, ritonavir: aumenta concentraciones plasmáticas de propafenona y aumenta riesgo de arritmia ventricular.

Coumarinas: aumenta efecto anticoagulante.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT, antiarrítmicos, bepridil, cisaprida, macrólidos oral, fenotiazinas: el uso concomitante no se recomienda.

Rifampicina: acelera metabolismo de propafenona.

Warfarina: el uso simultáneo con propafenona aumenta el tiempo de protrombina 25% aproximadamente.

Digoxina: posible incremento de sus concentraciones plasmáticas por acción de propafenona.

Antiarrítmicos, β bloqueadores: riesgo de depresión miocárdica incrementada.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en recipientes cerrados, resistentes a la luz.

Información básica para el paciente

No beber jugo de toronja o comer toronja, precaución en cualquier tipo de intervención

quirúrgica (incluyendo cirugía dental) o tratamiento de emergencia si es necesario.

Advertencia complementaria

Monitorear en el paciente ECG. Los incrementos de dosis deben hacerse con más frecuencia que cada 5 d, se recomienda iniciar el tratamiento en el hospital debido al mayor riesgo de efectos proarrítmicos asociados con la administración de propafenona, en pacientes con marcapasos, el umbral de estimulación deben ser controlado y programado a intervalos periódicos durante el tratamiento con propafenona.

12.3 Antihipertensivos

Drogas que afectan el sistema renina angiotensina y algunos otros medicamentos antihipertensivos:

bajan la presión arterial elevada, disminuyen la frecuencia de ataque y eventos coronarios, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Las posibles causas de hipertensión (por ejemplo la enfermedad renal, causas endocrinas), deben establecerse así como los factores contribuyentes, factores de riesgo, presencia de cualquier complicación de hipertensión (hipertrofia ventricular izquierda). A menudo no es empleada una sola droga antihipertensiva, normalmente se agregan otras drogas antihipertensivas hasta que se logre el cometido. A menos que sea necesario bajar la presión arterial urgentemente, debe permitirse determinar la respuesta en un intervalo de por lo menos 4 semanas.

La respuesta del tratamiento para la hipertensión puede afectarse por la edad y raza del paciente. Un β -bloqueador o un IECA puede ser la droga de tratamiento inicial más apropiada en caucásicos más jóvenes. Los pacientes Afro-caribeños responden bien a una tiazida o un bloqueador del canal de calcio para el tratamiento inicial.

Dentro de las drogas antihipertensivas tenemos las tiazidas particularmente para la hipertensión en el anciano; los β -bloqueadores indica-

dos en infarto del miocardio, la angina; los IECA indicados en insuficiencia cardíaca, trastorno ventricular izquierdo y nefropatía del diabético; los bloqueadores de canales de calcio, diltiazem y verapamilo, son valiosos en la angina.

Las tiazidas están contraindicadas en la gota; los β -bloqueadores en asma, bloqueo cardíaco; los IECA en pacientes renovasculares y embarazo; los bloqueadores de canales de calcio deficiencia cardíaca y bloqueo cardíaco.

Dar a los pacientes consejos en el cambio de estilo de vida para reducir la tensión arterial o el riesgo cardiovascular; como cesación de fumar, reducción de peso, reducción de ingesta excesiva de alcohol, reducción de sal dietética, reducción de grasas totales y saturadas, incremento del ejercicio, incremento de la ingesta de fruta y verduras.

Los β bloqueadores pueden producir una sensación de fatiga, disminuyen la capacidad de hacer ejercicio, cansancio y letargia que limita mucho su uso. Algunos de ellos pueden disminuir los niveles del colesterol "bueno" o HDL.

Drogas antihipertensivas vasodilatadoras: son potentes, sobre todo cuando se usan en combinación con un β -bloqueador y una tiazida (hidralazina dado VO es un complemento útil al tratamiento), cuando se usa solo causa taquicardia y retención de fluidos. Es importante considerar el peligro por los riesgos de caída rápida de la presión arterial. El nitroprusiato de sodio se da por infusión intravenosa para controlar las crisis severas de hipertensión en las ocasiones cuando el tratamiento parenteral sea necesario.

Drogas antihipertensivas de acción central: metildopa es un antihipertensivo que puede usarse para el manejo de la hipertensión en el embarazo. Se minimizan los efectos adversos si la dosis diaria se mantiene por debajo de 1 g.

Inhibidores de la enzima convertidora angiotensina (IECA): los IECA inhiben la con-

versión de angiotensina a angiotensina II, son los antihipertensivos eficaces y generalmente bien tolerados. Los IECA deben ser considerados para la hipertensión cuando el tiazidas y β -bloqueadores se contraindican, no son tolerados o no controlan la presión arterial; se indican particularmente para la hipertensión en los diabéticos insulino-dependientes con nefropatía, los IECA pueden causar caídas muy rápidas de la presión arterial particularmente en algunos pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento con diuréticos. El inicio del tratamiento con los IECA necesitan ser realizados con cuidado especialmente en los siguientes casos: pacientes receptores de diuréticos pueden presentar hipotensión sobre todo los que toman dosis altas de diuréticos, con una dieta baja de sodio, en diálisis, deshidratados o con insuficiencia cardíaca, con enfermedad vascular periférica o aterosclerosis generalizada, en pacientes renovascular silenciosos se recomienda supervisar la función renal antes y durante el tratamiento, reducir la dosis en insuficiencia renal. El riesgo de agranulocitosis posiblemente se aumenta en la enfermedad vascular de colágeno (se recomienda análisis de sangre), pacientes con estenosis aórtica severa o sintomática (riesgo de hipotensión), usar con cuidado o evitar en pacientes con historia de angioedema hereditaria o idiopática. Se contraindican los IECA en los pacientes con hipersensibilidad a los IECA (incluso el angioedema) y en enfermedad renovascular conocida o sospechosa, no deben usarse los IECA en el embarazo.

AMLODIPINO (COMO R: C BESILATO)

Tableta 10 mg, 5 mg

Indicaciones

Hipertensión.

Dosis

Adultos: Hipertensión inicialmente 5 mg 1 v/d; máximo 10 mg 1 v/d.

Niños: Los niños menores de 6 a la seguridad y eficacia no ha sido establecida, de 6 a y mayores, 2,5 a 5 mg 1 v/d.

Farmacocinética

Respuesta inicial en hipertensión VO 24 - 96 h, duración dosis múltiple 24 - 48 h, concentración terapéutica medicamentosa 5 - 15 ng/mL, tiempo de concentración máxima 6 - 9 h. Biodisponibilidad liberación inmediata 60 - 65%. Distribución, UPP 93 - 98%, también lo hace extensamente en los tejidos, su Vd es 21 L/kg. Metabolismo hepático extenso. No se conoce si se elimina por la leche materna, renal 60%, heces 20%. Tiene un t1/2 de eliminación entre 35 - 50 h; no es dializable.

Precauciones

(1) **Embarazo:** el laboratorio aconseja evitar aunque el riesgo fetal debe sopesarse con el riesgo de que se descontrola la hipertensión de la madre. (2) **Lactancia:** el laboratorio aconseja evitar, no se dispone de información. (3) **Geriatría:** bajas dosis pueden ser efectivas. (4) **Insuficiencia hepática:** (puede necesitar reducción de la dosis. (5) **Insuficiencia renal:** no requiere ajustar dosis. (6) **Angina.** (7) **Estenosis aórtica.** (8) **ICC.** (9) **Hipotensión.** (10) **Reacciones dermatológicas persistentes.** (11) **Porfiria aguda.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a amlodipino u otros antagonistas de canales de calcio, choque cardiogénico, angina inestable, estenosis aórtica significativa.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, náusea, palpitaciones, rubor, cefalea, fatiga, edema, vértigo, trastornos del sueño, mareos.

Raras: trastornos gastrointestinales, sequedad de la boca, trastornos del gusto, hipotensión, síncope, dolor pre cordial, disnea, rinitis, cambios del estado de ánimo, tremor, parestesia, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, alteraciones en el peso, mialgia, trastornos visuales, acufenos, prurito, salpullido (eritema multiforme), alope-

cia, púrpura, decoloración de la piel, astenia, calambres musculares, dolor de espalda, artralgia, sudoración.

Muy raras: gastritis, pancreatitis, hepatitis, ictericia, colestasis, hiperplasia gingival, infarto de miocardio, arritmia, vasculitis, tos, hiperglicemia, trombocitopenia, angioedema, urticaria, taquicardia, neuropatía periférica.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Considerar en la administración prehospitalaria la administración de carbón activado disuelto en agua, disuelto lentamente, cuando el paciente se encuentra despierto, protegido la vía aérea y dentro de una hora de ingerido.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol, aldesleukina, alfa bloqueadores, alprostadil, antagonista de los receptores alfa adrenérgicos, antagonistas de los receptores de angiotensina II, ansiolíticos e hipnóticos, antipsicóticos, β -bloqueadores, baclofeno, bloqueadores adrenérgicos, clonidina, diazóxido, diuréticos, hidralazina, IECA, isofluorano, IMAO, levodopa, metildopa, minoxidil, moxonidina, nitratos, nitroprusiato, sildenafil, timoxamina, tizanidina: incrementa efecto hipotensor.

Barbitúricos, primidona: los efectos de los bloqueadores de canales (dihidropiridinas) de calcio probablemente son reducidos por acción de los barbitúricos.

Prazosina: incrementa riesgo hipotensor de primera dosis.

Teofilina: aumenta su concentración plasmática.

AINE, corticosteroides, estrógenos: antagoniza efecto hipotensor.

Cimetidina: aumenta la concentración plasmática de amlodipino.

Ritonavir: incremento probable de las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de canales de calcio.

Mefloquina: incrementa riesgo de bradicardia.

Digoxina: incrementa su concentración plasmática y riesgo de bradicardia y bloqueo AV.

Simvastatina: aumenta riesgo de miopatía.

Itraconazol: el efecto inotropeo negativo posiblemente se incrementa.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en recipiente cerrado, resistente a la luz.

Información básica para el paciente

Comunicar a su médico si se encuentra embarazada, en período de lactancia, o tiene estenosis aórtica; no debe suspender el tratamiento repentinamente.

Advertencia complementaria

Puede modificar la capacidad de llevar a cabo tareas que exijan pericia (p. ej., conducción de vehículos). Puede administrarse con o sin alimentos.

NIFEDIPINO

R: C

Tableta LIBPRO 30 mg

Indicaciones

Hipertensión.

Dosis

Adultos: Dosis inicial 30 - 60 mg 1 v/d, la dosis se aumenta gradualmente en intervalos de 7 - 14 d hasta que se obtiene el control óptimo de la presión arterial, si los síntomas lo justifican, la tolerancia del paciente y la respuesta al tratamiento se evaluó con frecuencia, la dosis puede incrementarse más rápidamente.

Niños: La dosis no ha sido establecida.

Farmacocinética

La biodisponibilidad de las formulaciones de liberación prolongada puede ser de 10 a 15% menor que el de las formulaciones de liberación inmediata (60 a 75%), pero las concentraciones en plasma son más estables, con pequeñas fluctuaciones en el intervalo de

dosificación, El 1/2 de tabletas de liberación prolongada es 7 h, tiempo de concentración máxima 2,5 - 5 h. Eliminación en forma de metabolitos, renal 80%, sólo trazas sin cambios, biliar/fecal 20%, no parece que se eliminan por hemodiálisis o diálisis peritoneal, sin embargo, la plasmaféresis puede ser beneficioso.

Precauciones

(1) Embarazo: puede inhibir la labor, los fabricantes advierten evitarlo antes de la semana 20, el riesgo del feto debe ser comparado contra el riesgo de hipertensión no controlada materna. **(2) Lactancia:** cantidades demasiado pequeña para ser perjudicial, pero los fabricantes advierten evitarlo. **(3) Pediatría:** estudios adecuados sobre la relación de la edad no se han realizado en la población pediátrica, no se espera problemas específicos que limiten su utilidad en los niños. **(4) Geriátrica:** pacientes ancianos son más propensos a tener deterioro de la función renal, relacionados con la edad y puede requerir precaución en pacientes que reciben agentes bloqueadores de los canales de calcio. **(5) Insuficiencia hepática severa:** reducir dosis. **(6) Insuficiencia renal crónica.** **(7) Angina.** **(8) Hipermotilidad gastrointestinal.** **(9) Obstrucción gastrointestinal.** **(10) Hipotensión severa.** **(11) Edema periférico.** **(12) Reacciones dermatológicas persistentes.** **(13) Insuficiencia cardíaca o significativa insuficiencia de función ventricular izquierda.** **(14) Evitar jugo de pomelo:** puede afectar metabolismo. **(15) Diabetes mellitus.** **(16) Pobre reserva cardíaca.** **(17) Retirarlo en caso de dolor isquémico:** produce o empeora el dolor existente poco después de iniciar el tratamiento.

Contraindicaciones

Choque cardiogénico, estenosis aórtica avanzada, hipersensibilidad a nifedipino, angina de pecho inestable, infarto de miocardio dentro del mes, ataque de angina aguda o inestable, porfiria aguda.

Reacciones adversas

Frecuentes: perturbaciones gastrointestinales, hipotensión, edema, vasodilatación, palpitaciones, dolor de cabeza, mareos, letargo, astenia.

Poco frecuentes: taquicardia, síncope, escalofríos, congestión nasal, disnea, ansiedad, alteraciones del sueño, vértigo, migraña, parestesia, temblor, poliuria, disuria, nicturia, disfunción eréctil, epistaxis, mialgias, alteraciones visuales, sudoración, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema, ictericia, prurito, urticaria y erupción),

Raras: anorexia, hiperplasia gingival, alteraciones del estado de ánimo, hiperglucemia, infertilidad masculina, púrpura y reacciones de fotosensibilidad; disfagia, obstrucción intestinal, úlcera intestinal, formación de bezoar, ginecomastia, agranulocitosis y anafilaxia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Hipotensión: sintomático, líquidos intravenosos, dopamina o dobutamina IV, cloruro de calcio, isoproterenol, metaraminol, o noradrenalina. Taquicardia, frecuencia ventricular rápida en pacientes con conducción anterógrada en fibrilación auricular y vía accesoria con síndrome de Wolff-Parkinson-White o de Lown-Ganong-Levine: cardioversión con corriente directa o procainamida IV, líquidos IV, administrada por goteo lento. Bradicardia, raramente bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado, con un reducido número de pacientes que progresa a asistolia: atropina IV, isoproterenol, noradrenalina, cloruro de calcio o uso de marcapasos cardíacos electrónicos.

Interacciones**Medicamentos**

Alfa bloqueadores: se realza efecto hipotensor de los bloqueadores de canales de calcio.

Barbitúricos, primidona: se reduce los efectos de los bloqueadores de canales de calcio (dihidropiridinas) por acción de los barbitúricos.

β bloqueadores: posible severa hipotensión e insuficiencia cardíaca.

Digoxina, dronedarone: posible incremento de concentración plasmática por acción de nifedipino.

Disopiramida: se recomienda precaución.

Fenitoina: probable reducción de efecto de nifedipino.

Magnesio parenteral: hipotensión profunda en preeclampsia.

Prazocina: incrementa riesgo hipotensor de primera dosis.

Procainamida, quinidina: riesgo de prolongar intervalo QT.

Rifampicina: acelera metabolismo de nifedipino y se reduce significativamente concentraciones plasmáticas.

Ritonavir: incremento probable de las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de canales de calcio.

Tacrolimus: se incrementa su concentración plasmática por efecto de nifedipino.

Teofilina: aumenta su concentración plasmática.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en recipiente bien cerrado.

Información básica para el paciente

Los comprimidos se deben tragar enteros, sin romper, triturar o masticar, deben tomarse con el estómago vacío.

Advertencia complementaria

Monitorear en pacientes: determinación de presión sanguínea, lectura de ECA, determinación de frecuencia cardíaca.

ATENOLOL

R: D

Tableta 100 mg, 50 mg

Indicaciones

Hipertensión.

Dosis

Adultos: VO 25 - 50 mg 1 v/d se puede aumentar hasta 50 - 100 mg 1 v/d.

Niños: VO dosis inicial habitual 0,5 - 1 mg/kg/d administrados en una dosis única o en

2 dosis divididas, puede incrementarse según sea necesario hasta una dosis máxima de 2 mg/kg (hasta 100 mg/d) administrado en una dosis única o en 2 dosis divididas.

Farmacocinética

Se absorbe el 50% por VO, concentraciones plasmáticas máximas 1 - 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ se alcanzan en 2 - 4 h luego de la administración oral de una sola dosis de 200 mg de atenolol. UPP entre 6 - 16%. Atraviesa fácilmente la placenta y se ha detectado en la sangre del cordón umbilical. Se metaboliza en el hígado en pequeña cantidad. Su $t_{1/2}$ es 7 h, el tiempo de efecto máximo en dosis única es de 2 - 4 h, y persiste durante 24 horas. Se excreta por los riñones el 45 - 50% sin cambio, el 1 - 12% es removible por hemodiálisis.

Precauciones

(1) **Embarazo**: puede causar restricción de crecimiento intrauterino, hipoglicemia y bradicardia neonatal, mayor riesgo en hipertensión severa. (2) **Lactancia**: se excreta en la leche materna, no dar de lactar o suspender el medicamento. (3) **Pediatría**: su seguridad y eficacia no ha sido establecida. (4) **Geriatría**: son más propensos a tener enfermedad vascular periférica, puede aumentar el riesgo de hipotermia inducida. (5) **Insuficiencia renal leve**: ajustar la dosis 50 mg/d si el aclaramiento de creatinina es de 15 - 35 mL/min, **insuficiencia renal moderada**: reducir la dosis, **insuficiencia renal grave**: comenzar con dosis bajas. (6) **Insuficiencia hepática** reducir dosis oral de atenolol. (7) **Evitar la suspensión abrupta**: especialmente en cardiopatía isquémica, bloqueo AV primer grado. (8) **Enfermedad broncoespástica**. (9) **ICC**. (10) **Diabetes mellitus**. (11) **Hipertiroidismo, tirotoxicosis**. (12) **Feocromocitoma no tratada**. (13) **Broncoespasmo**. (14) **Hipertensión portal**: por riesgo de deterioro en la función hepática. (15) **Anestesia/cirugía**. (16) **Miastenia gravis**. (17) **Antecedentes de hipersensibilidad**. (18) **Puede reducir respuesta a la adrenalina**. (19) **Antecedentes de EPOC**: iniciar con precaución y

vigilar la función pulmonar. (20) **Pacientes que estén recibiendo clonidina**: descontinuar atenolol algunos días previos a la suspensión de clonidina. (21) **Primer grado de bloqueo AV**. (22) **síntomas de hipoglicemia y tirotoxicosis pueden enmascararse**. (23) **Psoriasis**.

Contraindicaciones

Choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca no controlada, bloqueo AV de segundo y tercer grado, bradicardia severa, asma, angina de Prinzmetal, hipotensión, síndrome de enfermedad sinusal, acidosis metabólica, enfermedad arterial periférica severa, feocromocitoma no tratado.

Reacciones adversas

Frecuentes: bradicardia, insuficiencia cardíaca, trastornos en la conducción, broncoespasmo, hipotensión, vasoconstricción periférica (incluida la exacerbación de la claudicación intermitente y el fenómeno de Raynaud), trastornos digestivos, fatiga, trastornos del sueño, disnea, dolor de cabeza, parestesia, mareo, vértigo, psicosis, púrpura, trombocitopenia, alteraciones visuales, alopecia, exacerbación de psoriasis, disfunción sexual.

Raras: erupciones cutáneas y sequedad de los ojos.

Tratamiento de sobredosis

Disminuir la absorción con lavado gástrico y administración de carbón activado. Tratamiento específico: atropina administrado para bradicardia severa en presencia de hipotensión, lorazepam o diazepam IV para tratamiento de convulsiones asociadas, dobutamina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol: apoyo inotrópico y tratamiento de la hipotensión grave, glucagón en tratamiento de bradicardia e hipotensión.

Interacciones

Medicamentos

Adrenalina, epinefrina: aumenta el riesgo de hipertensión severa y bradicardia y puede reducir la respuesta a adrenalina o epinefrina.

Agentes antidiabéticos orales o insulina: pueden alterar el control glucémico.

Agentes bloqueadores de canales de calcio, guanabenz: el control de la presión arterial puede verse afectada.

Alérgenos, inmunoterapia, extractos alérgicos para pruebas de la piel: pueden aumentar el potencial de reacción sistémica grave o anafilaxia.

Alfa-bloqueadores: mayor efecto hipotensor.

Aminas simpaticomiméticas: pueden dar lugar a la inhibición mutua de efectos terapéuticos.

Amiodarona: incrementa riesgo de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.

Antiarrítmicos: incrementan riesgo de depresión miocárdica.

Clonidina: mayor riesgo de hipertensión por suspensión cuando los β -bloqueadores se administra con clonidina, retirar los β bloqueadores varios días antes de retirar lentamente la clonidina.

Cocaína: puede inhibir los efectos terapéuticos de los agentes bloqueadores β -adrenérgicos.

Diltiazem: aumenta el riesgo de bloqueo AV y bradicardia.

Flecainida: incrementan riesgo de depresión miocárdica y bradicardia.

Halotano: puede aumentar el riesgo de hipotensión y depresión del miocardio.

Moxisilite (timoxamine): posible hipotensión postural severa.

Nifedipino: posible hipotensión severa e insuficiencia cardíaca.

Prazosina: se incrementa el riesgo de hipotensión con la primera dosis.

Verapamilo: asistolia, hipotensión grave e insuficiencia cardíaca.

Xantinas, aminofilina, teofilina: inhibición mutua de efectos terapéuticos y disminución de aclaración de xantinas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Títulos de anticuerpos antinucleares: pueden aumentarse.

BUN, lipoproteínas séricas, concentraciones séricas de potasio, concentraciones

séricas de triglicéridos, concentraciones séricas de ácido úrico: pueden aumentar.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticamente cerrados. Proteger de la luz, calor y humedad.

Información básica para el paciente

El medicamento puede modificar la capacidad de llevar a cabo tareas que exijan pericia (p. ej., conducción de vehículos), puede presentarse aumento de sensibilidad al frío, precaución con el esfuerzo excesivo ya que hay una disminución del dolor de pecho. Puede ser tomado con alimentos o con el estómago vacío

Advertencia complementaria

Posiblemente sea necesaria la restricción de sodio y/o la reducción de peso. Cuando debe retirarse de la terapia establecida (especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica), se recomienda que la dosis se reduzca gradualmente para reducir al mínimo el riesgo de exacerbación de la angina de pecho o el desarrollo de infarto de miocardio. La reducción de la dosis debe darse en un plazo de aproximadamente 2 semanas, durante este tiempo el paciente debe evitar la actividad física vigorosa para reducir al mínimo el peligro de infarto o arritmias. Si los signos de retirada (angina de pecho) se producen, el agente bloqueante β -adrenérgicos debería ser reintegrado temporalmente y luego retirado con cuidado después de que el paciente se ha estabilizado. Se recomienda retirar el medicamento si la terapia produce depresión mental inducida.

CAPTOPRIL

R: C

Tabletas 25 mg

Indicaciones

Hipertensión esencial media a moderada, solo o con diuréticos tiazidas.

Dosis

Adultos: Hipertensión, VO, usado solo, inicialmente 12,5 mg 2 v/d, en ancianos inicialmente 6,25 mg 2 v/d, (la primera dosis al acostarse), mantenimiento 25 mg 2 v/d, máximo 50 mg 2 v/d, (raramente 3 v/d en hipertensión severa).

Niños: Neonatos: VO: Oral, 10 μg (0,01 mg)/kg de peso corporal 2 o 3 v/d, la dosis se ajustará según sea necesario y tolerado. Niños inicial: VO, 300 μg (0,3 mg)/kg de peso 3 v/d, la dosis se aumenta si es necesario en incrementos de 300 μg (0,3 mg)/kg de peso corporal, a intervalos de 8 a 24 h a la dosis mínima eficaz. Nota: Se recomienda una dosis inicial de 150 μg (0,15 mg)/kg de peso 3 v/d, debe utilizarse en pacientes que están depletados en sodio y agua como resultado del tratamiento con diuréticos, que continúan recibiendo tratamiento con diuréticos y en pacientes con deterioro de la función renal.

Farmacocinética

Respuesta inicial VO en 15 - 30 min, respuesta máxima 60 - 90 min, duración dosis única 6 h, dosis múltiple 8 - 12 h, tiempo de concentración máxima 0,5 - 1,5 h. Biodisponibilidad de 70 - 75%. La UPP entre 25 - 30%, el Vd es 0,7 L/kg. Metabolismo hepático 50%. Se excreta vía renal 95%, en poca cantidad por la leche materna, depuración renal 0,4 L/kg/h. El t_{1/2} de eliminación es 1,9 h, es dializable.

Precauciones

(1) **Embarazo:** primer, segundo y tercer trimestre puede afectar al feto, controlar la presión sanguínea neonatal y función renal, posibles defectos cerebrales y oligohidramnios, evitar. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna, los fabricantes recomiendan evitar su uso. (3) **Pediatría:** en los recién nacidos la respuesta de la presión arterial aumenta inicialmente. (4) **Geriatría:** los ajustes en la dosificación se deben tomar en base a la respuesta clínica. (5) **Insuficiencia hepática:** inicio repentino de ictericia colestásica a hepatitis fulminante. (6) **Insuficiencia renal, leve o moderada:** aumento de la frecuencia de hiperpotasemia y efectos secundarios,

monitorear la función renal antes y durante el tratamiento, la dosis inicial 12,5 mg 2 v/d. (7) **Pacientes que se encuentran recibiendo diuréticos:** la primera dosis puede causar hipotensión especialmente en pacientes con tratamiento diurético o con dieta baja en sodio, en diálisis, deshidratados o con insuficiencia cardíaca. (8) **Enfermedad vascular periférica o aterosclerosis generalizada:** debido a riesgo de enfermedad renovascular silenciosa. (9) **Enfermedad vascular del colágeno:** es posible se incremente el riesgo de agranulocitosis (se recomienda un hemograma). (10) **Estenosis aórtica severa o sintomática:** riesgo de hipotensión. (11) **Pacientes con antecedentes de angioedema hereditario o idiopático:** evitar o administrar con cautela. (12) **Hiperpotasemia mayor a 5,5 mEq/mL.** (13) **Neutropenia.** (14) **Proteinuria.** (15) **Cirugía/anestesia.** (16) **Estenosis aórtica o arterial renal.** (17) **Miocardopatía hipertrófica.** (18) **Ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas durante el tratamiento, el inhibidor de la ECA debe interrumpirse por riesgo de necrosis hepática.** (19) **Reacciones anafilactoides:** para prevenir las reacciones anafilácticas, inhibidores de la ECA se deben evitar durante la diálisis con membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo y durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano. (20) **Inhibidores de la ECA:** se deben evitar antes de desensibilización con veneno de avispa o abeja. (21) **Concomitante uso de diuréticos:** inhibidores de la ECA puede causar caída rápida de la presión arterial en pacientes con depleción de volumen, el tratamiento debe iniciarse con dosis muy bajas. Si la dosis de diurético furosemida es mayor que 80 mg o equivalente, el inhibidor de la ECA debe iniciarse bajo estrecha supervisión y en algunos pacientes, la dosis de diurético puede ser necesario reducir o suspender el diurético al menos 24 horas de antelación (no puede ser posible en insuficiencia cardíaca, riesgo de edema pulmonar). Si la terapia con altas dosis de diuréticos no se puede detener, se

recomienda estrecha observación después de la administración de la primera dosis del inhibidor de la ECA, por lo menos 2 horas o hasta que la presión arterial se ha estabilizado.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, angioedema, enfermedad renovascular conocida o sospechada, estenosis aórtica, embarazo (segundo y tercer trimestre), pacientes con hipersensibilidad a los inhibidores de la ECA (incluyendo angioedema).

Reacciones adversas

Frecuentes: tos seca, persistente, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: hipotensión profunda e insuficiencia renal, erupción cutánea, con o sin prurito/urticaria, fiebre o dolor en las articulaciones, diarrea, disgeusia, fatiga, náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento y dolor abdominal.

Raras: angioedema de las extremidades, cara, labios, mucosas, lengua, glotis y/o la laringe, (aparición puede retrasarse, mayor incidencia en pacientes afro-caribeños), dolor de pecho, hiperkalemia, angioedema intestinal; neutropenia o agranulocitosis, pancreatitis, sinusitis, rinitis, alteración de las pruebas de función hepática, ictericia colestásica, hepatitis, necrosis hepática fulminante e insuficiencia hepática, suspender si hay marcada elevación de enzimas hepáticas o ictericia, hiperpotasemia, hipoglucemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, mareos, fatiga, malestar, alteraciones del gusto, parestesia, broncoespasmo, fiebre, mialgia serositis, vasculitis, artralgia, anticuerpos antinucleares positivos, aumento de velocidad de sedimentación globular, eosinofilia, leucocitosis, y fotosensibilidad, taquicardia, enfermedad del suero, pérdida de peso, estomatitis, erupción maculopapular, fotosensibilidad, enrojecimiento y acidosis.

Tratamiento de la sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte, expansión de volumen para la corrección de la hipotensión, es eliminable mediante hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol, procainamida: riesgo incrementado de toxicidad especialmente en insuficiencia renal.

Antiácidos: disminuyen la absorción de captopril.

Azatioprina: riesgo incrementado de leucopenia.

Clonidina: posible retardo de efecto antihipertensivo.

Digoxina: posible incremento de concentración plasmática.

Probenecid: reducción de excreción de captopril.

Alcohol, aldesleukina, anestésicos generales, alprostadil, antagonistas de receptores alfa adrenérgicos, antagonistas de receptores de angiotensina II, antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos, baclofeno, β bloqueadores, antagonistas de canales de calcio, diazóxido, diuréticos, hidralazina, IMAO, metildopa, minoxidil, moxonidina, nitratos, nitroprusiados, timoxamina, tizanidina: realzan efecto hipotensor.

Sodio aurotiomalato: hipotensión.

Acido acetil salicílico: dosis mayores a 300 mg/d.

AINE: antagonizan efecto hipotensor e incrementan el riesgo de insuficiencia renal.

Antiácidos: reducen la absorción.

Corticosteroides, estrógenos: antagonizan efecto hipotensor.

Ciclosporina, heparina, ketorolaco: incrementan riesgo de hiperpotasemia.

Diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de aldosterona, drospironona, sales de potasio: riesgo extremado de severa hiperpotasemia.

Epoietina: antagoniza efecto hipotensor e incrementa riesgo de hiperpotasemia.

Insulina, metformina, sulfonilúrea: incremento de efecto hipoglicemiante.

Litio: disminuye su excreción.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en frascos herméticamente cerrados. Proteger de la humedad.

Información básica para el paciente

Tomar la medicación con el estómago vacío o una hora antes de las comidas, la absorción se reduce en presencia de alimentos.

Advertencia complementaria

Los comprimidos pueden tener un ligero olor sulfurado.

ENALAPRIL MALEATO R: C

Tableta 10 mg, 20 mg

Indicaciones

Hipertensión.

Dosis

Adultos: Usado solo, inicialmente, 5 mg/d, si es usado en adición a diuréticos o en insuficiencia renal puede requerir bajar la dosis inicial, dosis usual de mantenimiento 20 mg/d hasta un máximo de 40 mg/d.

Niños: No se ha establecido la eficacia y seguridad.

Farmacocinética

La respuesta inicial en hipertensión, VO, 1 - 4 h, la respuesta máxima en hipertensión, oral 8 - 18 h, la duración del efecto en dosis única, en hipertensión, oral 12 - 24 h, en dosis múltiple, hipertensión, oral 12 - 24 h, el tiempo de concentración máxima, oral 1 h. Biodisponibilidad biodisponibilidad, 60%, UPP moderada 50%, también en el líquido cerebro espinal. Se metaboliza en el hígado 70%, el metabolito activo es enalaprilat, excreción en la leche materna en cantidades mínimas, renal 61%, depuración renal es 158 mL/min por las heces 33%, t_{1/2} de eliminación 1 - 3 h, y el metabolito enalaprilat 35 h, es dializable.

Precauciones

(1) Embarazo: primer, segundo y tercer trimestre puede afectar al feto, controlar la presión sanguínea neonatal y función renal, posibles defectos cerebrales y oligohidramnios, evitar. **(2) Lactancia:** se excreta en la

leche materna, se debe evitar en las primeras semanas después del parto, sobre todo en los recién nacidos prematuros, debido al riesgo de hipotensión neonatal profunda, se puede utilizar en las madres la lactancia materna en lactantes de más edad, cantidades demasiado pequeña para ser perjudicial. **(3) Insuficiencia renal media a moderada:** reducir la dosis, monitorear la función renal antes y durante el tratamiento dosis inicial 2,5 mg/d si el aclaramiento de creatinina es menor a 30 mL/min. **(4) Insuficiencia hepática:** requiere monitoreo. **(5) Pacientes que se encuentran recibiendo diuréticos:** la primera dosis puede causarles hipotensión especialmente aquellos con tratamiento diurético o con dieta baja en sodio. **(6) En diálisis, deshidratados o con insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, o aterosclerosis generalizada:** debido a riesgo de enfermedad renovascular silenciosa. **(7) Enfermedad vascular del colágeno:** es posible que se incremente el riesgo de agranulocitosis en (se recomienda el recuento hemograma). **(8) Pacientes con estenosis aórtica grave o sintomática:** riesgo de hipotensión. **(9) Antecedentes de angioedema idiopático hereditario:** administrar con cautela (o evitar). **(10) Estenosis aórtica. (11) Miocardiopatía hipertrófica. (12) Ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas durante el tratamiento, el inhibidor de la IECA debe interrumpirse por riesgo de necrosis hepática. (13) Reacciones anafilactoides:** para prevenir las reacciones anafilácticas, inhibidores de la IECA se deben evitar durante la diálisis con membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo y durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano. **(14) Inhibidores de la IECA:** se deben evitar antes de desensibilización con veneno de avispa o abeja. **(15) Concomitante uso de diuréticos:** inhibidores de la IECA puede causar caída rápida de la presión arterial en pacientes con depleción de volumen, el tratamiento debe iniciarse con dosis muy bajas. Si la dosis de diurético furosemida es

mayor que 80 mg o equivalente, el inhibidor de la IECA debe iniciarse bajo estrecha supervisión y en algunos pacientes, la dosis de diurético puede ser necesario reducir o suspender el diurético al menos 24 h de antelación (no puede ser posible en insuficiencia cardíaca, riesgo de edema pulmonar). Si la terapia con altas dosis de diuréticos no se puede detener, se recomienda estrecha observación después de la administración de la primera dosis del inhibidor de la IECA, por lo menos 2 h o hasta que la presión arterial se ha estabilizado.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad a IECA (incluyendo angioedema), neuropatía vascular conocida o sospechada, embarazo.

Reacciones adversas

Frecuentes: disnea, depresión, astenia, visión borrosa, boca seca.

Poca frecuentes: úlcera péptica, anorexia, íleo, arritmias, palpitaciones, rubor, confusión, nerviosismo, somnolencia, insomnio, vértigo, impotencia, calambres musculares, tinnitus, alopecia, sudoración, hiponatremia, hipotensión profunda e insuficiencia renal, erupción cutánea, con o sin prurito/urticaria, fiebre o dolor en las articulaciones, diarrea, disgeusia, fatiga, náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento y dolor abdominal.

Raras: estomatitis, glositis, síndrome de Raynaud, infiltrados pulmonares, alveolitis alérgica, alteraciones del sueño, ginecomastia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, pénfigo, angioedema de las extremidades, cara, labios, mucosas, lengua, glotis y/o la laringe, (aparición puede retrasarse, mayor incidencia en pacientes afro-caribeños), dolor de pecho, hiperkalemia, angioedema intestinal; neutropenia o agranulocitosis, pancreatitis, sinusitis, rinitis, alteración de las pruebas de función hepática, ictericia colestásica, hepatitis, necrosis hepática fulminante e insuficiencia hepática, suspender si hay marcada elevación de enzimas hepáticas o ictericia, hipopotasemia, hipoglucemia, trombocitopenia,

leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, mareos, fatiga, malestar, alteraciones del gusto, parestesia, broncoespasmo, fiebre, mialgia serositis, vasculitis, artralgia, anticuerpos antinucleares positivos, aumento de velocidad de sedimentación globular, eosinofilia, leucocitosis, y fotosensibilidad, taquicardia, enfermedad del suero, pérdida de peso, estomatitis, erupción maculopapular, fotosensibilidad, enrojecimiento y acidosis.

Muy raras: angioedema gastrointestinal.

Tratamiento de la sobredosis

Tratamiento sintomático y de soporte, inducir emesis, en hipotensión expandir el volumen, es hemodializable.

Interacciones

Medicamentos

Antiácidos: disminuyen la absorción de enalapril.

Clonidina: posible retardo de efecto antihipertensivo.

Alcohol, aldesleukina, alfa bloqueadores, alprostadil, antagonistas de receptores de angiotensina II, antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos, baclofeno, β bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, diazóxido, diuréticos, hidralazina, levodopa, IMAO, metildopa, minoxidil, moxonidina, nitratos, nitroprusiatos, tizanidina: realizan efecto hipotensor.

Sodio aurotiomaleato: hipotensión.

Acido acetil salicílico: dosis mayores a 300 mg/d.

AINE: antagonizan efecto hipotensor e incrementan el riesgo de insuficiencia renal.

Antiácidos: reducen la absorción.

Corticosteroides: antagonizan efecto hipotensor.

Ciclosporina, heparina, ketorolaco: incrementan riesgo de hipercalemia.

Diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de aldosterona, drospironona, sales de potasio: riesgo extremado de severa hipercalemia.

Epoietina: antagoniza efecto hipotensor e incrementa riesgo de hipercalemia.

Insulina, metformina, sulfonil, sulfonilúrea: incremento de efecto hipoglucemiante.

Litio: disminuye su excreción.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en depósitos herméticamente cerrados. Proteger de la humedad y de la luz.

Información básica para el paciente

Es importante la dieta, es importante tomar la medicación incluso aunque se sienta bien, el medicamento no cura pero controla la hipertensión, la hipertensión no tratada puede tener consecuencias graves.

Advertencia complementaria

Es posible que sea necesario la restricción de sodio y/o reducción de peso.

HIDROCLOROTIAZIDA

R: B

Tableta 25 mg

Indicaciones

Hipertensión.

Dosis

Adultos: 25 mg/d incrementarlo a 50 mg/d si es necesario.

Niños: hasta 2 mg/kg/d.

Farmacocinética

Respuesta inicial V0, diuresis 2 h, hipertensión 3 - 4 h, respuesta máxima diuresis 3 - 6 h, duración dosis única diuresis 6 - 12 h, dosis múltiple hipertensión más de 1 semana, tiempo de concentración máxima 1,5 - 2,5 h. Biodisponibilidad de 60 - 80%, UPP 40%. Se distribuye en los eritrocitos y en los fluidos extracelulares, también atraviesa la placenta. Su Vd es de 3 - 4 L/kg. No es apreciablemente metabolizado. Excreción renal 50 - 70%, depuración renal 335 mL/min, se elimina en la leche materna. El t_{1/2} de eliminación es de 10 - 12 h, no es dializable.

Precauciones

(1) Embarazo: no se utilizan para tratar la hipertensión durante el embarazo, en el tercer

trimestre pueden causar trombocitopenia neonatal, las tiazidas atraviesan la placenta. **(2)**

Lactancia: cantidad demasiado pequeña para causar efectos adversos, las dosis altas pueden suprimir la lactancia, se excreta en leche materna en bajas concentraciones. **(3)**

Pediatría: no se ha establecido su seguridad y eficacia en niños. **(4)**

Geriatría. (5) Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal media a moderada, prescribir con cautela en pacientes con enfermedad renal avanzada, evitar si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min, monitorear electrolitos.

(6) Insuficiencia hepática: evitar si fuera severa, en pacientes susceptibles pueden producir precoma o coma hepático por hipocalcemia, aumento de riesgo de hipomagnesemia en la cirrosis alcohólica. **(7)**

Porfiria. (8) Hipokalemia. (9) Diabetes. (10) Gota. (11) Monitorear electrolitos en dosis altas. (12) LES.

Contraindicaciones

Hipocalcemia, hiponatremia, e hipercalcemia refractarias, insuficiencia hepática y renal severa, hiperuricemia sintomática, enfermedad de Addison, anuria, e hipersensibilidad al medicamento y derivados de la sulfonamida.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: hipotensión postural y efectos gastrointestinales leves; impotencia (revierte al suspender el tratamiento); hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipercalcemia, alcalosis hipoclorémica, hiperuricemia, gota, hiperglucemia y alteraciones en las concentraciones lipídicas del plasma.

Raras: erupción, fotosensibilidad; trastornos sanguíneos (incluidas neutropenia y trombocitopenia; si se administra al final del embarazo, trombocitopenia neonatal; pancreatitis, colestasis intrahepática y reacciones de hipersensibilidad (neumonitis, edema pulmonar, reacciones cutáneas graves).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Vaciado gástrico inmediato, seguido de tratamiento sintomático, mantenimiento y control

de las concentraciones séricas de electrolitos y de la función renal.

Interacciones

Medicamentos

Alfa bloqueadores: realza efecto hipotensor.

Alopurinol: el riesgo de hipersensibilidad aumenta si se administran sobre todo en la insuficiencia renal.

Amiodarona, disopiramida, flecainida, lidocaína (lignocaína, xilocaína), mexiletina, glucósidos cardiotónicos, quinidina: la hipocalcemia aumenta la toxicidad cardíaca.

Antagonistas de receptores de angiotensina II: realzan efecto hipotensor.

Arsénico trióxido, atomoxetine, pimozida, sotalol: aumento del riesgo de hipocalcemia y arritmia ventricular.

IECA: realzan efecto hipotensor.

Reboxetina: posible aumento del riesgo de hipocalcemia.

Antidiabéticos: se antagoniza el efecto hipoglucemiante.

Clorpropamida: riesgo de hiponatremia aumenta.

Amfotericina, corticosteroides, acetazolamida, diuréticos del asa, simpaticomiméticos β_2 , teofilina: riesgo de hipocalcemia aumenta.

Fluconazol: aumenta su concentración plasmática.

Prazosina: se incrementa el riesgo de hipotensión con la primera dosis.

Ciclosporina: el riesgo de nefrotoxicidad y posiblemente de hipermagnesemia aumenta

Colestipol y Colestiramina: (dar con un intervalo mínimo de 2 h) reducida la absorción de las tiazidas.

Litio: se reduce la excreción de litio (aumento de la concentración plasmática y riesgo de toxicidad).

Sales de calcio, toremifeno, vitamina D: incrementan riesgo de hipercalcemia con tiazidas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pruebas de bentiromida: invalida sus resultados.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticamente cerrados.

Información básica para el paciente

Es importante la dieta, puede ser necesario suplementarla con potasio bajo indicación médica.

Advertencia complementaria

Los alimentos disminuyen las concentraciones plasmáticas, es posible que se produzca fotosensibilidad evitar la exposición al sol en demasía o el uso excesivo de lámpara solares y también sea necesario la restricción de sodio y/o reducción de peso.

METILDOPA

R: B

Tableta 250 mg

Indicaciones

Hipertensión.

Dosis

Adultos: VO inicialmente 250 mg 2 - 3 v/d incrementar gradualmente en intervalos de 2 o más d, dosis de mantenimiento 0,5 - 2 g/d, máximo 3 g/d, en geriatría, inicialmente 125 mg 2 v/d incrementar gradualmente máximo 2 g/d.

Niños: VO, inicial 10 mg/kg/d, ajustar hasta un máximo de 65 mg/kg/d o 3 g/d.

Farmacocinética

Respuesta inicial en hipertensión VO 3 - 6 h, tiempo de respuesta máxima 6 - 12 h, duración dosis única 24 - 48 h. Biodisponibilidad entre 25 - 50%. UPP insignificante. El $t_{1/2}$ de distribución es 12 minutos, el Vd es 0,6 L/kg. Metabolismo hepático en 50%. Se excreta en leche materna, renal 70%, heces 30 - 50%, si es dializable.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la placenta, no se conoce que es dañino. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna, cantidad de-

masiado pequeña para ser perjudicial. (3)

Geriatría: reajustar la dosis por el riesgo de sedación e hipotensión, inicialmente 125 mg 2 v/d incrementar gradualmente máximo 2 g/d.

(4) **Insuficiencia renal moderada:** reducir la dosis inicial, mayor sensibilidad al efecto hipotensor y sedante. (5) **Insuficiencia hepática activa:** evitar su uso. (6) **Se aconseja hemogramas y pruebas de función hepática:** antes del tratamiento y a intervalos durante los primeros 6 a 12 sem o si ocurre fiebre inexplicable. (7) **Antecedentes de depresión.** (8) **Conducción:** la somnolencia puede afectar el desempeño de tareas especializadas (por ejemplo, conducir). (9) **Alcohol:** sus efectos pueden aumentar el riesgo.

Contraindicaciones

Depresión, enfermedad hepática activa, feocromocitoma, porfiria.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: fiebre medicamentosa, cambios del estado mental, somnolencia, sedación, sequedad de boca, estomatitis, sialadenitis, dolor de cabeza, disminución de la capacidad sexual o interés en el sexo, fracaso de la eyaculación, diarrea, hiperprolactinemia, náuseas o vómitos, hipotensión ortostática, parestesias, bradicardia sinusal, congestión nasal.

Raras: colestasis o hepatitis, lesión hepatocelular, colitis, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia, reversible o granulocitopenia reversible, miocarditis, pancreatitis, síndrome similar a LES, trombocitopenia, necrosis hepática fatal, exacerbación de angina de pecho, edema, mareos, astenia, mialgias, artralgias, pesadillas, psicosis leve, depresión, alteración de la agudeza mental, parkinsonismo, parálisis de Bell, hepatitis, ictericia, pancreatitis, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, eosinofilia, pericarditis, erupciones cutáneas (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), ginecomastia, hiperprolactinemia, amenorrea.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático con monitoreo cardiovascular, el tratamiento de la hipotensión puede consistir en: elevación de las piernas, reposición de la volemia con líquidos IV, para la hipotensión severa, administrar fármacos vasopresores.

Interacciones

Medicamentos

IECA, bloqueadores adrenérgicos, alcohol, aldesleukina, alprostadil, anestésicos generales, antagonistas de canales de calcio, antagonistas de receptores α adrenérgicos, antagonistas de receptores de angiotensina II, ansiolíticos e hipnóticos, baclofeno, β bloqueadores, bloqueadores adrenérgicos, clonidina, diazóxido, diuréticos, entacapona, hidralazina, levodopa, minoxidil, moxonidina, nitratos, nitroprusiato, tizanidina, timoxamina: realzan efecto hipotensor.

Amantadina: riesgo incrementado de efectos adversos extrapiramidales.

AINE, corticosteroides, hierro VO, estrógenos: antagonizan efecto hipotensor de metildopa.

Dopaminérgicos: antagoniza efecto antiparkinsoniano.

Litio: puede ocurrir neurotoxicidad al incrementar concentraciones plasmáticas de litio.

Salbutamol: hipotensión aguda.

IMAO: evitar su uso

Antipsicóticos: el efecto hipotensor aumenta y mayor riesgo de efectos extrapiramidales.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede alterar los niveles de sodio, potasio, ácido úrico, glucosa, ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina, úrea, prolactina, creatinina sérica, catecolaminas urinarias, BUN, prueba de Coombs positiva en un 20% de pacientes, tiempo de protrombina.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticamente cerrados.

Información básica para el paciente

Es importante la dieta, el paciente no puede presentar síntomas de hipertensión, es im-

portante tomar la medicación aun sintiéndose bien, no cura pero controla la hipertensión, la terapia puede ser necesaria durante toda la vida, la hipertensión no tratada puede tener graves consecuencias, puede producir somnolencia tener cuidado al conducir o realizar tareas que requieran atención, tener cuidado al levantarse bruscamente de una posición yacente, informar al médico si se produce fiebre inexplicable.

Advertencia complementaria

Se recomienda suspender el tratamiento si se presenta fiebre, anemia hemolítica, ictericia, pruebas de función hepáticas alteradas.

NITROPRUSIATO SÓDICO R: C

Inyectable 50 mg

Indicaciones

Crisis hipertensiva.

Dosis

Adultos: Infusión IV 0,5 – 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ luego incrementar en pasos de 500 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ c/5 min dentro de un rango de 0,5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (bajar dosis en pacientes que estén recibiendo otros antihipertensivos), detener si respuesta no es satisfactoria con dosis máxima en 10 min.

Niños: Infusión IV 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ajustando lentamente de acuerdo a la respuesta.

Farmacocinética

La infusión IV produce reducción casi inmediata de la presión arterial. La presión arterial empieza a subir de inmediato si la infusión disminuye o se detiene y vuelve a los niveles pre-tratamiento en 1 - 10 minutos. Distribución de nitroprusiato en el cuerpo, así como paso a través de la placenta, la leche, o a través de la barrera hemato encefálica no se ha estudiado. Se metaboliza rápidamente, los síntomas tóxicos comienzan a aparecer en la concentración plasmática de tiocianato de 50 - 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$; se han reportado muertes

en concentraciones de 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$. El nitroprusiato de sodio se excreta por completo en forma de metabolitos, excreción principalmente tiocianato. Eliminación $t_{1/2}$ de tiocianato de 2,7 - 7 d cuando la función renal es normal, pero es mayor en pacientes con insuficiencia renal o hiponatremia.

Precauciones

(1) **Embarazo:** riesgo potencial por acumulación de cianidina en feto, evitar el uso prolongado. (2) **Lactancia:** no hay información disponible, se recomienda precaución debido a metabolito tiocianato. (3) **Pediatría:** no se supone que tenga efecto dañino. (4) **Geriatría:** los ancianos pueden ser más sensibles a efectos hipotensores del medicamento. (5) **Insuficiencia renal moderada:** evitar uso prolongado, se reduce la excreción de tiocianato prescribir con cautela. (6) **Insuficiencia hepática severa:** evitar, metabolitos cianuro o tiocianato pueden acumularse. (7) **Hipotiroidismo.** (8) **Hiponatremia.** (9) **Enfermedad cardíaca isquémica.** (10) **Circulación cerebral alterada.** (11) **Hipotermia.** (12) **Monitorar presión sanguínea y concentración de cianuro en sangre** si el tratamiento excede 3 d, y concentración de tiocianato en sangre. (13) **Evitar retiro súbito.** (14) **Suspender la perfusión durante 15-30 min.** (15) **Proteger la infusión de la luz.**

Contraindicaciones

Deficiencia severa de vitamina B₁₂ (cianocobalamina), atrofia óptica de Leber, hipertensión compensada.

Reacciones adversas

Frecuentes: asociado con una reducción rápida en la presión arterial (reducir la velocidad de perfusión) cefalea, náuseas, eructos, dolor abdominal, transpiración, palpitación, presión, molestias retrosternales, transpiración.

Raras: disminución del número de plaquetas, flebitis aguda pasajera.

Los efectos secundarios causados por la excesiva concentración plasmática del metabolito de cianuro incluyen taquicardia, sudoración,

hiperventilación, arritmias, acidosis metabólica marcada.

Tratamiento de la sobredosis

Los signos de hipotensión excesiva generalmente desaparecen cuando la velocidad de infusión es más lenta o se suspende temporalmente. Suspender la infusión si se producen signos de intoxicación por tiocianato. Una sobredosis masiva con signos de toxicidad por cianuro requiere tratamiento inmediato, se pueden reducir los niveles de cianuro en sangre administrando inhalaciones de nitrito de amilo seguidas de una infusión IV de nitrito sódico y tiosulfato sódico (para ayudar a la conversión de cianuro en tiocianato). La hemodiálisis no es eficaz para eliminar el cianuro.

Interacciones

Medicamentos

IECA, bloqueadores adrenérgicos, alcohol, aldesleukina, alprostadil, anestésicos generales, antagonistas de canales de calcio, antagonistas de los receptores α adrenérgicos, antagonistas de receptores de angiotensina II, antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos e hipnóticos, baclofeno, β bloqueadores, clonidina, diazóxido, diuréticos, fenotiazinas, hidralazina, levodopa, IMAO, metildopa, minoxidil, moxonidina, nicorandil, nitratos, timoxamina, tizanidina: realzan efecto hipotensor.

AINE, corticosteroides, estrógenos: antagonizan el efecto hipotensor.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Concentraciones de lactato en sangre arterial: puede aumentar en la sobredosis indicando acidosis metabólica.

Concentraciones plasmáticas de cianuro y de tiocianato: pueden aumentar debido al metabolismo.

El pH, pCO₂ y concentraciones del bicarbonato en sangre: puede disminuir, indicando acidosis metabólica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C, a menos que el fabricante lo especifique de otra manera. Las

soluciones deben prepararse en el momento de usarlas y desechar las porciones no utilizadas, no guardar ni usarlas después de 24 h. Proteger de la luz, envolver el envase inmediatamente en papel de aluminio u otro material opaco.

Información básica para el paciente

La acidosis metabólica puede ser un signo precoz de toxicidad.

Advertencia complementaria

Puede ser útil añadir un medicamento inotrópico potente (dopamina o dobutamina) cuando las dosis de nitroprusiato producen hipotensión excesiva.

**LOSARTAN
POTÁSICO**

R: C/D

Tableta 50 mg

Indicaciones

Hipertensión.

Dosis

Adultos: Inicial, VO, 50 mg 1 v/d: (en pacientes con depleción de volumen posible y pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, dosis inicial 25 mg 1 v/d. dosis de mantenimiento, VO, 25 - 100 mg/d. La dosis se puede administrar 1/v/d o dividido en dos dosis, Si no se logra un control adecuado de la presión arterial con losartán solo pueden añadirse para un efecto aditivo dosis bajas de diuréticos.

Niños: Dosis habitual, niños menores de 6 a de edad su seguridad y eficacia no ha sido establecida, niños de 6 a de edad y mayores, VO, dosis inicial 0,7 mg/kg/d hasta 50 mg/d, no debe administrarse a pacientes pediátricos con aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m. Dosis límites habituales de prescripción pediátrica 1,4 mg/kg/d - 100 mg/d.

Farmacocinética

Buena absorción luego de administración oral, biodisponibilidad aproximada de 33%. UPP

en 98,7%. Sufre un metabolismo sustancial del primer paso por el sistema del citocromo P450. El $t_{1/2}$ de eliminación es aproximadamente 2 h, tiempo de concentración máxima aproximadamente 1 h, tiempo de efecto máximo aproximadamente 6 h. Duración de la acción de una dosis única 24 h o más. Eliminación renal aproximadamente 35%, fecal (biliar) aproximadamente 60%, en diálisis no es removible por hemodiálisis.

Precauciones

(1) **Embarazo:** evitar, riesgo de embarazo según FDA Categoría C (primer trimestre) y Categoría D (segundo y tercer trimestre), pueden afectar negativamente el control de la presión arterial fetal y neonatal y la función renal, defectos del cráneo y oligohidramnios también se han reportado. (2) **Lactancia:** no se conoce si es distribuido en la leche materna, evitar. (3) **Pediatría:** no ha sido establecida la seguridad y eficacia en menores de 6 años. (4) **Geriatría:** en mayores de 75 a es necesario ajustar dosis. (5) **Insuficiencia hepática media a moderada:** disminuir dosis. (6) **Insuficiencia renal moderada a severa:** iniciar con 25 mg 1 v/d. (7) **Estenosis de arterias renales de un solo riñón o bilateral.** (8) **Estenosis de válvula aórtica o mitral.** (9) **Cardiomiopatía hipertrófica.** (10) **Hiperkalemia.** (11) **Cirugía que requiera de anestesia general.** (12) **Pacientes con depresión de volumen o sodio.** (13) **Insuficiencia cardíaca congestiva.** (14) **Observar la concentración plasmática de potasio:** particularmente en los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal; dosis iniciales más bajas pueden ser apropiadas en estos pacientes. (15) **Hiperaldosteronismo primario.** (16) **Pacientes afro caribeños,** particularmente aquellos con hipertrofia ventricular izquierda. (17) **Insuficiencia cardíaca severa.**

Contraindicaciones

Embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, estenosis bilateral de arteria renal o de un solo riñón, pacientes que tiene depresión de volumen o de sodio, hipersensibilidad a losartan.

Reacciones adversas

Frecuentes: astenia, fatiga, vértigo.

Poco frecuentes trastornos gastrointestinales, angina de pecho, palpitaciones, edema, disnea, dolor de cabeza, trastornos del sueño, urticaria, prurito, erupción cutánea, la fibrilación auricular.

Raras: accidente cerebrovascular, síncope, parestesias, hepatitis, pancreatitis, anafilaxia, tos, depresión, disfunción eréctil, anemia, trombocitopenia, hiponatremia, artralgia, mialgia, rhabdomiólisis, tinnitus, fotosensibilidad y vasculitis (incluyendo púrpura de Henoch-Schönlein), síntomas de hipotensión incluyendo mareos, especialmente en pacientes con depleción del volumen intravascular (los que tomaban altas dosis de diuréticos), hiperpotasemia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Sintomático y de apoyo.

Interacciones

Medicamentos

Ciclosporina, diuréticos ahorradores de potasio, antagonistas de la aldosterona, sales de potasio: riesgo incrementado de hipercalemia

Diuréticos: se realiza efecto hipotensor, puede ocurrir hipotensión sintomática.

Lito: se reduce su excreción, incrementándose su concentración.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 15 y 30°C, en un recipiente herméticamente cerrado. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Precaución en el uso de alcohol por el riesgo de deshidratación e hipotensión. Puede tomarse con o sin alimentos, no tomar en caso de gestación o lactancia, Notificar inmediatamente al médico tratante si se sospecha de embarazo, Requiere estar alerta debido a posibles mareos cuando conduzca vehículos.

Advertencia complementaria

Monitorear en el paciente la presión sanguínea.

12.4 Medicamentos utilizados en insuficiencia cardíaca

Los glucósidos cardíacos son muy útiles en el tratamiento de taquicardia supraventricular, sobre todo por controlar la respuesta ventricular en la fibrilación atrial persistente. Aumentan la fuerza de contracción del miocardio y reducen la conductibilidad dentro del nodo atrioventricular (AV), hacen más fuerte el latido cardíaco al aumentar la cantidad de calcio en las células del corazón (el calcio estimula el latido cardíaco). Cuando el medicamento llega al músculo cardíaco, se une a receptores de sodio y potasio, estos receptores controlan la cantidad de calcio en el músculo cardíaco deteniendo la salida de calcio de las células. A medida que se acumula el calcio en las células, va aumentando la fuerza del latido cardíaco.

Los glucósidos cardíacos deben usarse con especial cuidado en el anciano que puede ser particularmente susceptible a la toxicidad de los digitálicos. Debe tenerse cuidado para evitar la hipokalemia cuando es administrado un diurético con un glucósido cardíaco, porque la hipokalemia predispone al paciente a la toxicidad de los digitálicos. La toxicidad puede manejarse a menudo descontinuoando la digoxina y corrigiendo la hipokalemia. La hipokalemia se maneja dando un diurético ahorrador de potasio o si es necesario complementos de potasio o comidas ricas en potasio. La dosis en los niños está basada en el peso; los niños requieren una dosis relativamente más grande de digoxina que los adultos.

LANATOSIDO C

R: C

Inyectable 200µg/mL (0,2mg/mL)

Indicaciones

Insuficiencia cardíaca.

Dosis

Adultos: Dosis usual 0,8 mg dosis máxima 1,2 mg.

Farmacocinética

Absorción IV 10 - 40%, comienzo de acción en 10 min, acción máxima en 2 h, declinación de efectos a las 12 h, desaparición de efectos a los 5 d. Se distribuye en la sangre y en el músculo cardíaco. Eliminación del 20% en 24 h.

Precauciones

Hipokalemia.

Contraindicaciones

Taquicardia ventricular, hipersensibilidad al medicamento.

Reacciones adversas

Arritmias, bradicardia, anorexia, náuseas, vómitos, debilidad muscular, alteraciones visuales, diarrea, depresión, cefaleas, erupciones cutáneas, ginecomastia.

Tratamiento de sobredosis

Suspensión de la administración de la droga y tratamiento sintomático, si existe déficit de potasio administrar cloruro de potasio para las arritmias: extrasistolia, taquicardia auricular y ventricular, para este último caso utilizar procainamida.

Interacciones

Medicamentos

Calcio: pueden ocasionar intoxicación digitálica.

Diuréticos: pueden ocasionar intoxicación digitálica.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 15 - 30°C.

Información básica para el paciente

Los diuréticos pueden ocasionar intoxicación digitálica, por la producción de hipokalemia.

Advertencia complementaria

No han de administrarse preparados de calcio por vía IV en pacientes digitalizados, la vía SC e IM no han de emplearse por ser muy irritante.

DIGOXINA**R: C****Tableta 250 µg (0,25 mg)****Liq. oral Gotas 50 µg/mL (0,05 mg/mL)****Indicaciones**

Insuficiencia cardíaca.

Dosis

Adultos: VO, digitalización rápida 1 - 1,5 mg/d dividido en dosis, digitalización menos urgente 250 a 500 µg/d, dosis mayores pueden ser divididas, dosis de mantenimiento 62,5 - 500 µg/d, dosis mayores pueden ser divididas de acuerdo a la función renal y a fibrilación atrial, dosis usual 125 - 250 µg/d (menores dosis pueden ser apropiadas en el anciano). En geriatría: ajustar la dosis, en insuficiencia renal: ajustar la dosis de acuerdo al grado de función renal, en insuficiencia hepática: ajustar la dosis en casos severos.

Niños: VO. neonatos prematuros 15 - 25 µg/kg de peso corporal, neonatos a término: 20 - 30 µg/kg de peso corporal, lactantes de 1 m a 2 a: 30 - 50 µg/kg de peso corporal, Niños de 2 - 5 a: 25 - 35 µg/kg de peso corporal, niños de 5 - 10 a 15 - 30 µg/kg de peso corporal, niños de 10 a en adelante: 8 - 12 µg/kg de peso corporal, mantenimiento: VO, neonatos prematuros 20 - 30% de la dosis total de digitalización, dividida y administrada en 3 porciones iguales/d, neonatos a término, lactantes y niños hasta 10 a, 25 - 35% de la dosis total de digitalización dividida y administrada en 2 ó 3 porciones iguales al d, niños de 10 a en adelante: 25 - 35% de la dosis total de digitalización administrada 1/v/d.

Farmacocinética

Inicio de acción VO entre 30 a 120 minutos. Tiempo hasta el efecto máximo VO, 2 - 6 h; duración del efecto, aproximadamente 6 d. Bio-disponibilidad de las tabletas VO de 60 - 80%, la proporción pero no la magnitud de absorción oral está reducida cuando las tabletas son tomadas con las comidas, en algunos pacientes se convierte a productos inactivos por la flora bacteriana colónica en la gota. Absorción

moderada en el TGI, distribución amplia en el organismo, alcanza elevadas concentraciones en el corazón, hígado, músculos y riñones, cruza la BHE y la placenta. Se excreta en leche materna, baja unión a proteínas plasmáticas (20 - 25%). El t_{1/2} es 32 - 48 h, duración de la acción aproximadamente 6 días, concentración eficaz mayor a 0,8 ng/mL. Metabolismo hepático ligero. El t_{1/2} es de 32 a 48 h. Excreción renal, 50 - 70% inalterado.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la placenta, puede necesitar ajustar la dosis. (2) **Lactancia:** cantidades demasiado pequeñas para ser perjudicial. (3) **Geriatría:** reducir la dosis. (4) **Insuficiencia renal moderada:** se incrementa toxicidad por trastornos de electrolitos; reducir dosis, monitorear concentración plasmática de digoxina. (5) **Infarto de miocardio reciente.** (6) **Enfermedad del nodo sinusal.** (7) **Enfermedad tiroidea.** (8) **Evitar hipocalcemia.** (9) **Enfermedad respiratoria grave.** (10) **Hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, e hipoxia (riesgo de intoxicación por digital).** (11) **Electrolitos séricos y función renal vlgar.**

Contraindicaciones

Bloqueo cardíaco completo intermitente, bloqueo AV de 2do grado, arritmia supraventricular causada por Síndrome de Wolff-Parkinson-White, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, cardiomiopatía hipertrofica (menos concomitante con fibrilación atrial e insuficiencia cardíaca, usar con cuidado), miocarditis, pericarditis constrictiva (a menos que se controle fibrilación auricular o mejorar disfunción sistólica, pero usar con precaución).

Reacciones adversas

Frecuentes: náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, trastorno visual, somnolencia, confusión, delirio, alucinaciones, arritmias, bloqueo cardíaco, trastornos de la conducción, mareos, visión borrosa o amarilla, erupción cutánea, eosinofilia.

Poco frecuentes: depresión.

Raras: anorexia, isquemia y necrosis intestinal, psicosis, apatía, confusión, dolor de cabeza, fatiga, ginecomastia por uso prolongado, trombocitopenia.

Tratamiento de la sobredosis y de efectos adversos graves

La toxicidad puede ser manejada frecuentemente con la discontinuación de la terapia y corrigiendo la hipocalcemia si fuera adecuado, el tratamiento es sintomático y de soporte, inducir la emesis o realizar lavado gástrico, indicar carbón adsorbente o colestipol, suspender la administración, controlar las arritmias ventriculares con lidocaína o fenitoína, corregir la bradicardia con atropina, monitorear la función cardíaca, manifestaciones más serias requieren del manejo urgente de especialistas. La disminución del apetito, náusea y vómitos, son los efectos tóxicos comunes, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular, extrasístole ventricular y alguna taquicardia ventricular o taquicardia atrial también puede ocurrir con bloqueo, especialmente con la presencia de defectos del sistema de conducción subyacente o enfermedad miocárdica.

Interacciones

Medicamentos

AINE: pueden excacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir función renal e incrementar concentraciones de glicósidos cardíacos.

Sucralfato: posible reducción de la absorción de digoxina.

Acetazolamida, anfotericina, diuréticos asa, tiazidas: incrementa toxicidad cardíaca si ocurre hipokalemia.

Tizanidina: posible incremento del riesgo de bradicardia.

B bloqueadores: incrementa riesgo de bloqueo AV y bradicardia.

Suxametonio: arritmias.

Corticosteroides: incrementa riesgo de hipokalemia.

Colestipol, colestiramine: disminución de absorción de digoxina.

Acarbose, fenitoína, rifampicina, salbutamol, sulfasalazina: posible reducción de concentraciones plasmáticas de digoxina.

Alprazolam, amiodarona, atorvastatina, captopril, cloroquina, hidroxicloquina, diltiazem, dronedarone, espironolactona, gentamicina, itraconazol, lercanidipino, nicardipino, nifedipino, prazocina, propafenona, quinidina, quinina, telitromicina, telmisartan, trimetoprim: posible incremento de concentraciones plasmáticas de digoxina.

Inhibidores de bomba de protones: posible ligero incremento de concentraciones plasmáticas de digoxina.

Ciclosporina, macrólidos: posible incremento de concentraciones plasmáticas de digoxina, riesgo de toxicidad.

Colchicina: posible riesgo incrementado de miopatía.

Antiácidos, neomicina: reducción de absorción de digoxina.

Mefloquina: posible riesgo incrementado de bradicardia.

Verapamil: concentraciones plasmáticas de digoxina incrementada, riesgo de bloqueo AV y bradicardia.

Alteraciones en pruebas de laboratorio ECG: puede producir cambios.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener en envases con cierre hermético entre 15 - 30°C.

Advertencia complementaria

Cada dosis debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente, los cálculos de la dosificación deben estar basados en el peso corporal ideal (magro) ya que los glucósidos digitálicos no son captados por el tejido adiposo.

DOBUTAMINA (COMO R: B CLORHIDRATO)

Inyectable 12,5 mg/mL / 20 mL

Indicaciones

Soporte inotrópico en infarto.

Dosis

Adultos: Infusión IV. 2,5 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ajustando de acuerdo a la respuesta.

Niños: Estimulante cardíaco: neonatos 5 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Farmacocinética

Respuesta inicial, efecto hemodinámico IV 1 - 2 min, duración de una dosis única, efecto hemodinámico IV 10 min, dosis múltiple, efecto hemodinámico IV 1 sem, Vd de 0,2 L/kg. Metabolismo hepático y después en los tejidos. No se conoce si es excretada en la leche materna, depuración plasmática 90 mL/kg/min, se excreta por las heces 20% y por la bilis. El t_{1/2} de eliminación es 1 - 2 min.

Precauciones

(1) **Embarazo:** fabricantes aconsejan utilizar sólo si el beneficio potencial supera el riesgo. (2) **Lactancia:** fabricantes aconsejan evitar, no hay información disponible. (3) **Arritmias.** (4) **IMA.** (5) **Insuficiencia cardíaca aguda.** (6) **Hipotensión severa.** (7) **Marcada obstrucción de la eyección cardíaca:** por ejemplo, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática. (8) **Hipovolemia:** corregir antes de comenzar el tratamiento. (9) **Tolerancia:** se puede desarrollar con infusiones continuas de más de 72 horas. (10) **Hipertiroidismo.**

Contraindicaciones

Fibrilación auricular, hipertensión pre existente, hipovolemia, IMA, latidos ventriculares y prematuros, feocromocitoma.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor precordial, palpitaciones, taquicardia, disnea, cefalea, hipocalemia, reacciones en el lugar de la inyección, náusea.

Poco frecuentes: arritmias, miocarditis eosinofílica, trombocitopenia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Debido a la corta duración de la dobutamina no es necesario tratamiento tras la reducción de la dosificación o la suspensión de la dobutamina.

Interacciones**Medicamentos**

Anestésicos orgánicos (hidrocarbonados por inhalación (especialmente ciclopropano y halotano): puede aumentar el potencial para que se produzcan arritmias ventriculares.

β bloqueadores incrementa riesgo de severa hipertensión y bradicardia.

Bloqueadores β -adrenérgicos: puede antagonizar los efectos adrenérgicos β -1 de la dobutamina.

Guanadrel o guanetidina: puede disminuir efectos hipotensores de estos medicamentos y potenciar los efectos presores de la dobutamina como resultado la inhibición de la captación simpaticomimética por las neuronas adrenérgicas y posiblemente dando lugar a hipertensión y arritmias cardíacas.

IMAO, moclobemida: riesgo de crisis hipertensiva.

Nitroprusiato: puede dar lugar a un aumento del gasto cardíaco y a un descenso de la presión pulmonar de enclavamiento.

Rasagiline: evitar su uso concomitante.

Alcaloides de la rauwolfia: pueden teóricamente prolongar la acción de los simpaticomiméticos de acción directa tal como la dobutamina previniendo la captación de los gránulos de almacenamiento, es posible una respuesta de "supersensibilidad por denervación".

Almacenamiento y estabilidad

Previamente a la reconstitución, mantener entre 15 - 30°C, después de la reconstitución: la solución concentrada contiene 12,5 o 25 mg (base)/mL, mantiene su actividad durante 6 h a temperatura ambiente y durante 48 h si se refrigera, las soluciones nuevamente diluidas para infusión IV deben utilizarse en 24 h, se debe evitar la congelación, ya que ésta puede producir cristalización, la coloración rosa de la solución de dobutamina indica una leve oxidación del medicamento, pero no hay una pérdida de la actividad significativa si se administra dentro de los períodos de tiempo recomendados.

Advertencia complementaria

La velocidad de la administración y duración de la terapia depende de la respuesta del paciente, determinada por la frecuencia cardíaca, presencia de actividad ectópica, presión arterial, flujo urinario y la medida de la presión pulmonar de enclavamiento o venosa central y del gasto cardíaco, si es posible.

**DOPAMINA
CLORHIDRATO**

R: C

Inyectable 40 mg/mL / 5 mL**Indicaciones**

Choque cardiogénico en infarto o cirugía cardíaca.

Dosis

Adultos: IV, infusión, inicialmente 2 - 5 μg /kg/min.

Niños: Vasopresor o estimulante cardíaco perfusión IV 5 a 20 μg /kg/min, Neonatos: infusión IV, inicialmente 2 a 5 μg /kg/min, luego se valora la respuesta del paciente hasta 20 μg /kg/min, Ninguna reducción de la dosis es necesaria en presencia de trastornos hepáticos y/o disfunción renal, sin embargo, se recomienda en estos pacientes iniciar el tratamiento con la menor.

Farmacocinética

Respuesta inicial, efecto dopaminérgico IV 5 min, duración en dosis única, efecto dopaminérgico IV 10 min. El Vd es 1,81 - 2,45 L/kg. Se metaboliza a nivel hepático, riñones y plasma 75% y nervios adrenérgicos terminales 25%, su metabolito activo es la norepinefrina. Se excreta por los riñones en 80%, no se conoce si se excreta en la leche materna, la depuración corporal total es de 115 mL/kg/min. El t1/2 de eliminación es 2 min.

Precauciones

(1) **Embarazo:** estudios adecuados y bien controlados en humanos no se han realizado, fabricantes recomienda usar sólo si el beneficio potencial supera el riesgo. (2) **Lactancia:**

no se sabe si estos medicamentos se distribuyen en la leche materna. (3) **Pediatría:** se ha estudiado en pacientes pediátricos de hasta 18 años de edad, se han reportado arritmias y gangrena por extravasación, se recomienda estrecho monitoreo hemodinámico (4) **Arritmias cardíacas, gangrena debido a la extravasación:** se recomienda un estrecho monitoreo hemodinámico. (5) **Corregir hipovolemia.** (6) **Disminuir dosis en choque por IMA.** (7) **Hipertiroidismo.**

Contraindicaciones

Taquiarritmia, feocromocitoma.

Reacciones adversas

Frecuentes: ansiedad, cefalea, dolor precordial, palpitaciones, hipertensión, taquicardia, disnea, midriasis, reacciones en el lugar de la inyección, náusea, vómito, oliguria, piloerección.

Poco frecuentes: gangrena de extremidades, arritmia ventricular, náusea, vómito, vasoconstricción periférica, hipotensión, hipertensión, taquicardia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para el efecto hipertensivo excesivo, la velocidad de administración debe reducirse o interrumpir temporalmente hasta que la presión arterial disminuya, generalmente no son necesarias medidas adicionales, debido a la corta duración de acción de la dopamina, sin embargo si la reducción de la velocidad de administración o la interrupción de dopamina falla en la disminución de la presión arterial, puede administrarse un bloqueante alfa-adrenérgico de acción corta.

Interacciones**Medicamentos**

Labetalol, fenoxibenzamina, fentolamina, prazocina, tolazolina, dibenzamina, haloperidol, loxapina, fenotiazinas, tioxantenos: pueden antagonizar la vasoconstricción periférica producida por altas dosis de dopamina. **Anestésicos orgánicos (hidrocarburos) por inhalación, cloroformo, ciclopropano,**

enflurano, halotano, isoflurano, metoxiflurano, tricloroetileno: aumenta el riesgo de arritmias ventriculares severas o sensibilidad en el miocardio.

Antidepresivos tricíclicos, maprotilina: puede potenciar los efectos cardiovasculares de la dopamina originando arritmia, taquicardia o hipertensión o hiperpirexia severas.

Antihipertensivos, diuréticos empleados como antihipertensivos: pueden reducir sus efectos antihipertensivos.

Bloqueadores β -adrenérgicos oftálmicos, bloqueadores β -adrenérgicos sistémicos: puede dar lugar a inhibición mútua de los efectos terapéuticos, bloqueo puede antagonizar los efectos cardíacos adrenérgicos de la dopamina.

Amidotriazoatos, lotalamato, loxaglato: pueden aumentar sus efectos neurológicos.

Glucósidos digitálicos: puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.

Diuréticos: pueden aumentar efectos diuréticos.

Doxapram: puede aumentar el efecto presor de ambos.

Ergometrina, ergotamina, metilergometrina, metisergida, oxitocina: potenciación de la vasoconstricción y el efecto presor de la dopamina.

Guanadrel y guanetidina: posible disminución de efectos y potencia respuesta presora a la dopamina.

Levodopa: puede aumentar la posibilidad de arritmias cardíacas.

Mazindol: puede potenciar el efecto presor de la dopamina.

Mecamilamina, metildopa, trimetafan: posible disminución de los efectos hipotensores y puede potenciar la respuesta presora a la dopamina.

Metilfenidato: puede potenciar el efecto presor de la dopamina. IMAO: puede prolongar e intensificar la estimulación cardíaca y los efectos vasopresores de la dopamina.

Nitratos: puede reducir los efectos antianginosos de estos medicamentos.

IMAO, moclobemida, selegiline: riesgo de crisis hipertensiva.

Rasagilina, tolazoline: evitar su uso concomitante.

Fenoxibenzamina: puede producir una respuesta exagerada y taquicardia.

Fenitoína IV y posiblemente otras hidantoínas: puede dar lugar a hipotensión y bradicardia repentinas.

Alcaloides de la rauwolfia: disminuye sus efectos hipotensores.

Otros simpaticomiméticos: pueden aumentar los efectos cardiovasculares de ambos.

Hormonas tiroideas: puede aumentar los efectos de ambos medicamentos.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 15 - 30°C, evitar la congelación, no se debe administrar a menos que sea clara, desechar la porción no utilizada.

Advertencia complementaria

La velocidad y duración de la infusión de dopamina se debe ajustar de acuerdo a la respuesta del paciente determinada por la presión arterial, frecuencia cardíaca, volumen de orina, perfusión periférica y presencia de latidos cardíacos ectópicos y cuando sea posible mediante la medida del gasto cardíaco, cuando se interrumpe la infusión de dopamina, la dosificación debe reducirse gradualmente ya que el cese repentinamente de la terapia puede dar lugar a hipotensión severa.

EPINEFRINA (COMO CLORHIDRATO O ÁCIDO TARTRATO) R: C

Inyectable 1 mg/mL / 1 mL

Indicaciones

Paro cardio - respiratorio.

Dosis

Adultos: IV en bolos ó intracardíaca 1 mg, repetir c/3 a 5 min, según necesidad. Alternativamente se puede administrar 1 mg por vía endotraqueal si se requiere. Dosis máxima: 1 mg/dosis.

Niños: IV o intracardíaca 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ c/ 3 a 5 min, si es necesario, o seguidos de una infusión intravenosa a una velocidad inicial de 0,1 $\mu\text{g}/\text{g}/\text{minuto}$, si es necesario se incrementará 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. **Dosis máxima:** 500 $\mu\text{g}/\text{dosis}$, 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Farmacocinética

Absorción buena después de la administración IM o SC y pobre con las dosis habituales, pero aumenta con dosis mayores. Su distribución es amplia en todo el organismo, cruza la placenta. Se excreta en leche materna. Metabolismo vía hepática, en las terminaciones nerviosas simpáticas y otros tejidos. Excreción renal (muy pequeña cantidad). Su $t_{1/2}$ es de 1 a 3 minutos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, puede reducir la perfusión placentaria y retrasar la segunda fase del parto, los fabricantes aconsejan utilizar sólo si el beneficio supera el riesgo. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, su uso puede producir efectos adversos importantes en niños que reciben lactancia materna. (3) **Pediatría:** se reporta síncope en niños asmáticos. (4) **Geriatría:** pueden ser más sensibles a la acción de este fármaco. (5) **Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios adecuados. (6) **Insuficiencia renal:** no se han realizado estudios adecuados, fabricantes recomiendan su uso con precaución en casos severos. (7) **Lesión cerebral orgánica.** (8) **Enfermedad cardiovascular.** (9) **Diabetes mellitus.** (10) **Shock cardiogénico, traumático o hemorrágico.** (11) **Cardiopatía isquémica.** (12) **Angina de pecho grave.** (13) **Miocardiopatía obstructiva.** (14) **Hipertensión, arritmias.** (15) **Enfermedad cerebrovascular.** (16) **Enfermedad vascular oclusiva.** (17) **Arterioesclerosis.** (18) **Presión arterial y ECG monitorear.** (19) **Cor pulmonale, psiconeurosis.** (20) **Hipertiroidismo.** (21) **Feocromocitoma.** (22) **Trastornos de próstata.** (23) **Hipocalcemia.** (24) **Hipercalcemia.** (25) **Susceptibilidad a glaucoma de ángulo cerrado.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la epinefrina, a los simpaticomiméticos; insuficiencia o dilatación cardíaca, insuficiencia coronaria y arritmias cardíacas; hipertiroidismo; HTA grave; feocromocitoma; lesiones orgánicas cerebrales (arteriosclerosis cerebral); glaucoma de ángulo cerrado; parto; durante el último mes de gestación y en el momento del parto. Evitar administración conjunta con anestesia de hidrocarburos halogenados (cloroformo, tricloroetileno) o ciclopropano.

Reacciones adversas

Frecuentes: taquicardia, cefalea, náuseas, vómitos, palpitaciones, ansiedad, nerviosismo, visión borrosa, palidez y frío en la piel, debilidad.

Poco frecuentes: cefalea, hipertensión arterial, sensación de falta de aire, temblores.

Raras: convulsiones, escalofríos, fiebre, mareos, sequedad de boca, hipersalivación, arritmias, síncope, angina de pecho, hipertensión (riesgo de hemorragia cerebral), edema pulmonar (a dosis excesivas o sensibilidad extrema), inquietud, alucinaciones, hiperglucemia, retención urinaria, dificultad en la micción, acidosis metabólica, hipocalcemia, necrosis de los tejidos en el lugar de inyección, extremidades, hígado y riñones, midriasis, glaucoma de ángulo cerrado, sudoración.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Principalmente de mantenimiento, puesto que la epinefrina se inactiva rápidamente en el organismo. Para la ansiedad administrar sedantes, para neutralizar los efectos presores administrar vasodilatadores de acción respiratoria rápida o bloqueadores β adrenérgicos.

Interacciones

Medicamentos

Anestésicos generales líquidos volátiles: incrementan riesgo de arritmia.

Anestésicos orgánicos locales: sensibilizan al miocardio a la acción de la epinefrina.

Anestésicos locales parenterales: puede ocasionar isquemia y dar lugar a gangrena al usarse simultáneamente en zonas dístales, como pene, dedos de la mano y pies.

β bloqueadores adrenérgicos, incluyendo los oftálmicos: pueden ocasionar inhibición mutua de los efectos terapéuticos y, además, riesgo de la hipertensión arterial y bradicardia severa con posible bloqueo cardíaco.

Antidepresivos tricíclicos: pueden aumentar los efectos cardiovasculares y ocasionar arritmias, taquicardia, hipertensión arterial o hiperpirexia severa.

Dopexamine: posible realce de efecto de epinefrina.

IMAO, moclonemida: riesgo de crisis hipertensiva.

Rasagiline, tolazoline: evitar uso concomitante con epinefrina

Vasodilatadores de acción rápida, como nitritos: pueden producir hipotensión severa y taquicardia.

Digitálicos: incrementa el riesgo de arritmias. **Ergoloid mesilato, ergometrina, ergotamina y oxitocina:** pueden potenciar el riesgo para producir vasoconstricción, isquemia vascular periférica e hipertensión arterial.

Sustancias de contraste yodado: aumenta el riesgo de toxicidad neuronal.

Hormonas tiroideas: aumentan el riesgo de insuficiencia coronaria.

Xantinas y opiáceos: pueden producir efectos tóxicos aditivos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Las concentraciones sanguíneas de glucosa y las concentraciones séricas de ácido láctico pueden elevarse.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre los 15 y los 30°C, a menos que se especifique lo contrario por el fabricante. Proteger de la luz. Proteger contra la congelación.

Información básica para el paciente

La presentación al 1:1 000 (1 mg/mL) debe diluirse para su administración IV o intracardíaca. La administración intracardíaca debe ser realizada

sólo por personal capacitado. La administración sucesiva en el mismo lugar de aplicación puede originar necrosis, por lo que debe rotarse el sitio de aplicación. Debe evitarse la administración en la zona de los glúteos (nalgas) por el riesgo de gangrena gaseosa. No utilizar si se presenta color rosáceo o pardo en el fármaco a utilizar.

Advertencia complementaria

No hay contraindicaciones para el uso de adrenalina en situaciones que comprometan la vida. No debe administrarse junto a anestésicos locales, en dedos, orejas, nariz o genitales, por el riesgo de necrosis tisular. Los niños hasta 6 años deben recibir dosis individualizada por el médico. La administración de adrenalina durante el embarazo puede producir anoxia en el feto. Los vasodilatadores de acción rápida como los nitritos pueden bloquear los efectos α adrenérgicos de la epinefrina. Los glucocorticoides e ipratropio en aerosol para inhalación pueden aumentar el riesgo de toxicidad por fluorocarbonatos. Cloroformo, ciclopropano, halotano o tricloroetileno pueden incrementar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Hipoglicemiantes orales o insulina pueden disminuir sus efectos. Antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la epinefrina.

FUROSEMIDA

R: C

Inyectable 10 mg/mL / 2 mL

Tableta 40 mg

Indicaciones

Edema asociado con insuficiencia cardíaca.

Dosis

Adultos: VO, inicialmente 40 mg por la mañana, mantenimiento 20 - 40 mg/d, edema resistente, 80 - 120 mg/d.

Inyección IM o IV lenta (velocidad de administración, inicialmente 20 - 50 mg, aumentar si es necesario en pasos de 20 mg por lo menos cada 2 h, las dosis superiores a 50 mg en infusión intravenosa única; máximo 1,5 g/d.

Niños: VO 1 - 3 mg/kg/d, máximo 40 mg/d, inyección 0,5 - 1,5 mg/kg/d, dosis máximo 20 mg/d.

Farmacocinética

Inicia su acción por VO en 30 - 60 min, por vía IV 5 min, el tiempo hasta el efecto diurético máximo VO 1 - 2 h, IV 20 - 60 min. Duración de la acción diurética VO 6 - 8 h, IV 2 h. La UPP es de 91 - 97%, casi totalmente unido a la albúmina. Metabolismo hepático. El t_{1/2} en individuos normales es de 0,5 a 1 h, en anúricos de 75 a 155 min, en pacientes con insuficiencia renal y hepática de 11 - 20 h, en neonatos las vidas medias son prolongadas debido probablemente a la baja aclaramiento renal y hepática. Eliminación renal 88% y biliar 12%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no debe utilizarse para tratar la hipertensión gestacional debido a hipovolemia materna asociada con esta afección. (2) **Lactancia:** cantidad demasiado pequeña para ser perjudicial; pueden inhibir la lactancia. (3) **Pediatría.** (4) **Geriatría:** pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores y electrolíticos y tienen un mayor riesgo de aparición de colapso circulatorio y episodios tromboembólicos. (5) **Insuficiencia hepática:** hipocalemia inducida por diuréticos de asa puede precipitar encefalopatía hepática. (6) **Insuficiencia renal:** altas dosis de diuréticos de asa puede ser necesaria en ocasiones; altas dosis o administración IV rápida pueden causar tinnitus y sordera. (7) **Hipotensión.** (8) **Hipovolemia:** corregir antes de usar en oliguria. (9) **Hipertrofia prostática:** la administración IV no debe exceder de 4mg/min. (10) **Cirrosis alcohólica:** se incrementa riesgo de hipomagnesemia, los ancianos.

Contraindicaciones

Evitar en hipocalemia grave, hiponatremia severa, anuria, coma, estados precomatosos asociados con cirrosis hepática, insuficiencia renal con anuria debido a los medicamentos nefrotóxicos o hepatotóxicos.

Reacciones adversas

Frecuentes: hiponatremia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, trombocitopenia y leucopenia alcalosis hipoclorémica, excreción de calcio incrementada, hipotensión postural.

Poco frecuentes: náusea, trastorno gastrointestinal, hiperuricemia, gota, hiperglicemia, incremento temporal de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos.

Raramente: salpullido, fotosensibilidad, depresión de la médula ósea (suspender tratamiento), pancreatitis (con dosis parenteral elevada), tinnitus y sordera (usualmente con dosis parenteral elevada, administración rápida e insuficiencia renal), encefalopatía hepática, retención aguda de orina, alcalosis metabólica, alteraciones visuales, erupción cutánea, fotosensibilidad y prurito.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de mantenimiento y control de de las concentraciones séricas de electrolitos y de la función renal.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglucósidos, polimixinas, vancomicina: aumento del riesgo de ototoxicidad.

Amisulpride, atomoxetine, pimozida, trióxido de arsénico: hipocalemia causada por diuréticos de asa, aumenta riesgo de arritmias ventriculares.

Disopiramida, flecainida, glucósidos cardíacos: hipocalemia causada por diuréticos de asa, aumenta toxicidad cardíaca.

Lidocaína: hipocalemia causada por diuréticos de asa, antagoniza acción de lidocaína.

Litio: diuréticos de asa reducen excreción de litio (aumento de la concentración plasmática y riesgo de toxicidad).

Sotalol: hipocalemia aumenta el riesgo de arritmias ventriculares.

Antagonistas de los receptores angiotensina II, Inhibidores de la ECA: mayor efecto hipotensor.

Alfa-bloqueadores: mayor efecto hipotensor cuando los diuréticos se administra con alfa-bloqueadores.

Prazosina: aumento del riesgo de hipotensión de primera dosis.

Amisulprida, atomoxetina, pimozida, sertindol: hipocalcemia causada aumenta el riesgo de arritmias ventriculares.

Atomoxetina: hipocalcemia aumenta el riesgo de arritmias ventriculares con atomoxetina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Concentraciones de glucosa en sangre y en la orina: puede ser mayor.

Nitrógeno ureico en sangre (BUN) y ácido úrico sérico: las concentraciones pueden aumentar.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar las tabletas entre 15 y 30°C, a menos que se especifique lo contrario por el fabricante. Conservar en un recipiente bien cerrado. Proteger de la luz. Estabilidad: La exposición a la luz puede causar decoloración. No administrar comprimidos descoloridos.

Conservar los inyectables entre 15 y 30°C, a menos que se especifique lo contrario por el fabricante. Proteger de la luz. Proteger contra la congelación. Preparación de la forma de dosificación: las soluciones de infusión pueden ser preparadas con cloruro sódico al 0,9%, lactato de Ringer o glucosa 5%. Estabilidad: soluciones de infusión deben prepararse y utilizarse dentro de un período de 24 h. Incompatibilidades: Furosemida inyección USP es una solución alcalina ligeramente amortiguada y no se debe mezclar con soluciones altamente ácidas.

Información básica para el paciente

También causa xantopsia y aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar.

Advertencia complementaria

Su vida media está prolongada en neonatos.

Indicaciones

Edema.

Dosis

Adultos: Inicial 25 a 50 mg/d en una dosis o dividido en dos, usualmente 25 - 100 mg/d pueden producir efectos deseados.

Niños: Hasta 2 mg/kg/d.

Farmacocinética

Respuesta inicial VO diuresis 2 h, respuesta máxima diuresis oral 3 - 6 h, duración dosis única diuresis oral 6 - 12 h, tiempo de concentración máxima 1,5 - 2,5 h. Biodisponibilidad de 60 - 80%, Vd de 3 - 4 L/kg y UPP de 40%. Se distribuye en los eritrocitos y en los fluidos extracelulares, atraviesa la placenta. No es apreciablemente metabolizado. Excreción renal 50 - 70%, depuración renal 335 mL/min, también se excreta en la leche materna. El t_{1/2} de eliminación es 10 - 12 h, no es dializable.

Precauciones

(1) Embarazo: no se utilizan para tratar la hipertensión durante el embarazo, en el tercer trimestre pueden causar trombocitopenia neonatal las tiazidas atraviesan la placenta.

(2) Lactancia: cantidad demasiado pequeña para causar efectos adversos, las dosis altas pueden suprimir la lactancia, se excreta en leche materna en bajas concentraciones. **(3)**

Pediatría: no se ha establecido su seguridad y eficacia en niños. **(4) Geriatria. (5) Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal media a moderada, prescribir con cautela en pacientes con enfermedad renal avanzada, evitar si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min, monitorear electrolitos. **(6) Insuficiencia hepática:** evitar si fuera severa, en pacientes susceptibles pueden producir precoma o coma hepático por hipocalcemia, aumento de riesgo de hipomagnesemia en la cirrosis alcohólica. **(7) Porfiria. (8) Hipocalcemia. (9) Diabetes. (10) Gota. (11) Monitorear electrolitos en dosis altas. (12) LES.**

HIDROCLOROTIAZIDA R: B

Tableta 25 mg

Contraindicaciones

Hipocalcemia, hiponatremia, e hipercalcemia refractarias, insuficiencia hepática y renal severa, hiperuricemia sintomática, enfermedad de Addison, anuria, e hipersensibilidad al medicamento y derivados de la sulfonamida.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: hipotensión postural y efectos gastrointestinales leves; impotencia (revierte al suspender el tratamiento); hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipercalcemia, alcalosis hipoclorémica, hiperuricemia, gota, hiperglucemia y alteraciones en las concentraciones lipídicas del plasma.

Raras: erupción, fotosensibilidad; trastornos sanguíneos (incluidas neutropenia y trombocitopenia); si se administra al final del embarazo trombocitopenia neonatal; pancreatitis, colestasis intrahepática y reacciones de hipersensibilidad (neumonitis, edema pulmonar, reacciones cutáneas graves).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Vaciado gástrico inmediato, seguido de tratamiento sintomático, mantenimiento y control de las concentraciones séricas de electrolitos y de la función renal.

Interacciones

Medicamentos

Alfa bloqueadores: realza efecto hipotensor.

Alopurinol: el riesgo de hipersensibilidad aumenta si se administran sobre todo en la insuficiencia renal.

Amiodarona, disopiramida, flecainida, lidocaína (lignocaína, xilocaína), mexiletina, glucósidos cardiotónicos, quinidina: la hipocalcemia aumenta la toxicidad cardíaca.

Antagonistas de receptores de angiotensina II: realzan efecto hipotensor.

Arsénico trióxido, atomoxetine, pimozida, sotalol: aumento del riesgo de hipocalcemia y arritmia ventricular.

IECA: realzan efecto hipotensor.

Reboxetina: posible aumento del riesgo de hipocalcemia.

Antidiabéticos: se antagoniza el efecto hipoglucemiante.

Clorpropamida: riesgo de hiponatremia aumenta.

Amfotericina, corticosteroides, acetazolamida, diuréticos del asa, simpaticomiméticos β_2 , teofilina: riesgo de hipocalcemia aumenta.

Fluconazol: aumenta su concentración plasmática.

Prazosina: se incrementa el riesgo de hipotensión con la primera dosis.

Ciclosporina: el riesgo de nefrotoxicidad y posiblemente de hipermagnesemia aumenta.

Colestipol y colestiramina: (dar con un intervalo mínimo de 2 h) reducida la absorción de las tiazidas.

Litio: se reduce la excreción de litio (aumento de la concentración plasmática y riesgo de toxicidad).

Sales de calcio, toremifeno, vitamina D: incrementan riesgo de hipercalcemia con tiazidas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pruebas de bentiromida: invalida sus resultados.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en envases herméticamente cerrados, entre 15 - 30°C.

Información básica para el paciente

Es importante la dieta, puede ser necesario suplementarla con potasio bajo indicación médica.

Advertencia complementaria

Los alimentos disminuyen las concentraciones plasmáticas, es posible que se produzca fotosensibilidad evitar la exposición al sol en demasía o el uso excesivo de lámpara solares, y también sea necesario la restricción de sodio y/o reducción de peso.

NOREPINEFRINA
(COMO ÁCIDO
TARTRATO)

R: C

Inyectable 1 mg/mL / 4 mL

Indicaciones

Paro cardíaco.

Dosis

Adultos: Paro cardíaco, inyección intracardiaca o IV rápida 0,5 - 0,75 mL de una solución que contenga 100 µg/mL de norepinefrina base.

Niños: Reanimación cardiopulmonar, la velocidad de perfusión recomendado es 0,1 - 2 µg/kg/min.

Farmacocinética

Después de la administración IV, se produce una respuesta presora rápidamente, tiene una corta duración de acción, y la acción se detiene en 1 - 2 min después de interrumpida la infusión. Se distribuye y localiza principalmente en el tejido nervioso simpático, atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica. Las acciones farmacológicas de la norepinefrina se terminan principalmente por la absorción y el metabolismo en las terminaciones nerviosas simpáticas, se metaboliza en el hígado y otros tejidos por una combinación de reacciones de la participación de las enzimas catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa (MAO). Los metabolitos se excretan en la orina, fundamentalmente como conjugados de sulfato y en menor medida glucurónido conjugados. Sólo pequeñas cantidades de norepinefrina se excreta sin cambios.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la placenta, evitar su administración, puede reducir perfusión placentaria. (2) **Lactancia:** no se han descrito problemas en humanos. (3) **Pediatría:** no se han descrito problemas con este grupo etario. (4) **Geriatría:** no se dispone de información. (5) **Insuficiencia hepática:** no hay recomendaciones específicas, sin embargo el metabolismo puede estar disminuido. (6) **Trombosis vascular periférica o coronaria o mesentérica.** (7) **Posterior a infarto de miocardio.** (8) **Angina variante de Prinzmetal.** (9) **Hipertiroidismo.** (10) **Diabetes mellitus.** (11) **Hipoxia o hipercapnea.** (12)

Hipovolemia no controlada. (13) Necrosis por extravasación: en el lugar de inyección.

Contraindicaciones

Hipertensión (monitorear frecuentemente presión y velocidad de flujo); embarazo, evitar durante primer, segundo y tercer trimestre puede reducir perfusión placentaria, déficit de volumen sanguíneo.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor de cabeza, náuseas o vómitos.

Poco frecuentes: bradicardia, angina, disnea, hipertensión, hipotensión, palpitations, taquicardia; arritmia ventricular, especialmente con dosis altas, nerviosismo o inquietud, isquemia periférico.

Tratamiento de la sobredosis y de efectos adversos graves

En caso de sobredosis, por la elevación de presión arterial excesiva, descontinúe norepinefrina hasta que la condición del paciente estabilice.

Interacciones**Medicamentos**

Bloqueadores adrenérgicos neuronales: se antagoniza su efecto.

Antidepresivos tricíclicos: riesgo incrementado de hipertensión y arritmias.

β-bloqueadores no selectivos: severa hipertensión.

Clonidina, doxapram: posible riesgo de hipertensión.

Dopexamina, entacapona: posible refuerzo del efecto de norepinefrina.

Antipsicóticos: antagoniza efecto hipertensivo de norepinefrina.

Ergotamina y metisergida: riesgo incrementado de ergotismo.

MAO, moclobemida: riesgo de crisis hipertensiva.

Rasagalina: evitar uso concomitante.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15- 30°C. Conservar la inyección en envases resistentes. Proteger de la luz. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

No utilizar soluciones que han cambiado de color (rosa, amarillo, marrón), que contengan precipitado, desechar la porción no utilizada de la solución.

Advertencia complementaria

La infusión de agentes simpaticomiméticos debe inyectarse en una vena grande, o preferible directamente en la circulación central.

**BISOPROLOL
FUMARATO**

R: C

Tableta 5 mg**Indicaciones**

IC moderada a severa estable.

Dosis

Adultos: IC moderada a severa estable (coadyuvante) inicialmente 1,25 mg 1 v/d en las mañanas por 1 sem luego si es bien tolerado incrementar a 2,5 mg 1 v/d por 1 sem, luego 3,75 mg 1 v/d por 1 sem, luego 5 mg 1 v/d por 4 sem, luego 7,5 mg 1 v/d por 4 sem, luego 10 mg 1 v/d, dosis máxima 10 mg/d.

Niños: La seguridad y eficacia no ha sido establecida.

Farmacocinética

Respuesta inicial en hipertensión 2 - 4 h, respuesta máxima en hipertensión 2 - 6 sem, duración, dosis única en hipertensión 24 h, tiempo de concentración máxima 3 - 4 h. Bio-disponibilidad entre 82 - 94%, UPP de 30 - 36%. Penetra al SNC, las concentraciones en la leche materna son controversiales. Su Vd es de 235 L. Se metaboliza en el hígado en 50%, la depuración renal es de 9,6 L/h, excreción renal 50 - 60%, la depuración corporal total 14,2 - 15,6 L/h, por las heces menos de 2%. El t_{1/2} de eliminación es de 10 - 12,4 h.

Precauciones

(1) Embarazo: puede causar restricción del crecimiento intrauterino, hipoglucemia neonatal y bradicardia, mayor riesgo en hipertensión

severa. **(2) Lactancia:** no se sabe si el medicamento, se distribuyen en la leche materna. Los efectos adversos neonatales resultantes de la ingestión materna de β -adrenérgicos no han sido reportados. Aunque el riesgo parece ser pequeño, los lactantes deben ser controlados para detectar signos de bloqueo β adrenérgicos, en especial bradicardia, hipotensión, dificultades respiratorias e hipoglucemia, monitorear al niño, posible toxicidad debido a β bloqueador, cantidad presentes en la leche es demasiado pequeña como para afectar a los niños. **(3) Pediatría:** los lactantes y niños no ha demostrado problemas específicos que limiten la utilidad de estos medicamentos. **(4) Insuficiencia hepática severa:** dosis máxima 10 mg/d. **(5) Insuficiencia renal:** reducir la dosis si TFG (tasa de filtración glomerular) es menor de 20 mL/min/1,73 m², máximo 10 mg/d. **(6) Geriatría:** β -adrenérgicos se han utilizado de forma segura y eficaz en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a algunos de los efectos adversos de estos agentes, son más propensos a tener enfermedad vascular periférica relacionados con la la edad, que puede requerir precaución en pacientes tratados con β -adrenérgicos, el riesgo de hipotermia inducida por β -bloqueador puede ser mayor en pacientes ancianos. **(7) Evitar la suspensión abrupta en enfermedad cardíaca isquémica, bloqueo AV de primer grado.** **(8) Antecedentes de enfermedad de vías aéreas obstruidas:** iniciar cuidadosamente y monitorear función pulmonar. **(9) Broncoespasmo.** **(10) Hipertensión portal:** riesgo de deterioro de función hepática. **(11) Diabetes.** **(12) Miastenia gravis.** **(13) Psoriasis.** **(14) Síntomas de hipoglucemia y tirotoxicosis puede estar enmascarada.** **(15) Antecedentes de hipersensibilidad:** puede incrementar sensibilidad a alérgenos y resultar en respuestas más serias de hipersensibilidad. **(16) Puede reducir respuesta a adrenalina.** **(17) Asegurar que IC no ha empeorado antes de incrementar cada dosis.**

Contraindicaciones

Asma bronquial o antecedentes de enfermedad obstructiva de la vía aérea, insuficiencia cardíaca no controlada, angina de Prinzmetal, bradicardia marcada, hipotensión, síndrome sinusal, bloqueo AV de segundo o tercer grado, choque cardiogénico, feocromocitoma, acidosis metabólica, enfermedad arterial periférica severa, insuficiencia cardíaca aguda o descompensada requiere inotrópicos IV, bloqueo sino atrial, antecedentes de alergia, enfisema o bronquitis no alérgica, ICC, diabetes mellitus, hipertiroidismo, depresión mental o antecedentes,

Reacciones adversas

Frecuentes: disminución de la capacidad sexual, somnolencia, problemas para dormir, cansancio o debilidad inusual.

Poco frecuentes: bradicardia sintomática, broncoespasmo, ICC, depresión mental, reducción de la circulación periférica, ansiedad, estreñimiento, nerviosismo; diarrea, congestión nasal, náuseas, vómitos, malestar estomacal.

Raras: reacción alérgica; arritmias, dolor de espalda o dolor en las articulaciones, dolor de pecho, confusión, alucinaciones, hepatotoxicidad, leucopenia, hipotensión ortostática, erupción psoriasiforme, trombocitopenia, alteraciones en el sabor; dolor de ojos, picazón de la piel; pesadillas.

Tratamiento de sobredosis

Disminución de la absorción: lavado gástrico y administración de carbón activado. Tratamiento específico: atropina puede ser administrado para bradicardia severa en presencia de hipotensión. Diazepam o lorazepam: por vía IV para convulsiones asociadas. Dobutamina, dopamina, adrenalina, noradrenalina o isoproterenol: para apoyo cronotrópico inotrópico y tratamiento de la hipotensión severa. Sin embargo, los efectos de agentes simpaticomiméticos pueden ser inhibidos por la presencia de β -bloqueadores, por lo tanto, la hipotensión y falla de la bomba puede ser resistente al tratamiento con catecolaminas. Glucagón:

para bradicardia e hipotensión. Sobredosis de agentes de bloqueo; glucagón muestra importantes efectos cronotrópico inotrópicos, estos efectos parecen ser independientes de los receptores β -adrenérgicos, glucagón puede ser una alternativa ventajosa para revertir la depresión hemodinámica de la β -adrenérgicos. Otros tratamientos pueden incluir furosemida, glucósidos digitálicos para casos de edema pulmonar o insuficiencia cardíaca, β -2 agonistas, isoproterenol y/o un derivado de teofilina para el broncoespasmo.

Interacciones

Medicamentos

Adrenalina, noradrenalina: aumenta riesgo de hipertensión severa, también puede reducirse la respuesta a la adrenalina.

Alfa bloqueadores: aumentan el efecto hipotensor.

Prazosina: riesgo de hipotensión con primera dosis.

Amiodarona: incrementa riesgo de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.

Antiarrítmicos: incrementan riesgo de depresión miocárdica.

Clonidina: incrementa riesgo de hipotensión por retirada abrupta.

Diltiazem, glucósidos cardíacos: incrementan bloqueo AV y bradicardia.

Dobutamina: incrementa riesgo de severa hipertensión y bradicardia.

Flecainida: incrementa riesgo de depresión miocárdica y bradicardia.

Moxisilite: posible hipotensión postural severa.

Nifedipino, nisoldipino: posible hipotensión severa e insuficiencia cardíaca.

Noradrenalina (norepinefrina): posible aumento del riesgo de la hipertensión severa y bradicardia.

Verapamilo: asistolia, hipotensión severa e insuficiencia cardíaca.

Inmunoterapia con alérgenos o extractos alérgicos para la prueba de la piel: pueden aumentar el potencial de reacción sistémica grave o anafilaxia.

Antidiabéticos, orales o Insulina: pueden deteriorar el control glucémico.

Agentes bloqueadores de los canales de calcio o guanabenz: el control de la presión sanguínea puede verse afectada.

Cocaína: puede inhibir los efectos terapéuticos de los β -adrenérgicos.

Simpaticomiméticos: pueden producir inhibición mutua de los efectos terapéuticos.

Xantinas, aminofilina o teofilina: pueden dar lugar a inhibición mutua de los efectos terapéuticos.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en envases bien cerrados, entre 15 - 30°C.

Información básica para el paciente

Evitar la suspensión abrupta del tratamiento, tragar entero sin triturar, romper o masticar. precaución si se requiere cualquier tipo de intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) o tratamiento de emergencia, los diabéticos: pueden enmascarar signos y síntomas de hipoglucemia o causar aumento de las concentraciones de glucosa en la sangre o prolongar la hipoglucemia, precaución al conducir o hacer cosas que requieran estar alerta, debido a su posible somnolencia, vértigo o mareo, durante la exposición al frío debido a un posible aumento de la sensibilidad al frío, pacientes con alergias a alimentos, medicamentos, o veneno de insectos con aguijón: posible aumento en la severidad de las reacciones alérgicas, atención al levantarse repentinamente de una posición acostada o sentada, especialmente durante el inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis, precaución en el uso de alcohol, mientras está de pie por períodos prolongados o hacer ejercicios y durante épocas calurosas, porque potencia efectos de hipotensión ortostática.

Advertencia complementaria

Monitorar el pulso, notificar si el pulso cae por debajo de la tasa designado por el médico, monitorear función cardíaca y presión arterial.

CARVEDILOL

R: C

Tabletas 25 mg, 6,25 mg

Indicaciones

ICC (coadyuvante).

Dosis

Adultos: Inicial: VO, 3,125 mg 2 v/d durante 2 sem, se toma con alimentos, si se tolera, puede incrementarse a 6,25 mg 2 v/d. La dosis se puede entonces doblar cada 2 sem a la dosis más alta tolerada por el paciente. En cada aumento de dosis, el paciente debe ser observado durante 1 hora en busca de signos de mareos o aturdimiento. En pacientes que reciben digitálicos, diuréticos y/o enzima convertidora de angiotensina (ECA), la dosis de estos medicamentos debe ser estabilizado antes de iniciar el tratamiento con carvedilol. Antes de cada aumento de dosis de carvedilol, debe ser determinada la tolerabilidad de carvedilol por la evaluación del paciente para detectar síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, (vasodilatación vértigo, mareo, hipotensión sintomática), o bradicardia. Los síntomas de vasodilatación pueden responder a una reducción de la dosis de diuréticos o IECA, y si aún no se alivia reducir la dosis de carvedilol. La dosis de carvedilol no debe incrementarse hasta que los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la vasodilatación se han estabilizado.

Niños: Dosis habitual niños menores de 18 a, su seguridad y eficacia no han sido establecidas.

Farmacocinética

Absorción rápida y extensa, biodisponibilidad 25 - 35%, Vd 115 L. La UPP es muy alta 98%, principalmente ligado a albúmina. Eliminación fecal y biliar. El t_{1/2} es de 7 - 10 h. No parece ser eliminado por hemodiálisis.

Precauciones

(1) Embarazo: puede causar restricción del crecimiento intrauterino, hipoglucemia neonatal y bradicardia, mayor riesgo en hipertensión

severa. (2) **Lactancia:** monitorear al niño, posible toxicidad debido a β bloqueador, cantidad presentes en la leche es demasiado pequeña. (3) **Pediatría:** la seguridad y eficacia no ha sido establecida. (4) **Geriatría:** pacientes de 65 a, o más no han demostrado problemas específicos que limiten su utilidad. (5) **Insuficiencia hepática:** evitar. (6) **Insuficiencia renal:** reducir dosis si es GFR es menor de 20 mL/min/1,73 m² (máximo 10 mg/d). (7) **Evitar la suspensión abrupta en enfermedad cardíaca isquémica.** (8) **Bloqueo AV de primer grado.** (9) **Antecedente de enfermedad de vías aéreas obstruidas:** iniciar cuidadosamente y monitorear función pulmonar. (10) **Hipertensión portal:** riesgo de deterioro de función hepática. (11) **Diabetes.** (12) **Miastenia gravis.** (13) **Síntomas de hipoglicemia y tirotoxicosis puede ser enmascarada.** (14) **Psoriasis.** (15) **Antecedentes de hipersensibilidad:** puede incrementar sensibilidad a alérgenos y resultar en más serias respuestas de hipersensibilidad. (16) **Puede reducir respuesta a adrenalina.** (17) **Monitorear función renal durante el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca que también tienen insuficiencia renal.** (18) **Presión arterial baja.** (19) **Cardiopatía isquémica o enfermedad vascular difusa.**

Contraindicaciones

Asma bronquial, condiciones broncoespásticas relacionadas o antecedentes de enfermedad obstructiva de la vía aérea (EPOC), angina de Prinzmetal, bradicardia severa, hipotensión, síndrome de enfermedad sinusal (sin marcapaso), bloqueo AV de segundo o tercer grado, choque cardiogénico, acidosis metabólica, enfermedad arterial periférica severa, feocromocitoma, insuficiencia hepática clínicamente manifiesta, hipersensibilidad a carvedilol, antecedentes de reacciones anafilácticas severas a alérgenos, condiciones broncoespásticas no alérgicas, diabetes, hipoglicemia, hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca aguda descompensada o que requieren inotrópicos por vía IV.

Reacciones adversas

Frecuentes: alergia; bradicardia, dolor torácico, mareos, disnea, edema, generalizado, edema, periférico, hipotensión postural, síncope, aumento de peso, dolor de espalda, diarrea, fatiga, parestesia, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: fiebre, hematuria, daño hepático, depresión, mental, trombocitopenia, dolor abdominal, artralgia, visión borrosa, insomnio, lagrimeo, mialgias, náuseas, faringitis, rinitis, sudor, vómitos, disminución de la circulación periférica, edema periférico y dolor en las extremidades, boca seca, ojo seco, irritación de los ojos, impotencia, alteraciones de la micción, síntomas similares a la influenza.

Raras: angina de pecho, bloqueo AV, la exacerbación de la claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, reacciones alérgicas de la piel, la exacerbación de la psoriasis, congestión nasal, sibilancias, estado de ánimo deprimido, alteraciones del sueño, parestesias, insuficiencia cardíaca, los cambios en las enzimas hepáticas, trombocitopenia, leucopenia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para síntomas de choque (con intoxicación grave), el tratamiento con antidotos debe continuarse durante un período de tiempo adecuado, coherente con las 7 - 10 h de t_{1/2} de carvedilol. El tratamiento es sintomático y de soporte y puede incluir: monitoreo del paciente, ser colocado en posición supina, observado y tratado en condiciones de cuidados intensivos. Para disminuir la absorción en caso de sobredosis de recientemente ingesta, lavado gástrico o emesis inducida, para bradicardia excesiva administrar atropina IV, si la bradicardia es resistente al tratamiento, se recomienda la terapia de marcapasos, para broncoespasmo β -adrenérgicos IV o por inhalación o simpaticomiméticos, aminofilina IV, para soporte cardiovascular glucagón IV o simpaticomiméticos: dobutamina, isoproterenol o adrenalina, para vasodilatación periférica: adrenalina o noradrenalina con un segui-

miento continuo, para convulsiones diazepam IV o clonazepam.

Interacciones

Medicamentos

Adrenalina: riesgo incrementado de severa hipertensión, bradicardia, respuesta de adrenalina puede ser disminuida.

Agentes antidiabéticos, sulfonilurea, insulina: el uso simultáneo con carvedilol puede aumentar los niveles de glucosa en suero.

Agentes bloqueadores de los canales de calcio, diltiazem, verapamilo: el uso concomitante de carvedilol ha dado lugar a casos aislados de trastornos de la conducción.

Alfa bloqueadores: realza efecto hipotensivo.

Amiodarona: se incrementa riesgo de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.

Antiarrítmicos: se incrementa depresión miocárdica.

Ciclosporina: aumenta concentración plasmática de ciclosporina.

Clonidina: se incrementa riesgo de hipertensión pos suspensión súbita del medicamento.

Diltiazem: se incrementa riesgo de bloqueo AV y bradicardia.

Dobutamina, noradrenalina: se incrementa riesgo de severa hipertensión y bradicardia.

Flecainide: se incrementa riesgo de depresión miocárdica y bradicardia.

Moxisilite: posible hipotensión postural severa.

Nifedipino: posible hipotensión severa e insuficiencia cardíaca.

Prazosina: se incrementa riesgo de hipotensión a la primera dosis.

Verapamil: asistolia, severa hipotensión e insuficiencia cardíaca.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en envase hermético resistentesa la luz. Proteger de la humedad.

Información básica para el paciente

Tomar la medicación a la misma hora cada día para mantener el efecto terapéutico, tomar los medicamentos con los alimentos. Precaución

al conducir o realizar tareas que requieran estar alerta, debido a la posibilidad de mareos, sensación de mareo o desvanecimiento por hipotensión postural, cuidado al ponerse de pie rápidamente, por posible caída de la presión arterial, puede provocar mareos o desmayos, sentado o acostado puede ayudar a aliviar estos síntomas, Consultar con el médico si experimentar mareos o desmayos, puede ser necesario un ajuste de dosis, precaución si se requiere cualquier tipo de intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) o tratamiento de emergencia, para pacientes diabéticos comprobar con el médico si se producen los cambios en las concentraciones de azúcar en sangre, para pacientes con ICC comprobar con el médico si experimenta aumento de peso o mayor dificultad para respirar, debido al posible empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, para pacientes que usan lentes de contacto comprobar con el médico si se produce disminución del lagrimeo. Los niveles plasmáticos del carvedilol en los ancianos son un 50% más en promedio, en comparación con sujetos más jóvenes y la incidencia de mareos como efecto secundario es mayor en los ancianos que en pacientes más jóvenes.

12.5 Antitrombóticos

La agregación plaquetaria es importante en la hemostasis y también está comprendida en la formación de trombos, particularmente en la circulación arterial. Las drogas antiplaquetarias reducen la agregación de la plaqueta y se usan para prevención de tromboembolismos extensos en pacientes que han sufrido infarto de miocardio, ataque isquémico o ataques isquémicos transitorios, o angina inestable y para la prevención primaria de un evento tromboembólico en pacientes con riesgo. Algunos también se usan para la prevención de reoclusión o reestenosis seguida de angioplastia y procedimientos de desviación (bypass).

Las drogas antiplaquetarias actúan a través de una amplia gama de mecanismos. La aspi-

rina es la más usada; actúa por inhibición irreversible de la ciclo-oxigenasa de la plaqueta y previniendo la síntesis de tromboxano.

Se usan trombolíticos o antitrombóticos en el tratamiento de desórdenes tromboembólicos como el infarto de miocardio, tromboembolismo arterial periférico y en tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y algunos pueden usarse en ataques isquémicos. Ellos también son usados para aclarar el bloqueo de cánulas y desviaciones.

Los trombolíticos como estreptokinasa activan el plasminógeno para formar plasmina, enzima proteolítica que degrada la fibrina produciendo la disolución de trombos.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

R: D

Tabletas 80 - 100 mg

Indicaciones

(1) Inhibidor de la agregación plaquetaria. (2) Ataques isquémicos transitorios.

Dosis

Adultos: Inhibidor de la agregación plaquetaria, VO 80 a 325 mg/d, con las siguientes excepciones: ataques isquémicos, transitorios (tromboembolismo cerebral, recurrente) VO 1 g/d, puede reducirse a 325 mg/d, ataques isquémicos transitorios, que ocurren en asociación con prolapso de la válvula mitral, VO, 325 mg a 1g/d, prevención de trombosis coronaria, VO, 325 mg 7 h después de la operación (a través de una sonda nasogástrica), luego 325 mg 3 v/d con 75 mg de dipiridamol. El dipiridamol puede suspenderse una semana después de la operación, pero el ácido acetil salicílico debe ser continuado indefinidamente.

Farmacocinética

Absorción oral rápida a nivel del tracto GI (estómago e intestino delgado). Los alimentos disminuyen la velocidad pero no el grado de absorción. Distribución rápida en la mayoría

de fluidos y tejidos del organismo. La UPP es alta, 80 a 90% (salicilato). Es metabolizado por estererasas a salicilato (activo) a nivel de mucosa GI (durante la absorción), hígado (microsomias), plasma, hematíes y líquido sinovial. Luego el salicilato es metabolizado principalmente en el hígado. Su $t_{1/2}$ es 15 a 20 min como AAS y como salicilato 2 a 3 h (dosis bajas), 5 a 6 h (dosis mayor a 1 g) ó 10 a 12 h (dosis mayores). Excreción renal como ácido salicílico y metabolitos conjugados.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria. En el tercer trimestre, el uso crónico con altas dosis complica el trabajo de parto e incrementa el riesgo de hemorragia fetal o neonatal. Durante la fase final del embarazo aumenta el riesgo de parto con producto muerto o muerte del neonato, posiblemente debido a hemorragia o cierre prematuro del ductus arterioso fetal, posiblemente hipertensión pulmonar persistente del recién nacido; kernicterus en recién nacidos con ictericia y menor peso del recién nacido. (2) **Lactancia:** no se han descrito problemas a dosis analgésicas habituales. Sin embargo, se excreta en leche materna y con el uso crónico de dosis elevadas el lactante puede ingerir cantidades suficientes para producir efectos adversos, evitar posibles riesgos, del síndrome de Reye, el uso regular de dosis altas podría dañar la función plaquetaria y producir en el bebé hipoprotrombinemia neonatal si depósitos de vitamina K son bajos. (3) **Pediatría:** el uso de ácido acetil salicílico puede estar asociado al desarrollo del síndrome de Reye en niños y adolescentes con enfermedades que cursan con cuadros febriles agudos, especialmente influenza (gripe) y varicela. (4) **Geriatría:** son más susceptibles a los efectos tóxicos, debido posiblemente a una disminución de la función renal. Se recomienda una reducción de la dosificación inicial del paciente, especialmente en el tratamiento prolongado, si la dosis reducida no fuera eficaz, se puede aumentar gradualmente según lo tolere

el paciente. (5) **Insuficiencia renal:** puede producir retención de sodio y agua, se incrementa el $t\frac{1}{2}$, puede ser necesario ajustar la dosificación, aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal. (6) **Insuficiencia hepática:** aumenta el riesgo de hemorragia, evitar si es severa, evitar en grave riesgo de trastorno de hemorragia gastrointestinal. (7) **Gastritis erosiva o úlcera péptica:** aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal. (8) **Asma:** mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad broncoespástica. (9) **Hipoprotrombinemia o deficiencia de vitamina K:** aumenta el riesgo de hemorragia. (10) **Anemia:** puede exacerbarse por la pérdida de sangre gastrointestinal durante el tratamiento con AAS. (11) **Cirugía:** se recomienda descontinuar el fármaco una semana antes. (12) **Deficiencia de G6PDH:** puede producir anemia hemolítica.

Contraindicaciones

Antecedentes de angioedema, anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad a salicilatos u otros AINE, polipos nasales asociados con asma inducidos o exacerbados por AAS, úlceras sangrantes, estados hemorrágicos activos, trastornos de la coagulación, hemofilia, trombocitopenia. Niños menores de 12 años lactancia (asociación con síndrome de Reye), asma, varicela, influenza.

Reacciones adversas

Frecuentes: irritación gastrointestinal, náusea, vómito, molestias digestivas, anorexia, dispepsia, pirosis, sangrado oculto.

Poco frecuentes: anemia, anemia hemolítica (deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), trombocitopenia, prolongación del tiempo de sangría; reacción alérgica broncoespástica; dermatitis alérgica; úlcera y/o hemorragia gastrointestinal; tinnitus, vértigo, disminución de la audición; hepatitis, irritación gastrointestinal, hemorragia subconjuntival.

Tratamiento de sobredosis

Medidas generales. Incrementar la eliminación urinaria del fármaco administrando bicarbonato de sodio. Mantener balance hidro-

electrolítico y ácido base. Si fuera necesario, administrar sangre o vitamina K para tratar la hemorragia. En sobredosis severa se puede realizar transfusión sanguínea, hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemoperfusión.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol u otros AINE: incremento del riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinal.

Alcalinizantes urinarios (inhibidores de anhidrasa carbónica, citratos, bicarbonato de sodio, uso crónico o altas dosis de antiácidos): disminuye la efectividad del AAS (se incrementa la excreción de salicilatos disminuyendo las concentraciones plasmáticas). La acidosis metabólica producida por los inhibidores de anhidrasa carbónica puede dar lugar a una mayor penetración del salicilato en el cerebro y aumentar el riesgo de toxicidad en pacientes que reciben altas dosis de salicilatos.

Anticoagulantes, antiplaquetarios y agentes trombolíticos: incremento del riesgo de hemorragia.

Antidepresivos SSRI, coumarinas, fenindiona, venlafaxine: se incrementa riesgo de hemorragia.

Corticosteroides: incremento del riesgo de sangrado y ulceración gastrointestinal.

Heparinas: se realza efecto anticoagulante.

Inhibidores ECA: disminuye la efectividad de los inhibidores ECA.

Insulina o hipoglicemiantes orales: incremento del efecto antidiabético (por desplazamiento de proteínas séricas), el ajuste de dosis puede ser necesario.

Cefamandol, cefoperazona, cefotetan o ácido valproico: incremento del riesgo de sangrado (causan hipoprotrombinemia).

Metotrexato: incremento del riesgo de toxicidad del metotrexato (por disminución de su depuración renal).

Vancomicina: incremento del riesgo de ototoxicidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pruebas de glucosa en orina: con el uso crónico de 2,4 g/d o más de AAS, los salici-

latos pueden producir un falso positivo con el método de Benedict (sulfato de cobre) o falso negativo con el método enzimático (tiras reactivas).

Prueba de Gerhardt para ácido acetilacético en orina: interfiere con el dosaje.

Determinación de ácido úrico en suero: resultados falsamente aumentados con los métodos colorimétricos.

Tiempo de protrombina: puede estar aumentado con grandes dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en ambientes secos, en envases herméticos (se produce hidrólisis en ambientes húmedos).

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con (o después de) los alimentos o con un vaso lleno de agua para disminuir la irritación gastrointestinal. Control médico en niños con enfermedad febril aguda, especialmente influenza o varicela (asociación con síndrome de Reye). En uso crónico o asociación con otras medicaciones es necesaria la monitorización periódica de sangrado gastrointestinal. No usar en el tercer trimestre del embarazo.

Advertencia complementaria

Suspender su uso 7 días antes de cualquier procedimiento quirúrgico.

ESTREPTOQUINASA R: C

Inyectable 1 500 000 UI

Indicaciones

(1) Trombosis arterial. (2) Oclusión de cánula arterio venosa. (3) Trombosis venosa profunda. (4) Oclusión de cateter venoso central. (5) Empiema o efusión paraneumónica.

Dosis

Adultos: Trombosis arterial: dosis de carga, 250 000 UI IV en 30 min, después 100 000 UI/hr por 24 - 72 h. Oclusión de cateter arte-

riovenoso: instilar 250 000 UI/2 mL dentro de cada rama ocluida del cateter, liberar grapa por 2 h, aspirar el contenido de la rama(s) de cánula infundida, enjuagar con solución salina. Oclusión de cateter venoso central: instilar 10 000 UI dentro del cateter ocluido por 1 h, aspirar el contenido y enjuagar con solución salina. Trombosis venosa profunda: dosis de carga 250 000 UI IV en 30 min, después 100 000 UI/hr por 72 h. Empiema: 250 000 UI en 100 mL NS instilado intrapleuramente por 2 - 4 h 1 - 2 v/d por 3 - 5 d.

Niños: Trombosis arterial: dosis de carga 1 000 UI/kg IV en 5 - 30 min, continuar infusión, 1 000 UI/kg/h hasta un máximo de 24 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** los fármacos trombolíticos pueden provocar la separación prematura de la placenta en las primeras 18 sem de embarazo, hay riesgo de hemorragia materna durante el embarazo y el puerperio, riesgo teórico de hemorragia fetal durante el embarazo. (2) **Insuficiencia hepática:** los medicamentos trombolíticos deben evitarse en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que existe un mayor riesgo de hemorragia. (3) **Antecedentes de infección estreptocócica:** dentro de los 5 días a 12 meses. (4) **Administración previa de anistreplasa o estreptoquinasa:** dentro de los 5 días a 12 meses. (5) **Perforación venosa y arterial:** debe ser minimizada. (6) **Cirugía mayor reciente:** desviación injerto arteriocoronario, biopsia de órgano. (7) **Perforación previa de vasos no comprendidos.** (8) **Enfermedad cerebrovascular.** (9) **Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente.** (10) **Trauma reciente.** (11) **Hipertensión sistólica:** presión arterial mayor o igual 180/110 mmHg. (12) **Riesgo de sangrado:** procedimientos de punción venosa o invasivos. (13) **Compresión externa del pecho.** (14) **Ancianos hipertensos.** (15) **Condiciones en las que la trombolisis podría dar lugar a complicaciones tromboembólicas.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a estreptoquinasa, hipertensión severa no controlada, hemorragia interna activa, cirugía intracraneal reciente o intraespinal o trauma dentro de los 2 meses, neoplasia intracraneal, malformación arterio venosa o aneurisma, diátesis hemorrágica conocida, antecedentes de accidente cerebro vascular dentro de los 2 meses, mayor probabilidad de trombosis cardiaca izquierda, Ej. Estenosis mitral con fibrilación atrial, endocarditis bacteriana subaguda, defectos hemostáticos, disfunción renal o hepática severa, embarazo, retinopatía hemorrágica diabética u otra condición oftálmica hemorrágica, tromboflebitis séptica o cánula arteriovenosa ocluida en un lugar seriamente infectado, edad avanzada, pacientes que estén recibiendo actualmente terapia con anticoagulantes, trauma o cirugía (incluida la extracción dental), defectos de coagulación, disección aórtica, aneurisma, coma, síntomas de posibles úlcera péptica, sangrado vaginal abundante, hipertensión grave, enfermedad pulmonar activa con cavitación, pancreatitis aguda, pericarditis, varices esofágicas, reacciones alérgicas previas a estreptoquinasa, persistencia prolongada de anticuerpos contra la estreptoquinasa, estreptoquinasa no debe ser utilizada de nuevo más allá de 4 días de su primera administración.

Reacciones adversas

Frecuentes: hipotensión, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y sangrado.

Poco frecuentes: taquicardia, bradicardia, arritmia reperfusión, edema pulmonar no cardiogénico, polineuropatía, shock anafiláctico, cuando se usan trombolíticos en el infarto de miocardio, arritmias e isquemia reperfusión recurrentes, angina de pecho, edema cerebral y pulmonar, hipotensión, dolor de espalda, fiebre y convulsiones, sangrado generalmente limitado al sitio de la inyección, pueden ocurrir hemorragia intracerebral o hemorragia de otros sitios.

Raras: embolia (debido a los coágulos que se desprenden del trombo original o embolias de

cristales de colesterol), reacciones alérgicas (incluyendo erupción cutánea, enrojecimiento y uveítis) y anafilaxia.

Tratamiento de sobredosis

Se recomienda que el equipo y los medicamentos (adrenalina, glucocorticoides y antihistamínicos) estén inmediatamente disponibles para el tratamiento de anafilaxia. Algunos investigadores han administrado (glucocorticoides 100 mg de hidrocortisona o metilprednisolona por vía IV) y/o un antihistamínico (50 mg de difenhidramina, por vía IV) antes de la administración de estreptokinasa, para disminuir el riesgo de hipersensibilidad grave y reacciones febriles.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes, cumarina o derivados indandiona o enoxaparina o heparina: uso concurrente con agentes antitrombóticos o trombolíticos aumenta el riesgo de hemorragia.

Agentes antifibrinolíticos, ácido aminocaproico, aprotinina, el ácido tranexámico: las acciones de los agentes antifibrinolíticos y de los agentes trombolíticos son antagónicas.

Cefamandol o cefoperazona o cefotetán o plicamicina o ácido valproico: estos medicamentos puede causar hipoprotrombinemia, además, plicamicina o ácido valproico puede inhibir la agregación plaquetaria, el uso concurrente con un agente trombolítico puede aumentar el riesgo de hemorragia grave, no se recomienda.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), indometacina, fenilbutazona o inhibidores de la agregación plaquetaria, aspirina, dipiridamol o inhibidores de la GP IIb y IIIa o sulfipirazona o ticlopidina: su utilización concomitante puede aumentar el riesgo de sangrado.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C.

Información básica para el paciente

El paciente debe notificar a su médico tratante sobre reciente (dentro de 2 meses), accidente

cerebro vascular cirugía intracraneal o intratecal o trauma, previo a la administración del medicamento.

Advertencia complementaria

Diluir con NS o dextrosa 5% en agua, no agitar, para infarto de miocardio administrar tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de las 4 horas, para embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda o trombosis arterial, administrar tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de los 7 días, puede ser filtrado con filtros de 8 micrones o mayores. En infarto de miocardio, la administración de estreptoquinasa puede causar marcada disminución en los niveles de plasminógeno y fibrinógeno e incremento en el tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina, que usualmente se normalizan dentro de las 12 a 24 horas, si se ha administrado heparina discontinuarla y el tiempo de tromboplastina parcial activada debe ser menor de dos veces el valor de control normal antes de empezar la terapia trombolítica, después de la administración de estreptoquinasa, si es indicado el tratamiento anticoagulante debe ser iniciado después que el tiempo de tromboplastina parcial activada a disminuido a 2 veces el valor de control normal. El inyectable estreptoquinasa debe reconstituirse inmediatamente antes de usarla.

ALTEPLASA

R: C

Inyectable 50 mg

Indicaciones

(1) Accidente cerebro vascular agudo. (2) Embolia pulmonar.

Dosis

Accidente cerebrovascular agudo (tratamiento debe comenzar dentro de 3 h de inicio de los síntomas), IV durante 60 min, 900 μ g/kg (máximo 90 mg); inicial de 10% de la dosis por inyección IV, el resto por infusión IV, personas mayores de 80 años no se recomienda.

Embolia pulmonar: 10 mg en *inyección intravenosa* durante 1 - 2 min, seguidos de la *perfusión intravenosa* de 90 mg durante 2 h; como máximo, 1,5 mg/kg para los pacientes que pesen menos de 65 kg.

Farmacocinética

Respuesta inicial trombolisis coronaria, IV 30 min, tiempo de respuesta máxima, IV 60 min tiempo hasta alcanzar concentración máxima IV 20 - 40 min. El t_{1/2} es de 4,4 a 7 min. Metabolismo hepático. Se excreta en la leche materna. Vida media de eliminación entre 26,5 a 46 minutos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** posibilidad de desprendimiento prematuro de placenta en primeras 18 sem, riesgo de hemorragia materna durante el embarazo y el posparto, riesgo teórico de la hemorragia fetal durante el embarazo. (2) **Lactancia:** no se conoce si pasa a la leche materna, de ser necesario administrar con cuidado. (3) **Pediatría:** su seguridad y eficacia no han sido establecidos; sin embargo, el medicamento se ha utilizado con cierto éxito en algunos recién nacidos y niños con trombosis de la vena cava, aorta o arterias periféricas; lisis de éxito de embolia pulmonar, sin complicaciones hemorrágicas. (4) **Geriatría:** tener cuidado con pacientes mayores de 75 años pueden tener mayor riesgo de hemorragia intracraneal. (5) **Insuficiencia hepática severa:** evitar, se incrementa riesgo de hemorragia. (6) **Administración en bolo.** (7) **Cirugía mayor reciente** (dentro de 10 d). (8) **Accidente cerebrovascular agudo.** (9) **Monitorear hemorragia intracraneal y presión sanguínea.** (10) **Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente.** (11) **Trauma reciente:** dentro de 10 días. (12) **Hipertensión:** presión sistólica mayor de 180 mm Hg y diastólica mayor de 110 mm Hg. (13) **Pericarditis aguda.** (14) **Endocarditis bacteriana subaguda.** (15) **Condiciones de hemorragia oftálmica.** (16) **Tromboflebitis séptica.** (17) **Mayor de 75 años.** (18) **Hemorragia menstrual activa.** (19) **Cono-**

ciamiento o sospecha de catéter infectado. (20) Excesiva presión durante instilación de catéter. (21) Pacientes que reciben anticoagulantes orales. (22) Ictus agudo: monitorear hemorragia intracraneal, presión arterial.

Contraindicaciones

Hemorragia activa reciente, traumatismo o cirugía (incluida la extracción dental), defectos de la coagulación, diátesis hemorrágica conocida, disección de aorta, coma, accidente cerebrovascular severo, antecedentes de enfermedad cerebrovascular, sobre todo episodios recientes o con discapacidad residual, convulsión acompañada de accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular con antecedentes de diabetes, accidente cerebrovascular dentro de los últimos 3 meses, hipoglicemia, hiperglicemia, síntomas recientes de posible ulceración péptica, hemorragia vaginal intensa, hipertensión severa no controlada, enfermedad pulmonar activa con cavitación, pancreatitis aguda, hepatopatía grave, varices esofágicas reciente (dentro de 2 meses), cirugía intracraneal, intraespinal o traumatismo, neoplasia intracraneal, malformación arteriovenosa o aneurisma, antecedentes de accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes.

Reacciones adversas

Frecuentes: sangrado o anafilaxia, fiebre, hipotensión, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos.

Poco frecuentes: hemorragia en los tejidos subcutáneos; insuficiencia renal aguda, infarto cerebral; hipertensión; infarto de miocardio; pancreatitis; síndrome "dedo púrpura"; oclusión de arteria retiniana; rhabdomiólisis, hemorragia interna, derrame cerebral, accidente cerebro vascular hemorrágico o tromboembólico, cuando se usan trombolíticos en el infarto de miocardio, arritmias e isquemia reperfusión recurrentes, angina de pecho, edema cerebral y pulmonar, hipotensión, dolor de espalda, fiebre y convulsiones, sangrado generalmente limitado al sitio de la inyección, pueden ocu-

rrir hemorragia intracerebral o hemorragia de otros sitios.

Raras: lesiones en la piel, reacción alérgica, embolia (debido a los coágulos que se desprenden del trombo original o embolias de cristales de colesterol), reacciones alérgicas (incluyendo erupción cutánea, enrojecimiento y uveítis) y anafilaxia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Si la hemorragia es menor aplicar medidas locales, como la presión en el sitio de la hemorragia. El tratamiento trombolítico no debe ser interrumpido a menos que dichas medidas no tengan éxito y se determina que el riesgo para el paciente supere el beneficio de continuar el tratamiento. Si la hemorragia es incontrolable o interna, suspender terapia trombolítica si es necesario, sustitución de la sangre perdida y la inversión de la tendencia a la hemorragia se puede lograr mediante la administración de sangre fresca, concentrado de hemáties, crioprecipitado o plasma fresco congelado, plaquetas y/o desmopresina, expansores de volumen plasmático pueden ser administrados, para bradicardia administrar atropina, para arritmias de reperfusión administrar lidocaína o procainamida. La cardioversión eléctrica puede ser necesaria para la taquicardia ventricular o fibrilación. Para la reacción de hipersensibilidad leve administrar antihistamínicos y glucocorticoides en caso necesario, en hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica suspender terapia trombolítica y administrar epinefrina, antihistamínicos y/o glucocorticoides también pueden ser administrados según sea necesario, si se produce hipotensión súbita durante la administración reducir la tasa de infusión, si la hipotensión súbita ocurre en otras circunstancias o no responde a una reducción en la velocidad de infusión, colocar al paciente en posición de Trendelenburg y/o la administración de expansores de volumen (excepto dextranos), atropina, y/o un vasopresor como dopamina, si las circunstancias clínicas lo permitan, Para la fiebre administrar

paracetamol si se requiere tratamiento, no se recomienda la administración de dosis múltiples de aspirina

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes, cumarina o derivado de indandiona, enoxaparina, heparina: el uso simultáneo con agentes antitrombóticos o trombolíticos aumenta el riesgo de hemorragia.

Agentes antifibrinolíticos: las acciones de los agentes antifibrinolíticos y de los agentes trombolíticos son antagónicas.

Cefamandol, cefoperazona, cefotetano, plicamicina, ácido valproico: su uso concurrente puede causar hipoprotrombinemia.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la agregación plaquetaria: el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Almacenamiento y conservación

Alteplasa debe ser reconstituido con agua estéril para inyección, sin conservantes, a una concentración de 1 mg/mL, una vez reconstituido debe utilizarse dentro de las 8 horas cuando se almacena entre 2 - 30°C, puede administrarse reconstituido en 1 mg/mL o puede ser aún más diluida a 0,5 mg/mL con solución salina normal o dextrosa al 5%, es estable hasta 8 horas a temperatura ambiente en estas soluciones.

Información básica para el paciente

Este medicamento se le dará al paciente hospitalizado. Se administra directamente a través de una de sus venas.

Advertencia complementaria

No está recomendado en mayores de 80 años.

12.6 Hipolipidemiantes

Bajando la concentración de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) y elevando las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) se reduce la progresión de aterosclerosis coronaria y puede inducirse incluso la regresión.

Las estatinas son drogas de primera opción para tratar hipercolesterolemia, pueden usarse estatinas o fibratos, solos o juntos para tratar la hiperlipidemia mixta. La hiperlipidemia severa requiere a menudo una combinación de drogas reguladoras de lípidos como una estatina con el ezetimibe o con un fibrato; las combinaciones de una estatina con ácido nicotínico o un fibrato (llevan un riesgo de efectos adversos, incluso rhabdomiolisis y deben usarse con cuidado), por consiguiente no deben usarse concomitantemente gemfibrozil y estatinas.

Las estatinas inhiben competitivamente a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, involucrada en la síntesis de colesterol, sobre todo en el hígado. Ellos son más eficaces que otras clases de drogas en la disminución del colesterol-LDL pero menos eficaz que los fibratos reduciendo los triglicéridos.

Las estatinas reducen eventos coronarios, todos los eventos cardiovasculares y la mortalidad total, deben ser considerados para todos los pacientes, incluso en el anciano, el riesgo de enfermedad cardiovascular como las enfermedades cardio-coronarias (incluyendo historia de angina o de infarto agudo de miocardio), enfermedad arterial oclusiva (incluyendo la enfermedad vascular periférica, ataques no-hemorrágicos o ataques isquémicos transitorios), o diabetes mellitus.

También se usan las estatinas para la prevención secundaria de eventos coronarios y cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardio-coronaria (incluso con historia de angina o de infarto agudo de miocardio), enfermedad arterial periférica, o historia de ataque. También se usan estatinas en la prevención primaria de eventos coronarios en pacientes con alto riesgo.

Las estatinas debe usarse con precaución en aquellos pacientes con historia de enfermedad hepática o con ingesta elevada de alcohol (su

uso debe evitarse en pacientes con enfermedad hepática actual). El hipotiroidismo debe manejarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con una estatina, las pruebas de función hepática deben llevarse a cabo antes y dentro de 1-3 meses de empezado el tratamiento y después de esto en intervalos de 6 meses durante 1 año, a menos que se indique más pronto por síntomas sugestivos de hepatotoxicidad. El tratamiento debe discontinuarse si la concentración sérica de transaminasa sube a y persiste a 3 veces el límite superior del rango de la referencia. Deben aconsejarse a los pacientes que informen sobre dolor musculares inexplicados.

Las estatinas se contraíndican en la enfermedad hepática activa (o las pruebas hepáticas persisten elevadas), en la lactancia, en el embarazo (durante el tratamiento se requiere una adecuada medida de contracepción, así como 1 mes después).

La miositis reversible es un raro pero significativo efecto adverso de las estatinas. Las estatinas también causan dolor de cabeza, alteración de las pruebas de función hepática, raramente, hepatitis, parestesia, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea, náusea, vómitos, salpullido y reacciones de hipersensibilidad (incluso el angioedema y anafilaxia).

ATORVASTATINA (COMO SAL CÁLCICA)

R: X

Tableta 20 mg, 40 mg

Indicaciones

(1) Hipercolesterolemia primaria. (2) Hiperlipidemia combinada. (3) Hipercolesterolemia familiar.

Dosis

Adultos: Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada, usualmente 10 mg 1 v/d; si es necesario, puede ser incrementada en intervalos de por lo menos 4 semanas

hasta un máximo de 80 mg 1 v/d; hipercolesterolemia familiar, inicialmente 10 mg/d, incrementando en intervalos de por lo menos 4 sem a 40 mg 1 v/d; si es necesario mayor incremento hasta un máximo de 80 mg 1 v/d (o 40 mg 1 v/d combinado con resinas de intercambio aniónico en hipercolesterolemia familiar heterozigota).

Niños: 10 - 17 años, hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada hasta 20 mg 1 v/d (la experiencia es limitada con dosis mayores), 10 - 17 años, hipercolesterolemia familiar, usualmente 10 mg 1 v/d (hay limitadas experiencias con dosis alrededor de 20 mg/d).

Farmacocinética

Es rápidamente absorbido, biodisponibilidad 14%, el jugo de frutas en cantidades mayores interfiere con el metabolismo, causando incremento en la concentración máxima y AUC, UPP 98%. Biotransformación por orto y para hidroxilación, sus metabolitos son farmacológicamente activos, $t_{1/2}$ de eliminación 14 h, tiempo de concentración máxima 1 - 2 h. Se elimina principalmente por las heces (vía biliar) y por el riñón en menos del 2%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** evitar, se han reportado anomalías congénitas; desminuye la síntesis de colesterol y posiblemente afecta el desarrollo fetal, anticoncepción adecuada es necesaria durante el tratamiento y un mes después. (2) **Lactancia:** fabricantes recomiendan evitarlo. (3) **Insuficiencia hepática:** evitar en enfermedad hepática activa o persistentes elevaciones inexplicadas de transaminasas séricas que superen 3 veces los valores máximos de referencia, realizar pruebas de función hepáticas antes y dentro de los 3 meses de inicio del tratamiento, luego a los 6 meses y al año. (4) **Insuficiencia renal.** (5) **Alcoholismo crónico:** evitar uso. (6) **Hipotiroidismo** debe ser manejado adecuadamente antes de iniciar tratamiento con estatinas. (7) **Miopatía.** (8) **Rabdomiolisis.** (9) **Porfiria aguda.**

Contraindicaciones

Enfermedad hepática activa, persistente prueba anormal de función hepática, embarazo (anticoncepción durante el tratamiento y después de un mes de terminado tratamiento), en lactancia evitar, se han reportado anomalías congénitas, la disminución de la síntesis de colesterol posiblemente afecta desarrollo fetal.

Reacciones adversas

Frecuentes: cefaleas, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea, náusea, vómito, dolor de pecho, angina, insomnio, vértigo, hipoestesia, artralgia, dolor de espalda, dolor de pecho, angina, insomnio, vértigo, artralgia.

Poco frecuentes: mialgia, miositis, miopatía, anorexia, malestar general, amnesia, impotencia, trombocitopenia, tinnitus, alopecia, aumento de peso, hipoglucemia, hiperglucemia.

Raras: miositis, mialgia, miopatía, reacciones de hipersensibilidad: angioedema, anafilaxia, pancreatitis, neuropatía periférica, edema periférico, rabdomiolisis, ictericia colestásica, edema periférico.

Muy raras: disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, trombocitopenia, vasculitis, eczema, dermatitis, exantema buloso, síndrome semejante a LES, hepatitis, ictericia colestásica, hipoglicemia, hiperglicemia, síndrome Stevens Johnson, cefaleas, parestesia, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, náusea, vómito, diarrea, insuficiencia hepática, alteraciones en las pruebas de función hepática, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos del sueño, dolor de cabeza, mareos, depresión, parestesia, astenia, neuropatía periférica, fatiga, trombocitopenia, artralgias, alteraciones visuales, alopecia y reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, prurito, urticaria), muy raramente reacciones de lupus eritematoso, alteraciones del gusto, ginecomastia, pérdida de audición, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Interacciones**Medicamentos**

Ácido fusídico, ácido nicotínico, amprenavir, atazanavir, ciclosporina, colchicina, daptomicina, eritromicina, fibratos, gemfibrozil, imidazol, indinavir, itraconazol, lopinavir, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, triazol: posible riesgo incrementado de miopatía.

Claritromicina, tipranavir: concentración plasmática de atorvastatina incrementado.

Digoxina: concentración plasmática de digoxina incrementado.

Warfarina: puede reducir transitoriamente efecto anticoagulante de warfarina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Concentraciones de creatinquinasa: incremento transitorio moderado.

Transaminasa sérica: puede incrementarse los valores.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en ambientes con temperatura controlada entre 20 - 25°C.

Información básica para el paciente

No está recomendado en caso de embarazo, comunicar inmediatamente a su médico si hay sospecha de embarazo, no está recomendada la lactancia, tener precaución en caso de cirugía (incluyendo cirugía dental), el paciente debe informar inmediatamente sobre dolor muscular inexplicable y debilidad.

SIMVASTATINA

R: X

Tableta 40 mg, 20 mg**Indicaciones**

(1) Hipercolesterolemia primaria. (2) Hiperlipidemia combinada. (3) Hipercolesterolemia familiar homocigota o combinada (mixta). (4) Hiperlipidemia en pacientes que no han respondido adecuadamente a dieta y otras medidas apropiadas.

Dosis

Hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia combinada, 10 - 20 mg/d en las noches, ajustar en intervalos de por lo menos 4 sem; rango usual 10 - 80 mg 1 v/d en las noches.

Hipercolesterolemia familiar homocigota, 40 mg/d en las noches u 80 mg/d dividido en 3 dosis (con dosis mayores en las noches).

Farmacocinética

Biodisponibilidad menor al 5%. UPP en 95%. Tiempo de concentración máxima de 1,3 a 2,4 h. Se elimina por las heces (por vía biliar y sin absorber) 60% y por vía renal el 13%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** evitar se ha reportado anomalías congénitas; desminuye la síntesis de colesterol y posiblemente afecta el desarrollo fetal, anticoncepción adecuada es necesaria durante el tratamiento y un mes después. (2) **Lactancia:** fabricantes recomiendan evitarlo. (3) **Insuficiencia hepática:** evitar en enfermedad hepática activa o persistentes elevaciones inexplicadas en transaminasas séricas que superen 3 veces los valores máximos de referencia, realizar pruebas de función hepáticas antes y dentro de los 3 meses de inicio del tratamiento, luego a los 6 mes y al año. (4) **Insuficiencia renal:** administrar 10 mg/d con precaución si aclaramiento de creatinina es menor de 30 mL/min. (5) **Alcoholismo crónico:** evitar uso. (6) **Hipotiroidismo:** debe ser manejado adecuadamente antes de iniciar tratamiento con estatinas. (7) **Miopatía.** (8) **Rabdomiolisis.** (9) **Porfiria aguda.**

Contraindicaciones

Enfermedad hepática activa, persistente prueba anormal de función hepática, embarazo (anticoncepción durante el tratamiento y después de un mes de terminado tratamiento), en lactancia evitarlo, se han reportado anomalías congénitas, la disminución de la síntesis de colesterol posiblemente afecta desarrollo fetal.

Reacciones adversas

Frecuentes: cefaleas, variación en las pruebas de función hepática, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea, náusea, vómito, dolor de pecho, angina, insomnio, vértigo, hipoestesia, artralgia.

Poco frecuentes: anorexia, amnesia, impotencia, trombocitopenia, tinnitus, alopecia.

Raras: miositis, mialgia, miopatía, reacciones de hipersensibilidad: angioedema, anafilaxia, anemia, pancreatitis, neuropatía periférica, edema periférico, rabdomiolisis.

Muy raras: disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, trombocitopenia, vasculitis, eczema, dermatitis, exantema buloso, síndrome semejante a LES, hepatitis, ictericia colestásica, hipoglicemia, hiperglicemia, síndrome Stevens Johnson, cefaleas, parestesia, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, náusea, vómito, diarrea, insuficiencia hepática, alteraciones en las pruebas de función hepática, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos del sueño, dolor de cabeza, mareos, depresión, parestesia, astenia, neuropatía periférica, fatiga, trombocitopenia, artralgias, alteraciones visuales, alopecia y reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, prurito, urticaria, reacciones de lupus eritematoso, alteraciones del gusto.

Interacciones**Medicamentos**

Ácido fusídico, ácido nicotínico, amiodarona, amprenavir, antifúngicos, imidazol, triazole, atazanavir, ciclosporina, claritromicina, colchicina, danazol, daptomicina, dronedarone, diltiazem, eritromicina, fibratos, fosamprenavir, gemfibrozil, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, miconazol, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, verapamil: se incrementa riesgo de miopatía.

Bosentan: disminuye concentración plasmática de simvastatina.

Carbamazepina, tipranavir: se reduce concentración plasmática de simvastatina.

Coumarinas: se realiza efecto anticoagulante.

Imatinib: se incrementa concentraciones plasmáticas de simvastatina.

Alimentos

Jugo de toronja: se incrementa concentración plasmática de simvastatina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Concentraciones de creatin kinasa: incremento transitorio moderado.

Transaminasa sérica: puede incrementarse los valores.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticos.

Información básica para el paciente

Tomarlo con los alimentos, comunicar inmediatamente a su médico si hay sospecha embarazo, en caso de suspender el tratamiento controlar con su médico los niveles de colesterol, pueden incrementarse significativamente, tener precaución en caso de cirugía (incluyendo cirugía dental), los pacientes deberán reportar dolores musculares inexplicables.

Advertencia complementaria

Las pruebas de función hepática deben realizarse antes y dentro de los 3 meses de iniciado la terapia y después de esto en intervalos de 6 meses a 1 año, a menos que deban ser indicadas más pronto por síntomas o signos que nos sugieren hepatotoxicidad, el tratamiento debe ser discontinuado si las concentraciones de transaminasa sérica se elevan y/o y persisten en 3 veces el límite superior normal.

GEMFIBROZILO**R: C****Tableta 600 mg****Indicaciones**

Hiperlipidemia de tipo IIa, IIb, III, IV y V de pacientes que no respondan adecuadamente a la dieta y a otras medidas no farmacológicas.

Dosis

Adultos: 1,2 g/d, casi siempre en 2 tomas; 0,9 - 1,2 g/d.

Niños: No recomendado.

Farmacocinética

Buena absorción en el TGI. Presenta circulación enterohepática. Luego de la administración de una dosis única o múltiple la concentración plasmática pico se alcanza entre 1 a 2 h. La UPP es alta 95%. Biotransformación hepática. Excreción renal principalmente.

Precauciones

(1) Embarazo: se aconseja evitar. **(2) Lactancia:** no se sabe si el gemfibrozilo se excreta en la leche materna, problemas en los seres humanos no han sido documentados, se aconseja evitar. **(3) Pediatría:** estudios adecuados sobre la relación de la edad a los efectos de gemfibrozilo no se han realizado en la población pediátrica. Sin embargo, el uso en niños menores de 2 a de edad no se recomienda ya que el colesterol es necesario para el normal desarrollo. **(4) Geriatría.** **(5) Insuficiencia hepática:** evitar en las hepatopatías. **(6) Insuficiencia renal:** inicialmente 900 mg al día si TFG 30 - 80 mL/min/1,73 m²; evitar si TFG es menor de 30 mL/min/1,73 m². **(7) Lipidograma, hemograma y pruebas de función hepática:** antes de empezar un tratamiento prolongado. **(8) Evitar, si es posible, el uso combinado con estatinas** (alto riesgo de rabdomiólisis). **(9) Corregir el hipotiroidismo:** antes de empezar el tratamiento.

Contraindicaciones

Alcoholismo, enfermedad del tracto biliar incluida la colelitiasis; fotosensibilidad a fibratos; insuficiencia hepática evitar en las hepatopatías, embarazo evitar, lactancia, cirrosis biliar primaria.

Reacciones adversas

Frecuentes: trastornos gastrointestinales, dolor de cabeza, fatiga, vértigo, eczema, erupción cutánea.

Poco frecuentes: fibrilación auricular.

Raras: anemia o leucopenia, cálculos biliares, miositis, pancreatitis, apendicitis, hepatitis e ictericia colestásica, mareos, parestesias, disfunción sexual, trombocitopenia, eosinofilia, supresión de la médula ósea, mialgia,

miopatía, miastenia, miositis acompañada por aumento de creatinquinasa (suspender si aumentó significativamente), visión borrosa, dermatitis exfoliativa, alopecia y fotosensibilidad).

Interacciones

Medicamentos

Bexarotene: se incrementa concentración plasmática de bexarotene.

Coumarinas, fenindiona, fibratos: realzan sus efectos anticoagulantes.

Rosiglitazona: gemfibrozilo aumenta concentración plasmática de rosiglitazona. Reducir la dosis.

Repaglinida: el uso concomitante incrementa riesgo de hipoglucemia grave, evitar.

Bexaroteno: el gemfibrozilo aumenta la concentración plasmática de bexaroteno. Evitar el uso concomitante.

Estatinas, colchicina, daptomicina: el riesgo de miopatía aumenta si el gemfibrozilo se administra junto estatinas. Evitar el uso concomitante.

Información básica para el paciente

Importancia de una estrecha vigilancia por el médico, control con el médico antes de interrumpir la medicación, las concentraciones de lípidos en la sangre puede aumentar de manera significativa. Tener cuidado con trabajos que requieran manejo de vehículos o de maquinarias por los mareos y vértigos que puede ocasionar, debe tomarse 30 minutos antes del desayuno y la cena.

Almacenamiento y conservación

Conservar en recipiente hermético por debajo de 30°C.

Advertencia complementaria

Antes de usar este medicamento considerar toxicidad potencial grave debido a la similitud de clofibrato, dieta como tratamiento de elección. Si la respuesta es inadecuada después de 3 meses de tratamiento, la terapia de gemfibrozilo debe ser retirada, cuando se interrumpe el gemfibrozilo, se recomienda hipo-

lipemiantes una dieta adecuada y el control de lípidos en suero hasta que el paciente se estabilice, ya que puede ocurrir. aumento de los triglicéridos séricos y de las concentraciones de colesterol base original, si los resultados de las pruebas de función hepática aumentan considerablemente o muestran anomalías significativas, se recomienda que el tratamiento con gemfibrozilo se retire y no se reanuda, las anomalías de laboratorio suelen ser reversibles, si se encuentran cálculos biliares, el tratamiento con gemfibrozilo debe ser retirado, si los pacientes que reciben gemfibrozilo presentan dolor muscular o debilidad, evaluar miositis (incluyendo determinaciones de CK en suero), se recomienda retirar gemfibrozilo si se sospecha o diagnostica miositis. Monitorear en el paciente recuento sanguíneo completo, colesterol sérico, pruebas de función hepática, triglicéridos séricos.

12.7 Otros medicamentos cardiovasculares

INDOMETACINA R: C/D
(COMO SAL
SÓDICA)

Inyectable 1 mg

Indicaciones

Cierre de conducto arterioso persistente.

Dosis

Niños : Inyección IV, durante 20 - 30 min (utilizando un controlador de jeringa adecuado), 3 dosis a intervalos de 12 - 24 h (siempre que la producción de orina sigue siendo adecuada), neonatos menores de 48 h, 200 µg/kg, luego 100 µg/kg luego 100 µg/kg; neonatos de 2 - 7 d, 200 µg/kg, luego 200 µg/kg, luego 200 µg/kg; neonatos mayores de 7 d, 200 µg/kg, luego 250 µg/kg, luego 250 µg/kg. Si el conducto arterioso vuelve a abrirse, un segundo curso de 3 inyecciones se pueden administrar 48 h después del primer curso.

Farmacocinética

Absorción deficiente e incompleta cuando se administra a través de sonda nasogástrica. UPP no se ha determinado en el recién nacido prematuro. Biotransformación hepática, la tasa de metabolismo aumenta con la edad neonatal. Tiene $t_{1/2}$ prolongado en gran medida en comparación con lo reportado en los adultos, varía inversamente con la edad postnatal y peso de lactantes < 7 d de edad 3 - 60 h, con un promedio de 20 h, neonatos > 7 d de edad 4 - 38 h, con un promedio de 12 h, lactantes < 1000 g 9 - 60 h, con un promedio de 21 h, lactantes > 1000 g 3 - 52 h, con un promedio de 15 h. Excreción renal y biliar de los metabolitos y de la indometacina sin cambios. Diálisis no es dializable.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la barrera placentaria; no se han realizado estudios adecuados que demuestren teratogenicidad. En el tercer trimestre, puede prolongar el trabajo de parto y producir cierre prematuro del ductus arterioso fetal. Categoría de riesgo para embarazo: B/D 1er y 3er trimestre respectivamente. **(2) Lactancia:** se excreta en leche materna, se han reportado convulsiones en niños de madres que recibieron 200 mg de indometacina; no se han realizado estudios adecuados. **(3) Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados, sin embargo, debido a su toxicidad debe limitarse su uso a pacientes que no responden a otros antirreumáticos. **(4) Geriatría:** son más sensibles a los efectos adversos gastrointestinales y neurológicos (confusión). **(5) Insuficiencia renal severa:** puede incrementarse el riesgo de hipercalcemia y nefrotoxicidad, debe ajustarse la dosis de acuerdo a su depuración de creatinina para evitar su acumulación. **(6) Insuficiencia hepática:** incrementa y prolonga los niveles séricos, causando mayor riesgo de insuficiencia renal; monitorización y ajuste de dosis pueden ser necesarios. **(7) Enfermedad ulcerativa o inflamatoria del TGI:** incluyendo enfermedad de Crohn, diverticulitis, úlcera péptica o colitis

ulcerativa, uso de tabaco; es esencial instaurar simultáneamente un régimen antiulceroso. **(8) Hemofilia u otros desórdenes hemorrágicos.** **(9) Estomatitis.** **(10) Epilepsia, parkinsonismo, depresión mental u otros desórdenes psiquiátricos.**

Contraindicaciones

Infección no tratada, hemorragia (especialmente con hemorragia intracraneal activa o hemorragia gastrointestinal), trombocitopenia defectos de la coagulación, enterocolitis necrotizante, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congénita, trombocitopenia.

Reacciones adversas

Gastroenteritis hemorrágica, renal, intestinal (incluida la enterocolitis necrotizante), metabólicas y trastornos de la coagulación, hipertensión pulmonar, hemorragia intracraneal, retención de líquidos, exacerbación de la infección.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Retirar o suspender temporalmente la administración, control del paciente y tratamiento de los síntomas observados. La posibilidad de tener en cuenta que la ulceración gastrointestinal o hemorragia puede no ocurrir hasta varios días después de la administración.

Interacciones

Medicamentos

Probenecid: reduce excreción de indometacina.

Triamterene: reduce función renal.

Antidepresivos SSRI: se incrementa riesgo de hemorragia.

Aspirina: incrementa riesgo de efectos colaterales.

Almacenamiento y conservación

Conservar por debajo de 30°C. Proteger de la luz.

Advertencia complementaria

La administración debe realizarse bajo supervisión en la unidad neonatal de cuidados

intensivos; monitorizar la función renal, electrolitos, inhibición de la agregación plaquetaria. Si la constricción significativa o el cierre del conducto arterioso no se produce después de 2 cursos (3 dosis por curso) con el tratamiento con indometacina, puede ser necesaria la cirugía.

NIMODIPINO**R: C****Inyectable 200 µg/mL (0,2 mg/mL) / 50 mL****Tableta 30 mg****Indicaciones**

Prevención y tratamiento del déficit neurológico isquémico tras una hemorragia subaracnoidea por aneurisma.

Dosis

Adultos: Prevención, VO, 60 mg c/4 h, comenzando a los 4 d de la hemorragia subaracnoidea por aneurisma y continuar durante 21 d, por infusión IV, cateter vía central, inicialmente 1 mg/h incrementar después de 2 h 2 mg/h, previniendo no disminuya severamente la presión arterial, pacientes con presión sanguínea inestable o peso menor de 70 kg inicialmente 500 µg/h o menos si es necesario, el tratamiento empezar tan pronto como sea posible y continuar por lo menos 5 días después de la cirugía, duración máxima de uso de nimodipino: 21 d.

Farmacocinética

Se absorbe fácilmente, debido al gran metabolismo de primer paso la biodisponibilidad es aproximadamente del 13% (aumento significativo -hasta el doble de la concentración sérica máxima- en pacientes con deterioro de la función hepática), efecto de los alimentos sobre la absorción es desconocido. La UPP es muy alta, mayor al 95%, independiente de la concentración. El $t_{1/2}$ es 8 - 9 h. Eliminación renal (menos del 1% sin cambios), biliar/fecal. Debido a UPP amplia es poco probable que se elimine significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Precauciones

(1) Embarazo: utilizar sólo si el beneficio potencial supera el riesgo. **(2) Lactancia:** se distribuye en la leche materna, fabricantes recomiendan evitar en los seres humanos. **(3) Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados sobre la relación de la edad a los efectos de los fármacos bloqueadores de los canales de calcio, no se esperan problemas específicos que limiten la utilidad de los agentes bloqueadores de los canales de calcio en los niños. **(4) Geriátria:** puede estar incrementado el riesgo de hipotensión. **(5) Insuficiencia hepática:** eliminación reducida en cirrosis, monitorear presión sanguínea, reajustar dosis oral. **(6) Insuficiencia renal:** tener precaución en administración AV. **(7) Edema cerebral o presión intracraneal severamente elevada.** **(8) Evitar la administración concomitante de tabletas de nimodipino e infusión con otros bloqueadores de canales de calcio o β bloqueadores.** **(9) Hipotensión.** **(10) Medicamentos nefrotóxicos concomitantes.** **(11) Evitar jugos de toronja:** puede afectar el metabolismo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a nimodipino. No administrar durante el primer mes después del infarto de miocardio y en caso de angina inestable, porfiria aguda.

Reacciones adversas

Hipotensión, variación en la frecuencia cardíaca, rubor, cefalea, trastorno gastrointestinal, náusea, sudoración y sensación de calor, trombocitopenia, íleo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Hipotensión, tratamiento sintomático administrar fluidos intravenosos: dopamina, dobutamina, cloruro de calcio, isoproterenol, metaraminol, o noradrenalina. Taquicardia, frecuencia ventricular rápida en pacientes con conducción anterógrada en fibrilación

flúter auricular y vía accesoria con síndrome de Wolff-Parkinson-White o de Lown-Ganong-Levine cardioversión con corriente directa o procainamida por IV, fluidos IV administrados por goteo lento. Bradicardia, rara vez bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado, un reducido número de pacientes progresa a asistolia administrar atropinalV, isoproterenol, noradrenalina, o cloruro de calcio o el uso de marcapasos cardíacos electrónicos

Interacciones

Medicamentos

Rifampicina: se acelera el metabolismo de nimodipino y se reduce significativamente sus concentraciones plasmáticas.

Barbitúricos, primidona: probable reducción del efecto de las dihidropiridinas.

Alfa bloqueadores: realza efecto hipotensor.

Prazosina: se incrementa riesgo de hipotensión con la primera dosis.

Ritonavir: concentraciones plasmáticas de bloqueadores de canales de calcio posiblemente incrementadas.

Teofilina: posible incremento de concentraciones plasmáticas de teofilina.

Alimentos

Jugo de pomelo: se incrementa concentración plasmática de nimodipino.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticos. Proteger de la luz.

Información básica para los pacientes

Consultar con el médico sobre ejercicios o los límites de esfuerzo físico. La reducción en los episodios de dolor en el pecho puede tentar a los pacientes a ser hiperactivos. Mantener una buena higiene dental acudir al dentista con frecuencia para la limpieza de los dientes para evitar dolor, hemorragia e inflamación de encías. Puede modificar la capacidad de llevar a cabo tareas que exijan pericia (p. ej., conducción de vehículos).

Advertencia complementaria

Monitorear en el paciente determinaciones de presión sanguínea, frecuencia cardíaca, lectura de ECG.

Las enfermedades dermatológicas pueden ser diversas y el tratamiento puede ser sistémico y/o local, dependiendo de la condición clínica; entre los grupos de fármacos para su uso están disponibles:

13.1 Antifúngicos

Los antifúngicos, como el **clotrimazol**, derivado imidazólico, inhiben la síntesis de ergosterol u otros esteroides dañando la pared celular del hongo alterando su permeabilidad, es efectivo en la mayoría de las micosis superficiales. El **sulfuro de selenio** es un agente antiinfeccioso con propiedades antiséborreicas y antifúngicas, con efecto citostático sobre las células de la epidermis y epitelio en el tratamiento y control de la caspa, dermatitis seborreica y tinea versicolor, y como coadyuvante en la tinea capitis.

CLOTRIMAZOL

R: B

Crema 1%

Solución 1%

Indicaciones

Infecciones fúngicas superficiales de la piel (dermatomicosis).

Dosis

Aplicar sobre el área afectada 2 v/d. El alivio de los síntomas se puede evidenciar dentro de la primera semana de tratamiento. La duración de la terapia dependerá del tipo y grado de la lesión, en caso de candidiasis cutánea y para la

mayoría de los dermatofitos es de 3 - 4 semanas, el pie de atleta requiere un tratamiento de 8 semanas, la pitiriasis versicolor y eritrasma pueden requerir hasta 3 semanas.

Farmacocinética

El tiempo de inicio de acción es de aproximadamente 6 horas. La absorción sistémica a través de piel intacta es escasa (< 0,5%). Luego de la aplicación tópica el clotrimazol se distribuye en el estrato córneo (50 - 100 g/mL), estrato espinoso, estrato papilar (1,53 - 3 g/mL) y estrato reticular. Las concentraciones alcanzadas a estos niveles exceden las concentraciones mínimas inhibitorias para la mayoría de hongos patógenos. Lo que se absorbe se metaboliza a metabolitos que son excretados por la orina (0,05% a 0,5%). La mayor parte se excreta por las heces principalmente por vía biliar. Su $t_{1/2}$ es de 3,5 a 5 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no existen estudios que indiquen que cruce la barrera placentaria, puede usarse en el primer trimestre del embarazo solo si es estrictamente necesario. (2) **Lactancia**: debe ser usado con precaución no se ha demostrado su paso a la leche materna. (3) **Pediatría**: usar con precaución en niños menores de 2 años. (4) **Monitorear la función hepática**. (5) **No usar por vía oftálmica**. (6) **Evitar los vendajes oclusivos**: porque favorece el crecimiento de los hongos y la liberación de sus endotoxinas irritantes. (7) **En caso de no evidenciarse mejoría luego de 4 semanas**: replantear el diagnóstico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco o a algún ingrediente.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: irritación a la piel (prurito, eritema, quemazón, urticaria y edema) o sensibilización (dermatitis de contacto). El grado de tolerancia evaluado llega al 98%. Usado por vía oftálmica puede producir eritema conjuntival (toxicidad epitelial corneal).

Raras: puede producir sensibilidad cruzada con otros imidazoles produciendo dermatitis de contacto.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Una intoxicación aguda con la aplicación tópica es improbable y no se produciría ninguna situación que ponga en riesgo la vida.

Interacciones**Medicamentos**

Antofotericina B: se produce un antagonismo farmacodinámico.

Betametasona: puede incrementar el riesgo de superinfección.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 2 - 30°C. No congelar.

Información básica para los pacientes

La crema tiene un pH entre 5 - 7 y la solución entre 4,5 - 8.

13.2 Antiinfecciosos

Los microorganismos comunes en las infecciones bacterianas dermatológicas son el estreptococo beta-hemolítico del grupo A y el estafilococo dorado, pudiendo ocasionar piodermitis. En el tratamiento de estas infecciones se emplean antibióticos tópicos, entre los cuales se encuentran la **bacitracina zinc** que inhibe la síntesis de la pared bacteriana, asociado a la **neomicina** que interfiere en la síntesis de proteínas bacterias; la **sulfadiazina de plata**, que exhibe sus propiedades uniéndose

a la membrana y en menor grado a la pared bacteriana. Interactuando con el DNA celular. Este agente, al ponerse en contacto con la piel, libera lentamente sulfadiazina; la **violeta de genciana** con actividad antiséptica y antifúngica, con un mecanismo de acción no claro.

ÁCIDO FUSÍDICO**R: C****Crema 2% / 15 g****Indicaciones**

Infecciones estafilocócicas de la piel y tejidos blandos (tratamiento).

Dosis

Aplicar 3 a 4 v/d.

Farmacocinética

La UPP es muy alta 97 - 99%. Los metabolitos son el éster dicarboxílico/ácido, el ácido fusídico 3-ceto, hidroxil ácido fusídico, ácido fusídico glucurónico y metabolito glicol. El t_{1/2} en adultos es de 5 a 6 h. Se excreta ampliamente en la bilis, un 0,3% está presente como fármaco sin metabolizar, 15% es el conjugado glucurónico, 10% metabolitos dicarboxílicos y el 3% es el metabolito hidroxil. Se excreta 20% en heces.

Precauciones

(1) **Embarazo:** problemas en humanos no han sido documentados. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna. (3) **Pediatría:** hasta la fecha no han demostrado problemas específicos que limiten el uso de ácido fusídico en niños. (4) **Geriatría:** no hay información disponible sobre la relación de edad con los efectos del ácido fusídico en pacientes geriátricos. (5) Evitar el contacto con los ojos.

Contraindicaciones

Reacciones anafilácticas/alérgicas previas al ácido fusídico.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: prurito (erupción cutánea).

Raras: reacciones de hipersensibilidad local.

Interacciones**Medicamentos**

Ritonavir: la concentración plasmática de ambos fármacos aumenta evitar el uso concomitante.

Simvastatina: mayor riesgo de miopatía.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar alejado de la luz solar directa.

MUPIROCINA**R: B****Ungüento 2% / 15 g****Indicaciones**

(1) Para tratamiento y profilaxis en impétigo, causado por *Staphylococcus aureus* y estreptococo beta hemolítico incluyendo *Streptococcus pyogenes*. (2) Eccema infectado, foliculitis, infecciones bacterianas dérmicas.

Dosis

Adultos y adolescentes: En impétigo, eccema infectado, foliculitis, aplicar el ungüento al 2% 3 v/d, en lesión traumática de la piel secundariamente infectada, aplicar el ungüento al 2% 3 v/d por 10 d.

Niños: Menores de 3 meses de edad: la seguridad y eficacia no han sido establecidas, de 3 meses a 16 años de edad: ver dosis usual de adultos y adolescentes.

Farmacocinética

La absorción sistémica es $< 1,1$ ng/mg luego de la aplicación dérmica con parche oclusivo por 24 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. (2) **Lactancia:** no se sabe si se distribuye en la leche materna, problemas en seres humanos no han sido documentados, no se distribuye en leche materna, debido a la poca cantidad que alcanza a nivel sistémico. Luego de la administración tópica. (3) **Pediatría:** la seguridad y eficacia no se han establecido en niños de hasta 3 meses de edad. (4) **Geriatría:**

tría: en dos estudios, 30 pacientes mayores de 65 años de edad que se realizaron no se observó ninguna diferencia en la eficacia o la seguridad. (5) **Insuficiencia renal:** cuando se aplica en heridas abiertas extensas o quemaduras, existe la posibilidad de absorción del vehículo de polietilenglicol provocando una toxicidad renal severa; si aparecen irritación o hipersensibilidad se debe discontinuar la terapia, o no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Contraindicaciones

Sensibilidad a la mupirocina.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: sequedad de piel, quemazón, prurito, rash, eritema.

Raras: dolor abdominal, mareos, infección secundaria de la herida, estomatitis ulcerativa (úlceras en la boca o en los labios).

Interacciones**Medicamentos**

Aunque la importancia clínica no se ha determinado hasta la fecha, estudios in vitro con *Escherichia coli* indican que el cloranfenicol interfiere con la acción antibacteriana de la mupirocina en la síntesis de ARN.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. conservar en envases herméticamente cerrados. Evitar congelar.

Información importante para el paciente

Antes de aplicar, lavar la zona afectada (s) con agua y jabón y secar completamente; aplicar pequeña cantidad frotando suavemente.

Advertencia complementaria

No es para uso oftálmico, sólo para uso externo, continuar el tratamiento con la medicina a tiempo completo, consultar con el médico o farmacéutico si no mejora dentro de 3 a 5 días.

NITROFURAL

R: C

Pomada 0,2% / 500 g, 0,2% / 35 g**Indicaciones**

(1) Es un agente antiinfeccioso de amplio espectro de uso tópico usado como terapia coadyuvante de quemaduras de segundo y tercer grado y para la preparación de superficies previo al injerto de piel. (2) Es activo contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Aerobacter aerogenes* y *Proteus sp.* (3) No ha demostrado ser efectiva para el tratamiento tópico de quemaduras menores o infecciones bacterianas que involucran heridas, úlceras cutáneas o piodermis.

Dosis

Aplicar la pomada al 0,2% directamente a la lesión, o primero colocarla en una gasa, y posteriormente la gasa impregnada colocarla sobre la lesión. Aplicar 1v/d o cada varios días dependiendo de la técnica usada para la aplicación.

Precauciones

Descontinuar el tratamiento en alteración renal, deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, sobrecrecimiento de gérmenes no susceptibles como hongos o pseudomonas; los ancianos parecen ser sensibles al desarrollo de reacciones sistémicas.

Contraindicaciones

Sensibilidad al fármaco.

Reacciones adversas

La reacción más común es la dermatitis de contacto (1%). Las manifestaciones sistémicas incluyen urticaria, reacciones anafilactoides y dermatitis exfoliativa. Cursos cortos de corticoterapia pueden ser útiles para el tratamiento de estos eventos. También puede haber sobrecrecimiento de gérmenes no susceptibles como hongos y pseudomonas.

Almacenamiento y estabilidad

Se oscurece cuando se expone a la luz, sin embargo este cambio en la coloración no

afecta significativamente su potencia. Esta sensibilidad a la luz es mayor en solución a baja concentración. Es estable en pH de 4 - 9. Puede autoclavarse con sólo una pequeña pérdida de su actividad antibacteriana. No es recomendable autoclavar el ungüento más de una vez ya puede oscurecerse y deteriorarse más. Deben almacenarse protegidas de la luz, evitando la exposición directa a la luz solar, luz artificial o calor excesivo y/o materiales alcalinos.

Advertencia complementaria

Se ha atribuido la dermatitis de contacto al óxido de etileno residual usado en la esterilización de las gasas impregnadas con el fármaco. No se recomienda el uso concomitante de lauril sulfato como emulsificante y detergente ya que incrementa la probabilidad de reacciones. El polietilenglicol presente en la pomada puede ser absorbido a través de la piel dañada, no siendo adecuadamente excretado en pacientes con alteración de la función renal, por lo que puede acumularse y aumentando el daño renal preexistente.

SULFADIAZINA DE PLATA

R: B

Crema 1% / 50 g, 1% / 400 - 500 g**Indicaciones**

(1) Infecciones de heridas por quemaduras. (2) Infecciones en úlceras de piernas y úlceras de presión (tratamiento coadyuvante a corto plazo). (3) Infecciones en los lugares de donación de piel para injertos (coadyuvante de tratamiento profiláctico).

Dosis

Adultos y niños mayores de 1 mes: Aplicación tópica en las áreas afectadas (aproximadamente 16 mm de espesor), 1 a 2 v/d. La terapia debe continuarse hasta que la cicatrización progrese bien o hasta que el lugar esté listo para el injerto.

Farmacocinética

Hay absorción tópica significativa (10%), permaneciendo la mayor parte del fármaco en la piel. En contacto con fluidos corporales se libera la sulfadiazina, que puede absorberse sistémicamente, especialmente en quemaduras de 2do y 3er grado. Aproximadamente el 10% de la sulfadiazina puede absorberse, mientras que solo 1% de la plata libre. La absorción puede ser mayor en niños < 2 meses. En pacientes donde se administra en áreas extensas del cuerpo, las concentraciones de sulfa pueden alcanzar concentraciones terapéuticas (8 - 12 $\mu\text{g/mL}$). Las concentraciones pico se evidencian entre los 3 y 11 d luego de la aplicación. El fármaco se distribuye principalmente en la epidermis hasta en un 95% a las 20 h. Cuando hay absorción sistémica, se distribuye en la mayoría de tejidos, aparentemente porque cruza libremente las membranas. Su Vd es de 0,36 L/kg. UPP entre 29 - 45%. Se metaboliza en el hígado a N-acetil derivados (40%) y glucurónidos, los cuales se excretan en la orina conjuntamente con la forma inalterada del fármaco (50%). El $t_{1/2}$ de eliminación es de 10 h. A las 72 h entre el 60 - 80% del fármaco es recuperado en la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** las sulfas absorbidas pueden teóricamente desplazar a la bilirrubina de su unión con las pp fetales, incrementando el riesgo de kernicterus en el neonato; sin embargo, no se han realizado estudios que confirmen este problema. (2) **Lactancia:** se puede absorber sistémicamente en cantidades variables después de la aplicación tópica, encontrándose en la leche entre el 15 - 35% de la concentración sérica, por lo que se recomienda suspender la lactancia durante su uso. (3) **Pediatría:** es segura en niños, pero en neonatos o prematuros no se aconseja. (4) **Geriatría:** su uso es seguro en ancianos. (5) **Insuficiencia renal:** puede disminuir su eliminación, siendo recomendable discontinuar la terapia. (6) **Insuficiencia hepática:** se re-

comienda discontinuar la terapia por riesgo a incrementar el daño hepático, especialmente en gran quemado. (7) **Discrasias sanguíneas.** (8) **Porfiria.** (9) **Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:** pueden causar anemia hemolítica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a sulfadiazina de plata, o a otras sulfas.

Reacciones adversas

Frecuentes: sensación de ardor.

Raras: fotosensibilidad dérmica, especialmente en quemaduras de áreas extensas, rash, prurito, necrosis de la piel, eritema multiforme, decoloración transitoria de la piel, leucopenia, reversible. Si hay absorción sistémica puede producir reacciones características de las sulfonamidas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Enzimas proteolíticas (colágenas o papaína): pueden ser inactivadas por acción de la plata.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

El propilenglicol, excipiente en algunas preparaciones, puede incrementar la osmolaridad, sobretodo en pacientes con un pérdida dérmica del 35% o más.

Almacenamiento y estabilidad

Se almacenan entre 15 - 30°C, y evitar el congelamiento y proteger de la luz. Puede adquirir un color ligeramente amarillo, pero no utilizarla si se oscurece. Se descompone con aceites minerales.

Información básica para el paciente

Debe evitarse el contacto con los ojos.

13.3 Antiinflamatorios y antipruriginosos

Los corticoides tópicos (**betametasona**, **hidrocortisona** y **triamcinolona**) presentan

efectos mediante la disminución de la formación, liberación y actividad de los mediadores de la inflamación (quininas, histamina, enzimas liposomiales, prostaglandinas y leucotrienos) e inhiben la marginación y subsecuente migración celular al área injuriada; la **calamina**, está compuesta por óxido de zinc con pequeña proporción de óxido férrico y presenta acciones astringentes y antipruriginosas locales.

CLOBETASOL PROPIONATO

R: C

Crema 0.05%

Indicaciones

- (1) Tratamiento a corto plazo sólo de graves trastornos inflamatorios resistentes de la piel tales como eccemas recalcitrantes que no responden a los corticosteroides menos potentes.
- (2) Psoriasis.

Dosis

Adultos: Tópicos, aplicar a la piel 2 o 3v/d. Crema de propionato de clobetasol puede ser utilizado para un corto período de tratamiento y en superficies pequeñas. Apósitos oclusivos no debe ser utilizado.

Niños: Dosis usual pediátrica: niños hasta 12 años de edad no se recomienda su uso. Aplique apenas 1 - 2 v/d durante 4 sem, la crema al 0,05% se aplica en la zona afectada 2v/d, una vez en la mañana y otra al acostarse, de acuerdo a la severidad del cuadro, dosis máxima 50 g de preparación al 0,05% a la semana.

Farmacocinética

Se absorbe a nivel sistémico a través del estrato córneo, principalmente en la piel, el resultado de la aplicación repetida da un efecto acumulativo de depósito en la piel, que puede conducir a una acción de duración prolongada, el aumento de los efectos secundarios, y el aumento de la absorción sistémica. Eliminación renal y fecal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no debe utilizarse en grandes cantidades o durante períodos prolongados en mujeres embarazadas o que estén planeando quedarse embarazadas. (2) **Lactancia:** no se sabe si se distribuye en la leche materna, sin embargo, no deben aplicarse a los senos antes de la lactancia. (3) **Pediatría:** los niños y adolescentes tienen la piel más fina, por lo que puede absorberse en mayores cantidades que los pacientes mayores, la absorción es mayor en bebés prematuros que en nacidos a término, debido al insuficiente desarrollo de la capa córnea, se ha documentado supresión suprarrenal, síndrome de Cushing, hipertensión intracraneal y retraso del crecimiento en los niños, debido a la absorción sistémica de corticosteroides tópicos. Se debe tener especial cuidado, especialmente si se aplica por más de 5 a 10% de la superficie del cuerpo o se utiliza apósito oclusivo, debe ser evaluada cuidadosamente por el médico. Un pañal apretado o de cubierta de plástico puede constituir un apósito oclusivo. (4) **Geriatría:** no existen estudios documentados de riesgos en estos pacientes, sin embargo los adultos mayores pueden ser más propensos a tener atrofia de la piel, secundaria al envejecimiento, los corticosteroides tópicos se deben utilizar con poca frecuencia, en períodos breves o bajo estrecha supervisión médica sobre todo en pacientes con evidente atrofia de la piel. Las mezclas de preparaciones tópicas en la piel deben evitarse, de requerirlo deben transcurrir varios minutos entre la aplicación de diferentes preparaciones, no usar vendajes oclusivos.

Contraindicaciones

Alergia a los corticoides, infección en el sitio de tratamiento, atrofia preexistentes de la piel, su uso en la cavidad oral: herpes simple, el uso a largo plazo de las formulaciones más potentes, cataratas, diabetes mellitus, glaucoma, tuberculosis. Los corticosteroides tópicos están contraindicados en tratar lesiones de la piel por bacterias, hongos, o virales, rosácea,

en dermatitis perioral; corticosteroides potentes están contraindicados en psoriasis en placas generalizadas, hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Corticosteroides tópicos de absorción percutánea ha dado lugar a efectos secundarios sistémicos, como hiperglucemia, glucosuria, supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), dermatitis alérgica de contacto, foliculitis, furunculosis, pústulas, pioderma, o vesículas (dolor, enrojecimiento o picazón, ampollas con pus en los folículos pilosos), más frecuente con oclusión o uso de pomadas en las zonas intertriginosas, hiperestesia; entumecimiento de los dedos, púrpura, atrofia de la piel infectada, agotamiento secundario de la capa de la epidermis, telangiectasia, erupciones acneiformes subcapsulares posteriores, síndrome de Cushing, dermatitis perioral, equimosis, edema, úlcera gástrica, glaucoma secundario, hirsutismo o hipertrichosis, hipertensión, síndrome hipocalémico, hipopigmentación u otros cambios en la pigmentación de la piel, agravamiento de infección, miliaria, laceración de la piel, estrías, atrofia del tejido subcutáneo, pérdida inusual de cabello, ardor, sequedad, irritación, comezón o enrojecimiento de la piel leves y transitorias, erupción de la piel, escozor, la absorción por la piel, sin vendaje oclusivo, rara vez puede causar síndrome de Cushing (dependiendo de la zona del cuerpo a tratar y duración del tratamiento).

Interacciones

Ver corticoides tópicos.

Tratamiento de sobredosis

En caso de sobredosis crónica reciente, dado que no hay antídoto específico disponible, el tratamiento es sintomático, de apoyo, y consiste en la interrupción del tratamiento, puede ser necesario el retiro gradual de la preparación.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en un tubo o recipiente hermético. No refrigerar. Evitar la congelación

Información importante al paciente

Sólo para uso externo, no usar en el ojo o a su alrededor. La longitud de crema o ungüento expulsados de un tubo puede usarse para especificar la cantidad que debe aplicarse a una determinada zona de la piel, esta longitud puede ser medida en términos de una unidad de yema del dedo (distancia entre la punta del dedo índice del adulto hasta el primer pliegue), aproximadamente 500 mg, es suficiente para cubrir un área que representa el doble de la palma de la mano extendida del adulto. A fin de minimizar los efectos secundarios de un corticosteroide tópico, es importante aplicar poca cantidad en las zonas afectadas. Si un paciente está utilizando corticosteroides tópicos de diferentes potencias, el paciente debe ser informado de cuándo utilizar cada uno de estos corticosteroides.

Advertencia complementaria

Monitorear en el paciente la función suprarrenal, sangre, concentración de cortisol en la orina o prueba de estimulación con ACTH. Las ventajas de la inclusión de otras sustancias (como antibacterianos o antifúngicos) con corticosteroides en preparaciones tópicas son inciertas, pero tales combinaciones pueden tener importancia en las inflamaciones de la piel asociadas con infecciones bacterianas o fúngicas, tales como el eczema infectado. En estos casos, el antimicrobiano debe ser elegido de acuerdo a la sensibilidad del organismo infectante y utilizado regularmente por un corto período de tiempo (generalmente 2v/d por 1 sem). El uso prolongado aumenta la probabilidad de resistencia y de sensibilización.

HIDROCORTISONA R: C
(COMO ACETATO)

Crema 1%

Indicaciones

Corticoide tópico fluorado, de baja potencia indicado en desórdenes inflamatorios simples de la piel tales como: (1) Eccemas leves o mo-

deradas. (2) Erupción por pañal. (3) Dermatitis alérgica por contacto. (4) Dermatitis irritante. (5) Reacciones a picaduras de insectos.

Dosis

Según severidad la crema se aplica 2 - 4 v/d en el área afectada, por un tiempo máximo de 1 sem.

112 mg de acetato de hidrocortisona es aproximadamente equivalente a 100 mg de hidrocortisona.

Farmacocinética

Depende de la potencia de la preparación, la cantidad aplicada y la naturaleza de la piel donde se aplica. En piel con estrato córneo grueso (palmas de las manos, plantas de los pies, codos y rodillas) la absorción sistémica llega al 1%, y en áreas con estrato córneo más delgado (cara, párpados y genitales) llega a 36%. La absorción es alta en superficies abiertas, áreas intertriginosas y se incrementa por oclusión. Se distribuye a las capas dérmicas y la cantidad que llega a la circulación rápidamente es distribuida a músculo, hígado, piel, intestinos y riñones. Este fármaco es metabolizado principalmente en la piel, y la pequeña cantidad que llega a circulación es metabolizada en hígado. Los metabolitos activos resultantes son excretados por vía renal como conjugados. Una pequeña cantidad también es excretada por las heces.

Las cremas solubles en agua son apropiadas para lesiones húmedas o exudadas, mientras que los ungüentos son elegidos para la piel seca. Se requiere un efecto más oclusivo donde las lesiones son escalonadas o liquefificadas. Las lociones pueden ser usadas para el tratamiento de lesiones exudativas. La absorción se incrementa con vendaje oclusivo de polileno. Asimismo se incrementa el riesgo de los efectos adversos: ellos son por lo tanto usados sólo bajo supervisión o por corto tiempo, básicamente para áreas gruesas de piel (tal como la palma de la mano, la planta del pie). La inclusión de urea o ácido salicílico incrementa la penetración del corticoide.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no usar en mujeres embarazadas. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna; no se han realizado estudios que garanticen su seguridad; no debe aplicarse en las mamas previa a la lactancia. (3) **Pediatría:** evitar el uso prolongado en infantes y niños (extremo cuidado en dermatosis de infancia incluyendo la erupción por pañal donde los tratamientos deben tener un límite de 5 a 7 d). Los corticoides más potentes están contraindicados en infantes menores de 1 año. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen su seguridad; sin embargo, debe supervisarse en atrofia dérmica preexistente, puede presentarse mayor riesgo de púrpura y laceración de la piel. (5) **Evitar el uso prolongado en la cara** y aplicar fuera de los ojos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Frecuentes: diseminación y empeoramiento de la infección no tratada; adelgazamiento de la piel, la cual puede ser restituida después de concluir el tratamiento, sin embargo la estructura de la piel no podría volver a su estado original; atrofia irreversible de las estrías y telangetasia; dermatitis de contacto; dermatitis perioral, desorden pustular inflamatorio en rostro de mujeres jóvenes; despigmentación suave.

Raras: (por uso prolongado o en factores que incrementen la absorción) erupción acneiforme, síndrome de Cushing, dermatitis perioral, equimosis, edema, úlcera gástrica, hipertricosis, hipertensión arterial, síndrome hipokalémico, hipopigmentación o cambios en la pigmentación dérmica, agravación de infección preexistente, laceración de la piel, estriación, atrofia subcutánea, pérdida inusual de cabello, hipertensión endocraneana, quemaduras, sequedad, irritación, inflamación o enrojecimiento de la piel.

Interacciones**Alteraciones en pruebas de laboratorio**

Pueden alterar el recuento de los eosinófilos totales, los dosajes de hormonas adrenocorticotrópicas y la glicemia.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 30°C.

TRIAMCINOLONA
ACETÓNIDO

R: C

Loción 0,025%**Indicaciones**

Por su acción antiinflamatoria, antialérgica e inmunosupresora es usado en: **(1)** Dermatitis diversas leves a moderadas, incluidas las formas atópicas, de contacto, numular, seborreica (facial e intertriginosa) y exfoliativa. **(2)** Intertrigo. **(3)** Liquen plano (facial e intertriginosa), simple crónico y estriado. **(4)** Lupus eritematoso discoide (facial e intertriginoso). **(5)** Psoriasis (facial e intertriginosa).

Dosis

Adultos: Según severidad, aplicar crema o loción 2 a 4 v/d.

Niños: Según severidad (como tratamiento de elección, usar de inicio corticoide de baja potencia), aplicar crema o loción 1 a 2 v/d.

Farmacocinética

La absorción a través de la piel depende de la integridad de la piel y del sitio de aplicación. La absorción se incrementa en áreas donde hay lesión, inflamación u oclusión, o en áreas donde el estrato córneo de la piel es mucho más delgada como en los párpados, genitales y cara. Habitualmente es del 5% de la dosis administrada. Se une a la albúmina plasmática en menor concentración que la hidrocortisona. Se metaboliza en la piel, y la parte absorbida del fármaco se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos. Estos metabolitos inactivos y el fármaco inalterado se excretan por la orina. El $\frac{1}{2}$ es de 2 a 5 h.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad; procurar no usar extensamente durante la gestación. **(2) Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna; no se han realizado estudios que garanticen seguridad; no debe aplicarse en las mamas previamente a la lactancia. **(3) Pediatría:** pueden presentar mayor absorción con aplicación tópica (más intensa en prematuros) existiendo riesgo de supresión adrenal, síndrome de Cushing, hipertensión endocraneana y retardo del crecimiento. **(4) Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad; sin embargo, debe supervisarse atrofia dérmica preexistente, puede presentarse mayor riesgo de púrpura y laceración de la piel. **(5) Insuficiencia renal e insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. **(6) Infecciones fúngicas o microbianas no tratadas:** en los lugares de aplicación del fármaco. **(7) Piel atrófica:** puede exacerbarse. **(8) Herpes simple:** en el lugar de aplicación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a triamcinolona.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: dermatitis alérgica de contacto, foliculitis, forunculosis, pústulas, pioderma o vesiculación, hiperestesia, púrpura, atrofia dérmica, infección dérmica secundaria, telangiectasias, irritación, prurito, rash, quemazón siendo más frecuente estas reacciones con el uso de apósitos oclusivos.

Raras: (por uso prolongado o en factores que incrementen la absorción) erupción acneiforme, síndrome de Cushing, dermatitis perioral, equimosis, edema, úlcera gástrica, hipertricosis, hipertensión arterial, síndrome hipocalémico, hipopigmentación o cambios en la pigmentación dérmica, agravación de infección preexistente, laceración de la piel, estriación, atrofia subcutánea, pérdida inusual de cabello, hipertensión endocraneana, quemaduras,

sequedad, irritación, inflamación o enrojecimiento de la piel.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Disminución de la función del eje hipotálamo, hipófisis adrenal, disminución del recuento de eosinófilos e incremento de los niveles urinarios y sanguíneos de glucosa. Aumento del cortisol libre en orina de 24 horas o cortisol sérico o 17-hidroxicorticosteroides.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Evitar el congelamiento.

Información básica para el paciente

Usar sólo por prescripción médica y para uso externo, evitar aplicación en área periorcular. La loción debe agitarse bien antes de ser usada.

13.4 Medicamentos que afectan a la diferenciación y proliferación de la piel

El **ácido salicílico** solo o asociado al **ácido benzoico** y el **peróxido de benzoilo** son medicamentos queratolíticos que ocasionan disolución del cemento intercelular que causa la cronificación del tejido; la **podofilina** es una resina citotóxica que se une a los microtúbulos inhibiendo la mitosis en la metafase produciendo degeneración celular directa y distorsión del modelo nuclear; la **úrea** tiene un efecto higroscópico y al parecer incrementa en la piel, la capacidad para retener agua; **fluorouracilo** también citotóxico es un anti-metabolito que interfiere en la síntesis de los ácidos nucleicos produciendo muerte celular, especialmente de las células de más rápido crecimiento.

BENZOILO PERÓXIDO R: C

Gel 4 - 5%

Indicaciones

(1) Acné vulgar (tratamiento). (2) Úlcera de decúbito (tratamiento). (3) Úlcera de estasis (tratamiento).

Dosis

Adultos y adolescentes: Acné vulgar, ungüento 5 a 10%, 2 ó 3 v/d, loción 5 a 10%, limpieza de la piel, 1 ó 2 v/d.

Niños: Acné vulgar, hasta 12 años de edad: la seguridad y eficacia no han sido establecidas, niños de 12 años de edad a más: dosis usual de adultos y adolescentes.

Farmacocinética

Se absorbe por la piel. Es metabolizado en la piel por el aminoácido cisteína a ácido benzoico y un radical libre de oxígeno. Alrededor del 5% de la medicación se absorbe sistémicamente, se metaboliza y se elimina inalterada en la orina. La mejoría suele ser evidente dentro de 4 a 6 semanas. Se excreta como ácido benzoico en la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** puede ser absorbido sistémicamente. (2) **Lactancia:** no se sabe si se distribuye en la leche materna, problemas en seres humanos no han sido documentados, sin embargo, puede ser absorbido sistémicamente. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados sobre la relación de la edad y los efectos de peróxido de benzoilo en niños menores de 12 años, en niños mayores de 12 años no se ha observado problemas específicos que limiten la utilidad de este medicamento en este grupo de edad. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados sobre la relación de la edad y los efectos de peróxido de benzoilo en la población geriátrica. Sin embargo no se esperan, problemas específicos que limiten la utilidad de este medicamento en las personas mayores.

Contraindicaciones

Inflamación aguda de la piel, piel debilitada como las quemaduras de sol.

Reacciones adversas

Dermatitis alérgica de contacto, efecto irritante, erupción de la piel, sequedad o descamación de la piel, sensación de calor, ardor leve o enrojecimiento de la piel.

Interacciones**Medicamentos**

Productos para el acné, tópico o productos que contengan sustancia exfoliante: resorcinol, ácido salicílico, azufre, **productos que contengan alcohol, para después del afeitado, astringentes, cosméticos o jabones con un fuerte efecto secante, cremas o lociones de afeitado, productos para el cabello o para la piel irritantes, tales como permanentes del cabello o productos de depilación, isotretinoína, productos de cal que contienen especias, jabones o limpiadores abrasivos:** el uso simultáneo con **peróxido de benzóilo** en la misma zona de la piel puede causar irritación acumulativa o efecto de secado.

Clindamicina o eritromicina, retinoides tópicos, adapalene o tretinoína: su uso al mismo tiempo y en la misma área de la piel no es recomendable.

Tratamiento de sobredosis y reacciones adversas

La medicación debe ser interrumpida, después de los síntomas y signos de sobredosis, la reducción de dosis puede ser iniciada con cautela. Tratamiento específico: emolientes, compresas frías o preparados con corticosteroides tópicos pueden ser utilizados para acelerar la resolución de la sobredosis.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar de preferencia entre 15 y 30°C, en un recipiente bien cerrado.

Información básica para el paciente

Evitar el contacto con los ojos, las mucosas y zonas sensibles del cuello, no aplicar el medicamento en la piel irritada, incluyendo la quemada por el sol o por el viento a menos que le indiquen lo contrario, antes de aplicar, lavar

la zona afectada con jabón medicado y agua o con un limpiador suave, secando suavemente, aplicar el medicamento suficiente para cubrir la zona afectada y frotar suavemente.

Advertencia complementaria

Solo para uso externo.

13.5 Escabicidas y pediculicidas

El **benzoato de bencilo** y la **permetrina** son tóxicos para el *Sarcoptes scabiei*, el segundo actúa produciendo parálisis del parásito y posteriormente su muerte.

BENCILO BENZOATO R: C**Loción 25% / 120 mL****Indicaciones**

Escabiosis.

Dosis

Adultos: Sarna: tomar un baño con jabón y agua, mientras todavía esté húmeda, aplicar en toda la superficie de la piel desde el cuello hasta los dedos del pie (incluyendo la planta del pie), no debe ser aplicado en la cara, los ojos, las membranas mucosas o el meato uretral, bañarse luego de 24 h; repetir después c/ 2 d sucesivos y, de ser necesario, repetir el ciclo luego de 1 sem, 30 mL de la loción usualmente es suficiente para una aplicación. Pediculosis: aplicar en las áreas afectadas cubiertas de pelo, evitando exposición a los ojos, después de 12 - 24 h lavar con agua y jabón.

Niños: Igual a adultos. Para disminuir reacción dérmica puede usarse diluido en agua al 12,5% en niño y 8,3% en lactantes, 20 mL de la loción usualmente es suficiente para una aplicación.

Farmacocinética

Se asume la absorción sistémica luego de la aplicación tópica, pero no se ha cuantificado. Después de la administración tópica, es rápidamente hidrolizado a ácido benzóico y

alcohol benzóico, el cual es oxidado a ácido benzóico. El ácido benzóico es conjugado con la glicina para formar el ácido hipúrico, siendo de esta forma excretado por vía renal.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (2) **Lactancia**: no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad; se desconoce si se excreta en la leche materna, no aplicar en mama durante lactancia. (3) **Pediatría**: no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad, se recomienda usarlo diluido. (4) **Geriatría**: no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (5) **Insuficiencia renal**: no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (6) **Insuficiencia hepática**: no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (7) **Evitar contacto con ojos y mucosas**. (8) **Evitar usar en piel dañada o infectada secundariamente**.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al benzoato de bencilo.

Reacciones adversas

Frecuentes: ardor, enrojecimiento, piel seca, dermatitis de contacto, prurito (puede persistir por varias semanas), sensación de quemazón en genitales y excoriaciones.

Poco frecuentes: rash escarlatiniforme, erupción eritematosa bullosa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Cuando se ingiere accidentalmente grandes cantidades puede producir convulsiones. Para el tratamiento se debe inducir la emesis o realizar un lavado gástrico. Las convulsiones pueden controlarse con anticonvulsivantes. O el lavado de la piel después de una aplicación extensa. Deben practicarse medidas sintomáticas.

Interacciones

No descritas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 25°C. No exponer al calor excesivo.

Información básica para el paciente

Sólo para uso externo. Evitar contacto con ojos o mucosas, evitar su uso en piel dañada o infectada. El tratamiento incluye a todos los contactos. Lavar ropa de cama y vestidos usados durante el tratamiento.

PERMETRINA

R: B

Loción 1%

Crema 5%

Indicaciones

(1) *Pediculosis capitis*. (2) Sarna.

Dosis

Adultos: *Pediculosis capitis*. Loción: una aplicación al cuero cabelludo limpio y húmedo por 10 min, al 1%, repetir si es necesario, 7 d después. Aplicar sobre el cuerpo completo (excepto cabeza) y lavando 8 a 12 h después. Se usa como crema al 5% para la pediculosis pubis y como acaricida en el tratamiento de la sarna.

Niños: Menores de 2 años: dosis no establecida; mayores de 2 años: igual a adultos, en el caso de crema dérmica, la aplicación puede ser necesaria en cabeza, nuca.

Farmacocinética

Se absorbe por vía tópica 2% de la dosis administrada en personas con acarosis moderada a severa. Se metaboliza rápidamente en el hígado a metabolitos inactivos mediante hidrólisis, los cuales son excretados principalmente por la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (2) **Lactancia**: los estudios realizados no han documentado problemas, se desconoce si se excreta en la leche materna. (3) **Pediatría y geriatría**: no se han realizado estudios con-

trolados que garanticen seguridad. (4) **Insuficiencia renal e insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (5) **Inflamación aguda o infección secundaria del cuero cabelludo.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a permetrina, otras piretrinas sintéticas o crisantemo.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: ardor, prurito, eritema, hormigueo, entumecimiento, rash, rubor.

Raras: edema.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La ingestión de 30g es poco probable que sea peligroso, sin embargo la preparación puede contener isopropanol, el cual puede provocar intoxicación alcohólica aguda en niños.

Interacciones

No descritas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 25°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Sólo para uso externo. Antes de usar medicación, lavar el cabello con champú; luego del secado, aplicar permetrina dejando en contacto con el cuero cabelludo por 10 minutos, seguido de un lavado y secado. Evitar contacto con los ojos. Lavar con agua jabonosa caliente los vestidos, ropa de cama, artículos personales de peinado.

13.6 Otros medicamentos dermatológicos

ACITRETINA

R: X

Tableta 25mg

Indicaciones

(1) Psoriasis grave (tratamiento). (2) Trastornos de queratinización (tratamiento): eritro-

dermia ictiosiforme. (3) Ictiosis laminar. (4) Queratosis folicular.

Dosis

Adultos: Psoriasis (sistémico), dosis normal: Inicial: oral, 25 a 50 mg/d, administrados en dosis única con la comida principalmente, dosis de mantenimiento: oral, 25 a 50 mg/d, dependiendo de la respuesta individual del paciente al tratamiento inicial, dosis más bajas de acitretina se utilizan cuando se inicia la terapia de combinación en el tratamiento de psoriasis en placa severa.

Estabilizador de queratinización (sistémicos), inicial, oral, 25 mg/d, la dosis puede aumentarse si es necesario y tolerado hasta 75 mg/d después de 4 sem, mantenimiento: oral, 10 a 50 mg/d.

Niños: Psoriasis, la seguridad y eficacia no han sido establecidas.

Estabilizador de queratinización (sistémicos), inicial: oral, 0,5 mg/kg de peso corporal 1v/d, puede incrementarse según sea necesario a 1 mg/kg/d durante períodos limitados de tiempo, sin exceder una dosis total de 35 mg/d, dosis de mantenimiento: oral, 20 mg o menos 1v/d en el tratamiento prolongado.

Dosis límites habituales de prescripción pediátrica: oral, 35 mg/d.

Farmacocinética

Biodisponibilidad media de 59% (rango, 36 - 95%). La absorción se duplica cuando se administran 50 mg de acitretina con alimentos, en comparación con la absorción en ayunas. El etretinato (un metabolito activo) se acumula en la grasa, en menor cantidad en el hígado, concentraciones bajas se encuentran en riñones, cerebro y testículos, 5 h después de la administración de acitretina, las concentraciones de etretinato en la grasa subcutánea son superiores a las encontrados en el plasma, sin embargo, no se acumula, la concentración de etretinato en las glándulas suprarrenales supera la que se encuentra en el tejido graso, la UPP de acitretina y etretinato es > a 99%, principalmente a albúmina (91%), el etretinato se une principalmente

a lipoproteínas de baja densidad (48%). Se metaboliza a otros metabolitos activos, incluyendo 13-cis acitretina y etretinato, tras la administración oral, la formación relativa del 13-cis acitretina no cambia, independientemente de la dosis, formulación o la ingesta con o sin alimentos, la ingestión de alcohol aumenta la conversión de la acitretina a etretinato (metabolito activo), incluso después de la interrupción del tratamiento. El $t_{1/2}$ de eliminación es 49 h (33 - 96 h), algunos estudios han demostrado que el límite superior del $t_{1/2}$ es de 120 h, 13-cis acitretina (metabolito activo): 63 h (rango, 28 - 157 h), etretinato (metabolito activo): 120 d (rango, hasta 168 d). Concentración sérica máxima: una sola dosis de 50 mg de acitretina: 196 a 728 ng/mL. Tiempo de efecto máximo: Una sola dosis de 50 mg acitretina: 2 - 5 h, dosis de 10 - 50 mg/d de acitretina, las concentraciones plasmáticas se alcanzan dentro de 2 sem. Eliminación: para acitretina o conjugados 13-cis acitretina 34 a 54% en heces y 16 a 53% renal. N acitretina o 13-cis acitretina (metabolito activo) se recuperó en la orina. Si se toma alcohol durante el tratamiento con acitretina, más del 98% de etretinato sería eliminado después de 2 años, suponiendo $t_{1/2}$ de 120 d.

Precauciones

(1) **Embarazo:** teratogénico, contraindicado durante el embarazo. (2) **Lactancia:** no se sabe si se distribuye en la leche materna, las madres que dan de lactar no deben recibir acitretina antes o durante la lactancia debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes. (3) **Pediatría:** la seguridad y eficacia no han sido establecidas, no se recomienda su uso en niños debido a su potencial de efectos adversos: hiperostosis esquelética, retraso del crecimiento esquelético como resultado del cierre prematuro de las epífisis y osificación de los huesos y tendones. (4) **Geriatría:** podría haber algunos efectos mayores de los pacientes más sensibles a acitretina.

Contraindicaciones

Enfermedad hepática grave, enfermedad renal grave, hiperlipidemias intratable o antecedentes, pancreatitis, hipersensibilidad a acitretina o cualquiera de sus componentes o para otros retinoides, hipervitaminosis o de vitamina A o antecedentes.

Reacciones adversas

Anorexia, artralgia, hipertonia, mialgia, hiperostosis espinal, dolor de cabeza náusea, vómitos: blefaritis, conjuntivitis, irritación ocular, fotofobia u otros problemas visuales, cataratas subcapsulares corticales, nucleares, y posterior, pannus, subepiteliales o lesiones corneales, disminución de la visión nocturna, paroniquia, mayor tiempo de hemorragia, dolor en el pecho, olor anormal de la piel, dermatitis, erupción psoriasiforme, fisuras, hipertrofia, infección o ulceración de la piel, ceruminosis, labios secos, agrietados o queilitis, irritación de las membranas mucosas de la nariz o rininitis, prurito, descamación de los párpados, punta de los dedos, palmas o plantas de los pies, piel pegajosa, dificultad para usar lentes de contacto, sequedad de boca, otitis externa, parestesia, granuloma piógeno, púrpura hemorrágica, función hepática anormal, hepatitis, ictericia, pancreatitis, síntomas de tipo gripal, laringitis, faringitis, pseudotumor cerebral, orzuelo recurrente, isquemia periférica, vulvovaginitis, IMA, comportamiento agresivo, neuropatía periférica, comportamiento autodestructivo, ACV, pensamientos suicidas, tromboembolismo, dolor abdominal, alopecia, aumento de apetito, artritis, artrosis, dolor de oídos, edema, epistaxis, eritemas, rubor, gingivitis, estomatitis, sofocación, hiperestesia, hipertonia, insomnio, osteodinia, fotosensibilidad, atrofia de la piel, alteración del gusto, tinnitus, trastornos de la lengua, xeroftalmia, sed inusual, dolor en los senos, estreñimiento, diarrea, mareos, dispepsia, eczema, fiebre, fatiga, herpes simple, hipertrichosis, aumento de sudoración, malestar general, moniliasis, otitis, urticaria, vaginitis atrófica, verrugas, miopatía, fragilidad de uñas.

Interacciones

Medicamentos

Bebidas alcohólicas: el uso simultáneo con la acitretina produce aumento de la conversión metabólica de acitretina a etretinato, que se acumula en el cuerpo, aumenta el potencial de los efectos adversos en hombres y mujeres, ya que el etretinato se elimina del cuerpo mucho más lentamente que la acitretina.

Ciclosporina: inhibe el metabolismo de la ciclosporina y sus metabolitos en un 33 a un 45% a través de las enzimas del citocromo P450.

Metotrexato: la administración concomitante de metotrexato y acitretina está contraindicada.

Anticonceptivos orales de sólo progestina: el efecto anticonceptivo de la minipíldora microdosis progestina pueden disminuir con el uso concomitante de acitretina, no se sabe si acitretina reduce el efecto de otros anticonceptivos progestágenos, como implantes o inyecciones.

Fenitoína: puede reducir la UPP cuando se administra de forma concomitante con la acitretina.

Retinoides, etretinato, isotretinoína, tretinoína, adapalene, vitamina A y sus derivados, incluyendo suplementos vitamínicos que contengan vitamina A: el uso simultáneo de los retinoides o dosis de vitamina A superior a la mínima cantidad diaria recomendada (CDR) aumenta el riesgo de síntomas clínicos semejantes a los de una ingesta excesiva de vitaminas o de toxicidad, (hipervitaminosis A).

Tetraciclina oral: puede aumentar la presión intracraneal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento es sintomático y de soporte. Para disminuir la absorción: evacuación del estómago dentro de 2 horas de la ingestión de sobredosis aguda. Se recomienda precaución al seleccionar un método de evacuación, debido al riesgo de vómitos asociados con sobredosis, debe interrumpirse en pacientes con

síntomas de sobredosis que se les administró dosis terapéuticas. Supervisión: monitoreo de la presión intracraneal, todas las pacientes en edad fértil, si tuvieron una sobredosis, deben tener una prueba de embarazo y aconsejar de las precauciones y contraindicaciones relativas a defectos en el feto y recomendar uso de anticonceptivos con una duración mínima de 3 años después de la sobredosis.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 25°C. Proteger de la luz. Mantener en recipiente herméticamente cerrado. Evitar exposición a altas temperaturas y humedad después de abierto el frasco.

Información básica para el paciente

Tomar acitretina con una comida principal o con un vaso de leche, para las mujeres se necesitan precauciones especiales antes de comenzar el tratamiento debiendo asegurarse de que la paciente no está embarazada, usar una forma eficaz de control de natalidad durante 1 mes antes de iniciar el tratamiento, obtención de una prueba de embarazo negativa después de un período menstrual normal y dentro de 1 semana antes de iniciar el tratamiento, luego de iniciar la medicación el día 2 ó 3 de la menstruación normal. Las mujeres en edad reproductiva o potenciales están obligadas a utilizar dos métodos anticonceptivos durante el tratamiento, empezando por lo menos 1 mes antes del inicio del tratamiento con isotretinoína y continuar la anticoncepción, por lo menos 2 a 3 años, después de interrumpir la medicación, algunos medicamentos o suplementos nutritivos (por ejemplo, hierba de San Juan) pueden hacer que las píldoras anticonceptivas no funcionen.

Advertencia complementaria

Acitretina puede aumentar o disminuir la producción de saliva, continuando con la sequedad de la boca, puede aumentar el riesgo de enfermedad dental, incluyendo caries, enfermedad de las encías e infección por hongos, realizar chequeos dentales regulares, uso de saliva artificial, disolución en la boca de caramelos sin azúcar o hielo pueden ayudar a

reducir la incidencia de problemas dentales, no consumir bebidas alcohólicas o productos que contengan alcohol durante el tratamiento y durante 2 meses después de la interrupción del tratamiento, el riesgo teratogénico puede continuar durante períodos más largos de tiempo si se consumió alcohol durante el tratamiento con acitretina, no donar sangre para transfusiones durante el tratamiento y durante al menos 2 o 3 años después de suspender el tratamiento con acitretina, puede ocurrir deterioro de la visión, repentino deterioro de la visión nocturna, fotofobia, visión borrosa o sequedad de ojos que puede hacer peligroso conducir vehículos o manejar maquinaria, consultar con el médico en cualquier momento de presentar problemas de visión, puede ser molesto el uso de lentes de contacto, consulte con su médico inmediatamente si el estado de ánimo o comportamiento es inusual. Minimizar la exposición de la piel al viento, bajas temperaturas y luz solar, incluso en días nublados, para evitar quemaduras, sequedad o irritación, especialmente durante los primeros meses de tratamiento, no utilizar luz artificial, lámpara solar. Uso de preparaciones de protección solar (mínimo factor de protección solar de 15), usar ropa protectora en áreas expuestas y protección UV con lentes de sol cuando no se puede evitar la exposición a la luz del sol, evitar la luz solar directa; consultar con el médico en cualquier momento si la piel se vuelve demasiado seca o irritada.

ISOTRETINOINA

R: X

Tableta 20 mg

Indicaciones

(1) Acné nodular recalcitrante grave. (2) Foliculitis Gram negativos. (3) Rosácea grave. (4) Hidradenitis supurativa. (5) Trastornos de queratinización.

Dosis

Adultos y adolescentes: Acné nodular recalcitrante grave, dosis usual, VO 0,5 a 1

mg/kg/d, administrada en dos tomas con los alimentos por 15 a 20 sem, no se recomienda una dosis única diaria, la seguridad de la dosificación una 1 v/d con isotretinoína no ha sido establecida, en pacientes adultos cuya enfermedad es muy grave, con cicatrices o se manifiesta principalmente en el tronco, pueden requerir ajuste de dosis de 2 mg/kg de peso corporal/d, según tolerancia.

Foliculitis, G(-), rosácea, grave, VO 0,5 a 1 mg/kg de peso corporal/d, divididas en dos dosis. Hidradenitis supurativa, VO 1 mg/kg de peso corporal/d durante 4 meses, dosis más baja de 0,5 a 1 mg/kg puede ser eficaz si la isotretinoína es utilizada como terapia adyuvante.

Trastornos de queratinización, oral, hasta 4 mg/kg de peso corporal/d, la dosis máxima depende de la enfermedad específica y su gravedad, hasta un máximo de 4 meses, utilizar dosis más bajas para lograr efecto clínico.

Farmacocinética

Absorción rápida desde el TGI, aumenta cuando se toma con alimentos. Los datos sugieren que isotretinoína y 4-oxo-isotretinoína puede ser reabsorbida en la bilis. UPP muy alta (99,9%), casi exclusivamente a albúmina. Metabolizado en el hígado y posiblemente en la pared del intestino. El principal metabolito identificado en sangre y urina es la 4-oxo-isotretinoína, otros metabolitos identificados son la tretinoína y la 4-oxo-tretinoína. El $t_{1/2}$ es 10 a 20 h, $t_{1/2}$ terminal 90 h, $t_{1/2}$ biológica 25 h (rango 17 a 50 h). Eliminación biliar o fecal 83%, renal 65%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** teratogénico en humanos, contraindicada durante el embarazo, el riesgo es alto ya que el niño tiene deformidad o anomalía si el embarazo se produjo mientras la madre está tomando isotretinoína, incluso durante un corto período de tiempo, las anomalías asociados con el uso de la isotretinoína incluyen: anomalías del sistema nervioso central (SNC): hidrocefalia, microcefalia y déficit de los nervios craneales; en los ojos: microftalmia; defectos cardíacos; carencia de

paratiroideos; anomalías del tejido conectivo o esquelético, incluyendo ausencia de falanges terminales, alteraciones del cráneo y vértebras cervicales, malformaciones de la cadera, tobillo y antebrazo, dismorfia facial, fisura palatina; implantación baja de orejas, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes; mielomeningocele; sinostosis múltiple, sindactilia, anomalía de glándula del timo, casos de puntuaciones del cociente de inteligencia inferior a 85 se han reportado con o sin otras anomalías del SNC. **(2) Lactancia:** no se sabe si se distribuye en la leche materna, no debe administrarse a mujeres que están amamantando, porque potencia efectos adversos en los lactantes. **(3) Pediatría:** el uso a largo plazo en niños menores de 12 años de edad no ha sido estudiado, los preadolescentes muchos tienen una alta tasa de recidiva clínica del acné vulgar, los niños prepúberes pueden ser más sensibles a algunos efectos de la isotretinoína, las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos fueron similares a los descritos en adultos excepto por el aumento de la incidencia de dolor de espalda y artralgia (a veces graves) y mialgia en pacientes pediátricos. El uso en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad debe ser estudiado con detenimiento, especialmente para aquellos pacientes en los que existe una enfermedad ósea metabólica conocida o estructural. **(4) Geriatría:** estudios adecuados sobre la relación de la edad a los efectos de la isotretinoína no se han realizado en la población geriátrica, no se esperan problemas específicos que limiten la utilidad de isotretinoína en los ancianos, sin embargo, pacientes de edad avanzada pueden experimentar aumento de algunos riesgos asociados con el tratamiento con isotretinoína.

Contraindicaciones

Insuficiencia hepática, hipersensibilidad a isotretinoína, retinoides, parabenos o cualquier otro componente de este medicamento, hipervitaminosis A, elevaciones excesivas de lípidos en sangre, insuficiencia renal (isotreti-

noína no se debe administrar a estos pacientes), trastornos psiquiátricos, antecedentes de depresión, síntomas psicóticos, interrumpir inmediatamente si desarrollan síntomas de depresión o empeoran durante el tratamiento con isotretinoína, el paciente debería ser referido para una evaluación psiquiátrica y tratamiento apropiados.

Reacciones adversas

Artralgia, ardor, enrojecimiento, inflamación de los ojos; queilitis, epistaxis, infección de la piel, erupción cutánea, sangrado o inflamación de las encías, cataratas u opacidades corneales, disminución de la visión nocturna, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal o ileítis regional; depresión mental, psicosis o ideas de suicidio, neuritis óptica, pseudotumor cerebral; hiperostosis esquelética, acné fulminante; agranulocitosis, broncoespasmo, dolor de pecho transitorio, colitis, conjuntivitis, cierre prematuro de las epífisis, esofagitis o ulceración del esófago, fracturas y/o retraso en la cicatrización, glomerulonefritis, problemas de oído, herpes simple, difusión de reacción de hipersensibilidad, linfadenopatía, neutropenia, osteopenia, osteoporosis, palpitación, pancreatitis, paroniquia, fotofobia, granuloma piógeno, infección respiratoria, rhabdomiolisis, convulsiones, ACV, suicidio, intentos de suicidio; síncope, taquicardia, trombocitopenia, enfermedad trombótica vascular, urticaria, vasculitis, comportamiento violento, granulomatosis de Wegener, xantomas, erupción, dolor de espalda, retraso en la cicatrización, dificultad para usar lentes de contacto, sequedad de ojos, sequedad de boca o la nariz, cansancio, sequedad o picazón de la piel, dolor de cabeza leve, mayor sensibilidad de la piel a la luz solar, descamación de la piel en las palmas de las manos o las plantas de los pies, dolor de estómago, adelgazamiento del cabello; menstruaciones anormales, alopecia, anemia, artritis, alteraciones óseas, hematomas, mareo, somnolencia, eczema, edema, eritema facial, fatiga, enrojecimiento, hirsutismo, hiperpigmentación, hipertrigliceridemia,

insomnio, letargo, malestar general, distrofia ungueal, náuseas, nerviosismo, parestias, prurito, seborrea, fragilidad de piel, mayor susceptibilidad a quemaduras de sol, sudor, tendinitis; alteración de la voz, debilidad, pérdida de peso.

Interacciones

Medicamentos

Anticonceptivos hormonales: se han notificado casos de embarazo en mujeres que han usado anticonceptivos orales, así como productos anticonceptivos hormonales tópicos, inyectables, implantables o insertable, con más frecuencia en mujeres que usan solo un método de anticoncepción.

Anticonceptivos orales de sólo progestina: el efecto anticonceptivo de las progestinas pueden disminuir con el uso concomitante de la isotretinoína.

Acitretina, tretinoína, vitamina A oral y sus derivados, incluyendo suplementos vitamínicos que contengan vitamina A o retinoides tópicos, tales como adapalene, tazaroteno y tretinoína: el uso simultáneo de retinoides o dosis de vitamina A superior a la mínima cantidad diaria recomendada, aumentan el riesgo de síntomas clínicos semejantes a los de una ingesta excesiva de vitaminas o de toxicidad, también llamada hipervitaminosis A.

Tetraciclinas, minociclina: el tratamiento concomitante con isotretinoína debe evitarse ya que la isotretinoína se ha asociado con pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna) cuando se administra con tetraciclinas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para disminuir la absorción, la evacuación del estómago debe ser considerada dentro de 2 h de la ingestión de sobredosis aguda. La medicación debe ser discontinuada en pacientes con síntomas de sobredosis que se les administró dosis terapéuticas. Monitorear presión intracraneal. Pacientes de sexo femenino en

edad fértil deben tener una prueba de embarazo en el momento de la sobredosis y 1 mes más tarde, si es positivo, el riesgo de teratogénesis y la continuación del embarazo debe ser discutido, recoger muestras de sangre y determinar las concentraciones de metabolitos. Los pacientes con sobredosis de isotretinoína no deben donar sangre durante al menos 30 días. Cuidados de apoyo a las mujeres en edad fértil: deben usar dos métodos anticonceptivos eficaces durante 1 mes después de una sobredosis o hasta que la isotretinoína y sus metabolitos, no puedan detectarse en la sangre 30 días después de la sobredosis, los pacientes varones deben usar un preservativo o evitar la actividad sexual reproductiva con una mujer que está o puede estar embarazada.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en envases herméticos, resistente a la luz.

Información básica para el paciente

Las mujeres en capacidad de reproducción necesitan precauciones especiales antes de comenzar el tratamiento, para asegurarse de que no está embarazada, usar una forma eficaz de control de natalidad durante 1 mes antes de iniciar el tratamiento, obtención de una prueba de embarazo negativa después de un período menstrual normal y dentro de 1 semana antes de iniciar el tratamiento, luego de iniciar la medicación el día 2 o 3 de la menstruación normal. Las mujeres en edad reproductiva o potenciales están obligadas a utilizar dos métodos anticonceptivos durante el tratamiento, empezando por lo menos 1 mes antes del inicio del tratamiento con isotretinoína y continuar durante 1 mes después de interrumpir la medicación. Tomar dosis de isotretinoína con comida y un vaso lleno de agua, reducirá molestias en el pecho o en el estómago. No compartir la medicación con nadie por el riesgo de defectos de nacimiento y otros efectos secundarios graves. Consultar con su médico antes de tomar cualquier medicamento, incluyendo vitaminas, productos a base de hierbas, o sin receta (OTC). Algu-

nos de estos medicamentos o suplementos nutritivos (por ejemplo, hierba de San Juan) pueden hacer que las píldoras anticonceptivas no funcionen. Dejar de tomar la medicación inmediatamente y consultar con el médico si se sospecha de embarazo. Controle con el médico si la condición de la piel no mejora dentro de 1 a 2 meses, el mejoramiento completo puede tardar de 5 a 6 meses, se puede producir irritación de la piel o la condición de la piel puede empeorar en las primeras semanas de tratamiento, pero disminuirán en la severidad con uso continuo. No donar sangre durante el tratamiento o durante 30 días después del tratamiento con isotretinoína para evitar la posibilidad que una paciente embarazada reciba la sangre. Los problemas de visión pueden hacer que conducir un coche o manejar maquinaria sea peligroso. Consultar con el médico en cualquier momento problemas de visión, puede ser molesto el uso de lentes de contacto. Minimizar la exposición de la piel al viento, bajas temperaturas y luz solar, incluida la limitación de la exposición en los días nublados, para evitar quemaduras, sequedad o irritación, especialmente durante los primeros meses de tratamiento. No utilizar la luz artificial, lámpara solar, el uso de preparaciones de protección solar (mínimo factor de protección solar [SPF] de 15), usar ropa protectora en áreas expuestas y protección UV de los lentes de sol cuando la exposición a la luz del sol no se puede evitar, evitando la luz solar directa; consultar con el médico en cualquier momento si la piel se vuelve demasiado seca o irritada, elección de productos para la piel adecuadamente para reducir la sequedad o irritación de la de la piel.

Advertencia complementaria

No utilizar vitamina A o vitamina A que contienen suplementos en dosis que excedan el mínimo de la cantidad diaria recomendada (CDR), no eliminar el vello por depilación con cera mientras está tomando isotretinoína y durante 6 meses después de suspender la isotretinoína. no utilizar procedimientos cos-

méticos para suavizar la piel (dermoabrasión, láser) mientras está tomando isotretinoína y durante los 6 meses después de suspender la isotretinoína.

14.1 Medicamentos oftálmicos

La **Tropicamida** es un fármaco midriático relativamente débil y de corta acción, que facilita el examen del fondo del ojo.

La **Floresceína sódica** es usada en procedimientos diagnósticos y para localizar áreas dañadas en la cornea debido a enfermedades o injurias.

FLUORESCEINA
SÓDICA

R: C

Inyectable 10%

Indicaciones

(1) Recurso de diagnóstico en angiografía oftálmica. (2) Determinación del tiempo de circulación y el estado circulatorio. (3) Diagnóstico diferencial para delinear y delimitar tumores.

Dosis

Adultos: Inyección IV, 500 mg como solución al 10%, administrados rápidamente en la vena antecubital, mientras se observan los labios del paciente con luz ultravioleta de onda larga y se anota el tiempo desde la inyección hasta el momento en que los labios adquieran un tinte amarillo verdoso. En adultos el tiempo de circulación es de 15 a 20 segundos, el tiempo de circulación es más prolongado en la insuficiencia cardíaca derecha e hipertiroidismo; pero es más corto en el hipertiroidismo y la anemia. En el asma bronquial, en cambio,

es prácticamente normal. Se han tolerado bien dosis hasta 1250 mg.

Niños: Inyección IV, 15,4 mg/kg de peso corporal como solución al 5%.

Farmacocinética

Tras la inyección intravenosa, la fluoresceína se distribuye rápidamente en todo el organismo apareciendo en los tejidos retinianos en cuestión de segundos. El 50 al 84% de la fluoresceína se une a las proteínas plasmáticas (especialmente a la albúmina), y del 15 al 17% se une a los eritrocitos. La piel adquiere una coloración amarilla transitoria que desaparece al cabo de 6 a 12 horas. La orina adquiere una coloración amarilla brillante que desaparece en el plazo de 24 a 36 horas. Tras la administración intravenosa la fluoresceína se convierte rápidamente en glucurónido de fluoresceína, que también posee propiedades fluorescentes. Las semividas terminales de fluoresceína y glucurónido de fluoresceína en plasma son de aproximadamente 23,5 y 264 minutos respectivamente, de manera que el glucurónido contribuye a casi toda la fluorescencia del plasma al cabo de 4 a 5 horas. El glucurónido de fluoresceína está menos unido al plasma que la fluoresceína. Pacientes diabéticos y no diabéticos muestran similar farmacocinética de la fluoresceína en el plasma. La excreción de fluoresceína y sus metabolitos tiene lugar vía biliar y urinaria, y alcanza el 90% en 48 horas. La fluoresceína es detectable en la orina durante 24 a 36 horas con intensidad decreciente.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios con fluoresceína 10% en animales, a largo plazo, evaluando los efectos sobre la fertilidad. Evitar el uso de fluoresceína 10% durante el embarazo a menos que se considere absolutamente necesario. (2) **Lactancia:** La fluoresceína se excreta en la leche materna. La lactancia materna deberá ser interrumpida durante los dos días posteriores a la angiografía por fluorescencia. (3) **Pediatría:** los estudios realizados no han demostrado problemas. (4) **Geriatría:** los estudios realizados no han demostrado problemas. (5) **Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la fluoresceína sódica o a alguno de los excipientes. Utilización por vía intra-arterial. Uso concomitante con fármacos beta-bloqueantes.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas transitorias, vómitos y reacciones alérgicas.

Poco frecuentes: rubor, prurito.

Infrecuentes o raras: paro cardíaco, isquemia de la arteria basilar, shock severo y tromboflebitis en el sitio de la inyección. Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones cutáneas tales como urticaria, y anafilaxia, que puede tener un desenlace fatal. Síncope, convulsiones, accidente cerebrovascular, cefalea, mareo. Hipotensión, dolor torácico, parada cardíaca, infarto agudo de miocardio y shock severo. Disnea, edema laríngeo y broncoespasmo. Dermatitis, coloración amarillenta de la piel de forma transitoria, que puede durar hasta 12 horas después de la administración. Coloración de la orina amarillo brillante durante 24 a 36 horas después de la administración. Escalofríos, sofocos, tromboflebitis en el lugar de inyección, extravasación de la solución, que causa dolor intenso y puede ir seguido de una necrosis tisular.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Agentes eficaces para Pseudomona aeruginosa como polimixina B: mayor riesgo de infección, la fluoresceína puede reducir la eficacia de estos fármacos.

Beta-bloqueadores: puede provocar, raramente, reacciones anafilácticas letales.

Las soluciones inyectables de fármacos con pH ácido (en particular los antihistamínicos): pueden precipitar la fluoresceína y no deben ser administrados simultáneamente a través de la misma vía intravenosa.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

La fluoresceína puede interferir con la determinación de parámetros sanguíneos y urinarios.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15° a 30 °C. Conservar en su envase de origen. Proteger de la luz y la exposición de rayos solares. Evitar el congelamiento. Seguir especificaciones del fabricante.

Información básica para el paciente

Sólo debe ser empleado por personal capacitado. Tener a mano adrenalina 1: 1 000 y un antihistamínico para usar en caso de emergencia. Los pacientes deberán ser advertidos de que puede verse afectada su capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Advertencia complementaria

Antes de la administración deberá obtenerse un historial médico completo, incluyendo historial de alergia, historial de enfermedad cardiopulmonar, medicación concomitante (principalmente betabloqueantes, incluyendo colirios). Debe tenerse precaución en el caso de pacientes con historial de alergia o de asma bronquial. En caso de aparición de reacciones de intolerancia graves durante una angiografía previa con otros agentes para diagnóstico o si existe antecedente de reacciones alérgicas graves, la necesidad de realizar una angiogra-

fía por fluorescencia debe ser considerada con mucha precaución y evaluar la importancia del diagnóstico frente al riesgo de aparición de una posible reacción alérgica grave o en algún caso de desenlace fatal (frecuencia 1 de cada 50 000 - 220 000 angiografías según datos de diversas encuestas).

En pacientes identificados como de riesgo de padecer reacciones de hipersensibilidad, pero en los que es esencial realizar una angiografía por fluorescencia, el procedimiento debe llevarse a cabo en presencia de un especialista en reanimación. El paciente deberá mantenerse bajo estrecha observación durante al menos 30 minutos tras la realización de la angiografía por fluorescencia. Durante la administración deberá siempre disponerse de un carro de urgencia con el equipo de reanimación adecuado que incluya los medicamentos utilizados para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, tales como epinefrina, fluidos de administración intravenosa para reposición de volumen y corticosteroides. Debe tenerse precaución para evitar la extravasación durante la inyección. El pH alto de la solución de fluoresceína puede ocasionar daño tisular local severo. Las complicaciones secundarias a la extravasación pueden provocar dolor severo, tromboflebitis y una reacción inflamatoria del tejido que produzca una necrosis tisular. Antes de iniciar la inyección de fluoresceína deben tomarse precauciones para evitar una extravasación y asegurarse de que la aguja está correctamente introducida en la vena. En el caso de que se produzca una extravasación debe interrumpirse la inyección de inmediato y tomar las medidas adecuadas para aliviar el dolor y tratar el tejido dañado.

**CICLOPENTOLATO
CLORHIDRATO**

R: C

Solución Oftálmica 1% Colirio

Indicaciones

Midriático, usado en exploración de fondo de ojo y examen de refracción.

Dosis

Tópico oftálmico: examen de refracción.

Niños: Niños < 6 años: 1 o 2 gotas/40 ó 50 min antes del examen, niños > 6 años y adultos: 1 gota a los 5 min, 40 o 50 min antes del examen. Efecto sostenido: 2 gotas 3 v/d.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios. Sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. **(2) Lactancia:** se ignora si se excreta con la leche materna. **(3) Efectos sobre la capacidad de conducir:** visión confusa varios días. **(4) Puede incrementar PIO:** protección frente a luz intensa.

Contraindicaciones

Glaucoma de ángulo estrecho y en hipersensibilidad a sus componentes. Puede producir alteraciones del SNC, sobre todo en niños y en ancianos. Para disminuir estos posibles efectos colaterales, puede comprimirse digitalmente el saco lagrimal durante un minuto, después de la instilación, para evitar una absorción sistémica excesiva.

Reacciones adversas

Reacciones alérgicas como erupción cutánea, picazón o urticarias, hinchazón de la cara, labios o lengua. Pulso cardíaco rápido o irregular. Alucinaciones, pérdida con el contacto de la realidad (especialmente en niños). Ojos o párpados inflamados, hinchados, que duelen o que están infectados. Estómago hinchado o abotagado (en bebés). Visión borrosa. Ardor, escozor, picazón o molestias menores en ojos o párpados. Aumento de la sensibilidad a la luz del sol.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Antídoto: fisostigmina.

Interacciones

Medicamentos

Simpaticomiméticos: se potencia su acción midriática con el uso concomitante de drogas simpaticomiméticas como la fenilefrina.

Colinérgicos (pilocarpina): bloquea la acción miótica de los medicamentos colinérgicos, y puede interferir con su efecto hipotensor ocular.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 8 - 27°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Instilar una gota en el (los) ojo(s) afectado(s), seguida por una segunda gota en cinco minutos o como el médico lo indique

Advertencia complementaria

No usar si la banda de seguridad en la tapa está dañada o ausente. Para prevenir la contaminación, evitar que la punta del gotero toque alguna superficie. Mantener el envase herméticamente cerrado después del uso.

FENILEFRINA CLORHIDRATO

R: C

Solución Oftálmica 2,5%

Indicaciones

(1) Vasoconstrictor, descongestivo y midriático en una variedad de condiciones y procedimientos oftalmológicos. (2) Algunos de sus usos son la dilatación pupilar en uveítis (para evitar la formación o ayudar en la disrupción de sinequias posteriores), para múltiples procedimientos quirúrgicos oftalmológicos, y para refracción sin ciclopejía. (3) También puede utilizarse para fundoscopia y otros procedimientos de diagnóstico.

Dosis

Aplicar una a dos gotas en el saco conjuntival 4 v/d o más, según sea necesario o lo indique el médico.

Farmacocinética

Después de su aplicación la vasoconstricción local ocurre casi inmediatamente. Su efecto descongestivo puede variar de 30 minutos a 4 horas. Ocasionalmente la droga puede ab-

sorberse de la conjuntiva ocasionando efectos simpaticomiméticos sistémicos. La droga circulante se metaboliza en el hígado y en el intestino por la monoaminoxidasa.

Precauciones

Niños, alteraciones cardiovasculares, cambios arterioescleróticos graves, hipertiroidismo, hipertensión arterial grave, diabetes mellitus. Suprimir si se produce dolor ocular, dolor de cabeza, visión borrosa, sensibilidad a la luz o enrojecimiento.

Contraindicaciones

Las soluciones oftálmicas de clorhidrato de fenilefrina están contraindicadas en pacientes con ángulos anatómicamente estrechos o glaucoma de ángulo estrecho; en neonatos de bajo peso y algunas personas de edad avanzada con enfermedades severas arterioescleróticas cardiovasculares o cerebrovasculares y durante los procedimientos quirúrgicos intraoculares cuando se ha alterado la barrera epitelial corneal. En pacientes con conocida sensibilidad al clorhidrato de fenilefrina o a cualquiera de sus componentes.

Reacciones adversas

Irritación y/o sequedad ocular.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La sobredosificación o excesivo uso puede resultar en revertir la hiperemia conjuntival. El ojo puede volverse más congestionado y rojo en tanto que el efecto de la droga empieza a decrecer. Si se ingiere, administrar líquidos para diluirlo.

Interacciones

Medicamentos

Antidepresivos (tricíclicos e imao), guanetidina: la acción es potenciada por estos fármacos.

Butacaína (anestésico local): incompatibilidad.

Información básica para el paciente

Una vez abierto el producto, se debe utilizar máximo por un periodo de 30 días.

14.2 Medios de contraste radiológico

Los medios de contraste son agentes que realizan las imágenes obtenidas por técnicas de visualización como la radiografía (incluyendo la tomografía), la resonancia magnética y el ultrasonido. Los compuestos orgánicos de yodo aumentan la absorción de los rayos X, estos pasan a través del organismo, delimitando de este modo las estructuras corporales, el grado de opacidad de estos compuestos orgánicos iodados es proporcional a su contenido en yodo. Se encuentran indicados para angiocardografía, angiografía, aortografía, arteriografía, artrografía, colangiografía oral, directa, colescitografía oral, endovenosa, hipertiroidismo en la enfermedad de Graves (tratamiento), tránsito intestinal, mioplejía. Así mismo se deben tener en consideración las precauciones para pacientes que no toleran el yodo u otros medios de contraste y que tampoco toleren alguno de estos agentes. Normalmente no se recomienda la radiografía de contraste efectiva del abdomen durante el embarazo debido a los riesgos para el feto por la exposición a la radiación. Siempre se debe evaluar el riesgo-beneficio en caso de lactancia materna porque estos agentes se excretan por la leche.

El **sulfato de bario** es una sal metálica muy usada en radiografía, especialmente en estudios del TGI superior e inferior.

El **lopamidol** es un agente no iónico de contraste con una osmolaridad menor que los medios iónicos. Produce menos dolor al inyectarlo y tiene menos incidencia de efectos cardíacos y neurotóxicos. Es útil en pacientes con alto riesgo para medios iónicos, en estudios cardíacos y cerebrales; así como en pacientes con enfermedad renal, cardíaca y pulmonar.

El **lotroxato de meglumina** se utiliza exclusivamente para colangiografías intravenosas. **Lotalamato de meglumina** se usan para pielografía por infusión, TAC cerebral y corporal, urografía de miembros inferiores, urografía

excretoria, angiografía cerebral, arteriografía periférica, venografía, colangiografía operatoria o percutánea transhepática, esplenoportografía, aortografía y discografía. Las presentaciones conteniendo la combinación de amidotriozato de meglumina y sal sódica de amidotriozato se utilizan en urografía excretoria, nefrotomografía, aortografía, angiocardografía, arteriografía periférica, arteriografía coronaria selectiva combinada con ventriculografía izquierda y angiografía por sustracción digital.

BARIO SULFATO

R: B

Liq. oral

SUS REC

Indicaciones

(1) Radiografía gastrointestinal. (2) Tomografía computarizada corporal.

Dosis

Examen radiográfico del tracto gastrointestinal

Adultos: Administración oral: esófago, contraste simple 5 a 150 mL de suspensión conteniendo 60 a 155% peso/volumen (40 a 75% peso/peso); esófago, doble contraste: 15 a 140 mL de suspensión conteniendo 60 a 250% peso/volumen (40 a 85% peso/peso); estómago y duodeno, contraste simple: 240 a 360 mL de suspensión conteniendo de 40 a 120% peso/volumen (30 a 60% peso/peso); intestino delgado, contraste simple 480 a 700 mL de suspensión conteniendo 40 a 80% peso/volumen (30 a 50% pesos/peso); estómago doble contraste: iniciar con 75 a 140 mL de suspensión conteniendo 200 a 250% peso/volumen (80 a 85% peso/peso) para recubrir el estómago, luego añadir 150 a 300 mL de suspensión conteniendo 40 a 80% peso/volumen (30 a 50% peso/peso); estudios de contraste simple por enteroclisia: 500 a 2 400 mL de suspensión conteniendo 24 a 50% peso/volumen (20 a 35 peso/peso).

Administración rectal: intestino delgado, examen retrógrado: 2 a 2,5 mL de suspen-

sión conteniendo 20% (17% peso/peso), colon, contraste simple: 1,5 a 2,5 L de suspensión conteniendo 17 a 40% peso/volumen (15 a 30% peso/peso); colon, doble contraste 350 a 1 000 mL de suspensión conteniendo 85 a 125% peso/volumen (50 a 65% peso/peso).

Tomografía computarizada corporal: VO 200 a 500 mL de suspensión conteniendo 1 a 2% peso/volumen (1 a 2% peso/peso).

Niños: Individualizar dosis. Administración oral: TGI superior, contraste simple, solución conteniendo 50 a 100% peso/volumen (35 a 56% peso/peso); TGI superior, doble contraste, solución conteniendo 200 a 250% peso/volumen (80 a 85% peso/peso); intestino delgado, solución conteniendo 50 a 100% peso/volumen (35 a 56% peso/peso); estudios por enteroclasia, solución conteniendo 20 a 30% peso/volumen (17 a 20% peso/peso). Administración rectal: colon, contraste simple, solución conteniendo 15 a 20% peso/volumen (15 a 15% peso/peso); colon, doble contraste, solución conteniendo 80 a 120% peso/volumen (50 a 60% peso/peso).

Farmacocinética

Absorción no significativa en el TGI (algunos de los aditivos son absorbidos). El sulfato de bario incrementa la absorción de los rayos X y delinea la estructura de los órganos. Su eliminación es fecal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** riesgo fetal por exposición a radiación. (2) **Lactancia:** los estudios realizados no han documentado problemas. Uso generalmente aceptado en madres en periodo de lactación. (3) **Pediatría:** riesgo de aspiración en infantes. (4) **Geriatría:** la distensión colónica puede causar cambios en el EKG especialmente en enfermedades cardíacas. No se han descrito problemas específicamente geriátricos. Uso aceptado, no obstante, no existen recomendaciones de dosis específicas, se establecerán en función del criterio del radiólogo. Se recomienda precaución especial cuando se administra en forma de enema. (5)

Insuficiencia renal: sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (7) **Fibrosis quística:** riesgo de obstrucción del intestino delgado. (8) **Deshidratación:** riesgo de impactación fecal. (9) **Diverticulosis o colitis ulcerativa aguda:** riesgo de perforación colónica por administración rectal. (10) **Hipersensibilidad a medios de contraste.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al sulfato de bario. Obstrucción o perforación del TGI; peritonitis y obstrucción intestinal. Estenosis pilórica. Perforación intestinal.

Reacciones adversas

Frecuentes: constipación, calambres intestinales, diarrea.

Poco frecuentes: cefalea, disfagia, urticaria.

Raras: reacción anafiláctica, apendicitis, impactación fecal, perforación colónica, intravasación venosa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Inhibidores del peristaltismo intestinal:

Riesgo de oclusión con anticolinérgicos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Sin información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C, no exceder 40°C. Conservar en su envase de origen. Seguir las especificaciones de cada proveedor y/o fabricante.

Información básica para el paciente

Para la administración oral, no ingerir alimentos desde las 8 pm del día previo y líquidos claros desde la media noche. Realizado el examen radiográfico, ingerir abundantes líquidos para evitar la impactación fecal. Para administración rectal, ingerir alimentos libres de residuos y usar laxante el día anterior al examen.

Advertencia complementaria

Nunca administrar en su forma seca. Para preparar suspensión añadir agua al polvo, se puede añadir saborizante. Agitar vigorosamente antes de su administración. La radiografía de contraste de abdomen no es recomendable durante el embarazo debido a que el feto queda expuesto a riesgos de radiación. Debe consultarse la literatura adjunta al agente de radiocontraste para conocer las técnicas específicas y procedimientos para su reconstitución y la administración de diferentes presentaciones de sulfato de bario. En forma de enema debe administrarse con precaución en pacientes debilitados. El paciente no debe eructar durante el examen. Debe vigilarse el riesgo eventual de reflujo gastroesofágico en los pacientes que presentan este síntoma. Niños y ancianos debilitados, valorar beneficio/riesgo con estenosis de alto grado, fístulas, carcinoma gastrointestinal, enfermedad inflamatoria gastrointestinal, diverticulosis, amebiasis; esperar 7 días tras escisión endoscópica, 4 semanas sin radioterapia, asegurar buena hidratación, laxantes salinos si propensión al estreñimiento, riesgo de reflujo esofágico.

**IOTALAMATO
DE MEGLUMINA
O IODAMIDA
MEGLUMINA**

R: B

Inyectable 60% / 50 mL, 65% / 40 mL

Indicaciones

(1) Aortografía. (2) Urografía de excreción. (3) Visualización corporal y cerebral por tomografía computarizada. (4) Usado en un amplio rango de procedimientos radiográficos incluyendo angiografía, artrografía, colangiografía, urografía. (5) Para mejorar el contraste durante la tomografía computarizada. (6) Para examen y visualización del TGI. (7) Cistoureografía retrograda, pielografía retrograda.

Dosis

Adultos y Niños: Varía de acuerdo al procedimiento y vía de administración. Para visualizar

el TGI usar vía oral o rectal. Consultar la literatura inserta en el empaque del medicamento para seguir adecuadamente las técnicas y la administración específica del medio de contraste.

Farmacocinética

Su distribución es rápida por el líquido extracelular tras la administración intravascular. Por instilación intravesical, pequeñas cantidades de Iotalamato de meglumina son absorbidos a través de la vejiga. Su eliminación es fecal mientras que el Iotalamato adsorbido es eliminado por vía renal en 90%. Su $t_{1/2}$ es de 1,6 h - 0,13 horas aproximadamente.

Precauciones

(1) **Embarazo:** el Iotalamato atraviesa la placenta y es eventualmente distribuido en el tejido fetal, puede causar hipertiroidismo en los recién nacidos; estudios en animales de experimentación no muestran que tras la administración de Iotalamato de meglumina se produzcan efectos teratogénicos a corto plazo en el feto, pero si a un período más prolongado de administración. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, por lo que se recomienda, discontinuar lactancia por 24 horas. (3) **Pediatría:** puede generar convulsiones después de la inyección para angiografía. (4) **Geriatría:** no se han reportado problemas específicos pero se requiere ajuste de dosis por el posible deterioro de la función renal relacionado con la edad. (5) **Insuficiencia renal:** riesgo de nefrotoxicidad especialmente en infantes y gerontes, quienes requieren hidratación adecuada antes y después de su uso. (6) **Insuficiencia hepática:** en general no se requiere reajuste de dosis. (7) **Deshidratación:** especialmente asociada a enfermedad renal pre-preexistente, enfermedad vascular avanzada, diabetes mellitus.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los medios de contraste yodados, tirotoxicosis, descompensación cardíaca, deficiencia cardiocirculatoria grave, insuficiencia hepática o renal.

Reacciones adversas

Frecuentes: disnea, ataques asmáticos, laringoespasma, broncoespasmo.

Poco frecuentes: edema laríngeo o pulmonar, apnea, dolor de cabeza, temblores, síncope, espasmo muscular, afasia, parestesia, convulsiones,

Raras: coma, tromboflebitis, parestesia, hematoma, venoespasma, necrosis tisular, urticaria, prurito, eritema, erupciones maculopapular, angioedema, edema facial periférico.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Agentes colecistográficos orales: aumenta el riesgo de toxicidad renal.

Hipotensores: aumentan el riesgo de hipotensión severa.

Medicamentos nefrotóxicos: aumento de nefrotoxicidad.

Vasopresores: aumenta efectos neurológicos incluyendo paroplejía.

Beta bloqueadores adrenérgicos: incrementan riesgo de reacciones anafilácticas.

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: Iotalamato de meglumina incrementa el riesgo de sangrado.

Metformina: el uso ha sido asociado con la aparición de acidosis láctica fatal e insuficiencia renal aguda. No deben coadministrarse.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

El Iotalamato de meglumina puede generar la elevación transitoria de transaminasas séricas durante las pruebas de laboratorio.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a menos de 30°C, de preferencia entre 15 - 25°C. Proteger de la luz y el congelamiento.

Información básica para el paciente

Descartar cualquier sobrante. Es importante no mezclar con otras medicaciones para evitar

incompatibilidades, en especial con prometazina. Si se presentasen cristales, pueden disolverse sumergiendo el envase en agua caliente y agitando vigorosamente.

Advertencia complementaria

Debe evaluarse el criterio riesgo - beneficio en pacientes con mieloma múltiple, enfermedad avanzada, deterioro renal y hepático concomitante, enfermedad cardiovascular severa, hipertensión severa, insuficiencia cardíaca congestiva, debilitación severa o endotoxemia, fiebre e hipertiroidismo. La solución al 30% (conteniendo el equivalente a 141 mg de Yodo/mL) puede ser preparada a partir de una solución al 60% (conteniendo el equivalente de 282 mg de Yodo/mL) por dilución con NaCl 0,9%.

IOTROXATO DE
MEGLUMINA

R: B

Inyectable**Indicaciones**

Colangiografía intravenosa (realizar sólo cuando existe certeza de enfermedad en tracto biliar). Exploración de la vesícula biliar y las vías biliares.

Dosis

Colangiografía intravenosa

Adultos: Administrar 100 mL de formulación conteniendo 50 mg yodo/mL en infusión IV en no menos de 15 min.

Niños: Dosis no establecida.

Farmacocinética

Sin información.

Precauciones

(1) **Embarazo:** evitar los exámenes radiográficos por exposición fetal. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna. (3) **Pediatría:** sin información específica. (4) **Geriatría:** prescribir con cautela según función renal. (5) **Insuficiencia renal:** prescribir con cautela. (6) **Insuficiencia hepática:** prescri-

bir con cautela. (7) *Diabetes mellitus*. (8) *Hipertiroidismo latente*. (9) *Antecedente de alergia*. (10) *Insuficiencia cardíaca o circulatoria*. (11) *Mieloma múltiple*.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a medios de contraste yodados. Enfermedad cardiovascular severa, hipertiroidismo manifiesto, insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática severa, macroglobulinemia de Waldstrom.

Reacciones adversas

Frecuentes: náusea, vómito, eritema, malestar general, sofocación.

Poco frecuentes: escalofríos, fiebre, diaforesis, cefalea, vértigo, hipo o hipertensión, urticaria, edema, lagrimeo, estornudos.

Raras: hipotensión severa, colapso circulatorio, fibrilación ventricular, edema pulmonar, convulsiones, shock anafiláctico.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Biguanidas: causa acidosis láctica en pacientes con nefropatía diabética; discontinuar 48 horas antes y reiniciar uso tras recuperación de la función renal.

Beta bloqueadores: agravan reacción de hipersensibilidad.

Interleuquina: mayor prevalencia de reacciones tardías (fiebre, rash, artralgias, prurito).

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pruebas de función tiroidea (captación de yodo reducida por 8 a 10 semanas); pruebas de función hepática.

Almacenamiento y estabilidad

Pretéjase del congelamiento, de la luz y rayos X secundarios.

Información básica para el paciente

No mezclar con otros medicamentos endovenosos.

Advertencia complementaria

En pacientes con historia de alergias administrar profilácticamente antihistamínico o corticoide. Dado el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, el equipo de reanimación debe estar disponible de manera inmediata cuando se realizan las exploraciones radiológicas

IOHEXOL

R: B

Inyectable equivalente 300 mg Iodo/mL / 50 mL

Inyectable equivalente 300 mg Iodo/mL / 100 mL

Inyectable equivalente 350 mg Iodo/mL / 50 mL

Indicaciones

Para la mielografía torácica y lumbar, por inyección lumbar, y para mielografía cervical mediante inyección lumbar o por inyección lateral entre C1 y C2. Está indicado, además, para angiocardiografía, estudios de la aorta y sus ramas principales, arteriografía cerebral, arteriografía femoral, flebografía de la pierna, urografía, y aumento de contraste IV de la tomografía computarizada en adultos; también, para angiocardiografía y urografía pediátricas.

Dosis

Mielografía: lumbar o torácica (inyección lumbar): 180 mg/mL de 10 a 15 mL ó 240 mg/mL de 10 a 12 mL. Cervical (inyección lumbar): 240 mg/mL de 10 a 12 mL ó 300 mg/mL de 7 a 10 mL.

Cervical (inyección laterocervical: 240 mg/mL de 6 a 10 mL o 300 mg/mL de 6 a 8 mL.

Angiocardiografía: adultos: el volumen recomendado para una sola inyección a concentración 350 mg/mL es el siguiente: inyecciones de raíz aórtica y del ventrículo izquierdo 45 a 60 mL; arteriografía coronaria selectiva 1,5 a 8 mL por inyección; procedimientos múltiples total máximo 250 mL. Estudios de la aorta y sus ramas principales: Adultos: 300 mg/mL de 30 a 60 mL ó 350 mg/mL, total máximo 250 mL. Arteriografía cerebral: 300 mg/mL de

5 a 10 mL. Arteriografía femoral: 300 mg/mL de 30 a 80 mL.

Flebografía de la pierna: 240 mg/mL ó 300 mg/mL de 20 a 100 mL/pierna. Urografía: 300 mg/mL de 45 a 90 mL o 350 mg/mL de 40 a 80 mL. Aumento de contraste en TC: 240 mg/mL 125 a 250 mL o 300 mg/mL 100 a 200 mL o 350 mg/mL 100 a 150 mL.

Angiocardiógrafa pediátrica: 300 mg/mL o 350 mg/mL hasta un total de 4 a 6 mL/kg.

Urografía pediátrica: Peso corporal menor de 7 kg: 300 mg/mL de 1,5 a 2 mL/kg. Mayor de 7 kg: 300 mg/mL 1,5 mL/kg (máximo 40 mL).

Farmacocinética

Cerca del 100% del iohexol inyectado por vía intravenosa se excreta inalterado a través de los riñones en 24 horas en pacientes con función renal normal. La vida media de eliminación es aproximadamente 2 horas en pacientes con función renal normal. No se han detectado metabolitos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** seguridad no establecida en mujeres gestantes. Estudios en animales no indican daños. Evitar exposición a radiación. No debe usarse salvo que el beneficio supere al riesgo y se considere esencial por el médico. (2) **Lactancia:** compatible. Se puede continuar la lactancia con normalidad cuando se administran medios de contraste yodados a la madre. (3) **Insuficiencia hepática:** especial cuidado con alteración severa. Riesgo potencial de disfunción hepática transitoria. (4) **Insuficiencia renal:** asegurar hidratación con infusión IV si es necesario. Evitar concomitancia con nefrotóxicos, agentes colestiográficos u otro daño renal adicional hasta eliminación de medio de contraste.

Contraindicaciones

Tirotoxicosis, historia de reacciones graves a iohexol o a medios de contraste, alergia al yodo.

Reacciones adversas

Muy frecuentes: sensación inespecífica leve como una sensación de calor o un sabor me-

tálico transitorio. Dolor distal o sensación de calor, en la angiografía periférica. Aumento transitorio de creatinina sérica después de la administración del medio de contraste, pero normalmente sin relevancia clínica.

Frecuentes: cefalea y fiebre. Irritación meníngea que produce fotofobia y meningitis.

Poco frecuentes: las reacciones de hipersensibilidad, que normalmente se presentan como síntomas cutáneos o respiratorios leves son: disnea, sarpullido, eritema, urticaria, prurito y angioedema. Pueden aparecer inmediatamente después de la inyección o hasta unos pocos días más tarde. Reacciones gastrointestinales como náuseas y vómitos que desaparecen al terminar la administración. Pirexia con rigor.

Raras: edema laríngeo, broncoespasmo o edema pulmonar han sido informadas. Reacciones cutáneas graves e incluso tóxicas. El yodismo o "Parotiditis por yodo". Episodios de hipertensión. Molestia abdominal. Reacciones vagales que producen hipotensión y bradicardia. Meningitis química de Frank.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los datos preclínicos indican un elevado margen de seguridad para iohexol y no se ha establecido un nivel superior de dosis para el uso rutinario intravascular. Los síntomas por sobredosificación son improbables en pacientes con función renal normal a no ser que el paciente haya recibido más de 2 000 mg/kg de peso corporal durante un período de tiempo limitado. La duración del procedimiento es importante para la tolerancia a altas dosis del medio de contraste ($t_{1/2} = 2$ horas). La sobredosis accidental es más probable después de procedimientos angiográficos complejos en niños, particularmente cuando se administran inyecciones múltiples del medio de contraste de elevada concentración. En casos de sobredosis, cualquier desequilibrio del agua o de los electrolitos resultante se debe corregir. La función renal debe ser monitorizada durante los 3 días siguientes. Si se necesita, se puede utilizar la

hemodiálisis para aclarar el exceso de medio de contraste. No hay un antídoto específico.

Interacciones

Medicamentos

Metformina: puede producir un trastorno transitorio de la función renal, y precipitar la acidosis láctica en diabéticos.

Interleukina-2: el tratamiento con menos de dos semanas antes de la exploración se ha asociado con un mayor riesgo de reacciones tardías (síntomas parecidos a la gripe o reacciones de la piel).

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede interferir con los ensayos de la función tiroidea, ya que la capacidad del tiroides de fijar yodo puede estar reducida durante varias semanas.

Concentraciones elevadas de iohexol en suero y orina pueden interferir con los análisis de bilirrubina, proteínas o sustancias inorgánicas (ej. hierro, cobre, calcio y fosfato). Estas sustancias no deben por tanto ser analizadas el día de la exploración.

Almacenamiento y estabilidad

No conservar a temperatura superior a 30°C. Proteger de la luz y de los rayos X.

Información básica para el paciente

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Utilizar únicamente soluciones transparentes y libres de partículas visibles. Las extracciones deben realizarse en condiciones asépticas. El envase no debe abrirse.

Advertencia complementaria

Historial de alergia, asma o reacciones adversas leves-moderadas a contrastes yodados: considerar premedicación con corticoides o antihistamínicos. Planear tratamiento inmediato por riesgo de reacción grave, aconsejado catéter o cánula de vía para administración IV o IA, enfermedad cardíaca grave, hipertensión pulmonar, alteración severa de función hepática

y renal, hipertiroidismo. Asegurar buena hidratación especialmente en mieloma múltiple, diabetes mellitus, disfunción renal, en bebés, niños pequeños y ancianos. Prevenir fallo renal agudo en IR, diabetes mellitus, paraproteinemias (mielomatosis y macroglobulinemia de Waldenström): hidratación apropiada (con infusión IV si es necesario) y evitar daño adicional con fármacos nefrotóxicos, agentes colecistográficos, obstrucción arterial, angioplastia arterial renal, o cirugía mayor hasta eliminación. Riesgo de disfunción hepática transitoria, hipertiroidismo en sujetos con bocio multinodular, hipotiroidismo transitorio en prematuros, ataques y alteraciones neurológicas con patología cerebral aguda, tumores, historia de epilepsia, alcoholismo y drogodependencia, y de agravamiento de miastenia gravis. Prevenir acidosis láctica en diabéticos tratados con metformina, medir nivel de creatinina (si es normal suspender metformina en momento del contraste y reanudar tras 48 h; si hay alteración suspender 48 h antes de contraste y reanudar sólo si la función renal está inalterada); en emergencia (función renal alterada o desconocida) valorar riesgo/beneficio, suspender metformina, hidratar, y vigilar función renal y síntomas de acidosis láctica. Profilaxis de crisis hipertensiva con alfabloqueantes en pacientes con feocromocitoma. En caso de extravasación elevar y enfriar lugar afectado. No comer ni beber en 2 h previas, observación 30 min tras administración; tras mielografía elevar tórax y cabeza 20° durante 1 h, después caminar; si permanece en cama mantener elevado 6 h.

IOPAMIDOL

R: B

Inyectable equivalente 300 mg Iodo/mL / 50 mL

Inyectable equivalente 300 mg Iodo/mL / 100 mL

Inyectable equivalente 370 mg Iodo/mL / 50 mL

Inyectable equivalente 370 mg Iodo/mL / 100 mL

Indicaciones

(1) Angiocardiografía. (2) Arteriografía, venografía. (3) TAC cerebral y corporal. (4) Urografía excretoria. (5) Mielografía. (6) Cisternografía tomografía computarizada. (7) Pancreatografía retrógrada endoscópica, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. (8) Arthrografía.

Dosis

Adultos: *Mielografía:* vía intratecal 10 a 15 mL de solución conteniendo el equivalente a 200 mg de yodo por mL. Administrar lentamente sobre el periodo de 1 a 2 min. No repetir inmediatamente la administración intratecal por el riesgo de sobredosis. Para repetir el examen debería realizarse pasada las 48 h o 5 a 7 d de preferencia.

Angiografía: inyección IV, 50 a 100 mL, equivalente a 250 o 300 mg de yodo por mL en administración rápida según el examen.

Vía arterial, 8 a 15 mL de una solución conteniendo el equivalente de 128 mg o 200 mg de yodo por mL según el examen.

Niños: Existen tablas referenciales para la administración de este producto.

Farmacocinética

Se distribuye rápidamente por los tejidos cerebrales adyacentes a los espacios aracnoideos a través del fluido cerebrospinal. No atraviesa la barrera hematoencefálica; pero se acumula en los tejidos intersticiales de tumores malignos cerebrales que dañan la BHE. Su unión a proteínas es muy lenta. El $t_{1/2}$ es de 2 horas aproximadamente (función renal normal). Su eliminación es renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han registrado efectos teratógenos ni embriotóxicos en ratas y conejos. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Otros preparados con yodo orgánico han producido hipotiroidismo en algunos recién nacidos cuando se han utilizado al final del embarazo, por lo que se recomienda monitorizar la función tiroidea del neonato si el uso es inevitable. Siempre que

sea posible, se debe evitar la exposición a radiaciones durante el embarazo por los riesgos de la exposición al feto a la radiación. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. (2) **Lactancia:** se ignora si este medicamento es excretado con la leche materna, no obstante, muchos agentes de contraste inyectables sí se excretan con la leche materna. Se desconocen las posibles consecuencias en el lactante. Se recomienda suspender la lactancia durante al menos 24 horas tras la administración de iopamidol, o evitar la administración de este medicamento.

(3) **Pediatría:** riesgo incrementado de efectos adversos severos en asmáticos, atópicos, ICC, creatinina sérica >15 mg/dL ó menores de 12 meses. La deshidratación y/o riesgo de insuficiencia renal se pueden exacerbar en los lactantes y niños pequeños, en especial aquellos con poliuria, oliguria, diabetes o deshidratación preexistente, por los medios de contraste. Uso aceptado, recomendándose vigilancia clínica e hidratación adecuada y prestando atención a la técnica del procedimiento y a las dosis a usar. (4) **Geriatría:** no se han descrito problemas específicamente geriátricos. Sin embargo, estos pacientes son más propensos a sufrir disfunción renal dependiente de la edad y pueden ser más sensibles a los efectos secundarios. La deshidratación y/o riesgo de insuficiencia renal se pueden exacerbar en los ancianos, en especial aquellos con poliuria, oliguria, diabetes o deshidratación preexistente, por los medios de contraste. Uso aceptado, recomendándose vigilancia clínica e hidratación adecuada y prestando atención a la técnica del procedimiento y a las dosis a usar. Requiere ajuste de dosis por el posible deterioro de la función renal relacionado con la edad, vigilar la función tiroidea por 4 a 12 semanas por posible tirotoxicosis inducida por yodo. (5) **Insuficiencia renal:** riesgo de nefrotoxicidad especialmente en infantes y gerontes, quienes requieren hidratación adecuada antes y después de su uso. (6) **Insuficiencia hepática:** en general no se requiere reajuste de dosis.

(7) **Deshidratación:** especialmente asociada a enfermedad renal pre-preexistente, enfermedad vascular avanzada, diabetes mellitus. (8) **Antecedentes de alergia a penicilinas, alérgenos dérmicos o asma.** (9) **Uso intratecal:** alcoholismo crónico, sangrado subarahnoides, epilepsia, infección local o sistémica, esclerosis múltiple, contraindicado uso de corticoides intratecales. (10) **Uso intravascular:** hipertiroidismo, feocromocitoma, falciformismo. (11) **Uso en angiocardiógrafa:** angina inestable, hipertensión pulmonar severa. (12) **Uso en arteriografía cerebral:** arteriosclerosis avanzada, descompensación cardíaca, embolismo cerebral reciente, trombosidad reciente, homocistinuria. (13) **Uso en arteriografía periférica:** enfermedad de Buerger, isquemia severa asociada a infección ascendente. (14) **Uso en urografía excretoria:** anuria, diabetes mellitus. (15) **Uso en artrografía:** infección adyacente a articulación examinada.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al yodo y al iotalamato. Hipersensibilidad a los medios de contraste iodados. Hipertiroidismo. IC descompensada. Insuficiencia cardíaca descompensada; punción lumbar si sospecha de bacteriemia intratecal en alcoholismo y esclerosis múltiple.

Reacciones adversas

Frecuentes: cefalea, náusea, vómito, mareo, calambres en extremidades, dolor de espalda, vasodilatación arteriolar, irritación meníngea.

Poco frecuentes: tinnitus, fotofobia, diaforesis, anorexia, dificultad para orinar, disgeusia.

Raras: reacciones pseudoalérgicas, broncoespasmo, edema pulmonar, efectos músculo esqueléticos, cardiotoxicidad.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Resultados de los estudios de toxicidad aguda en animales no indican un riesgo de intoxicación aguda. En caso de una sobredosis intravascular accidental en humanos, hay que compensar las pérdidas de agua y electrolitos

por infusión. La función renal necesita supervisión durante al menos los 3 días siguientes. Si es necesario, se puede utilizar la hemodiálisis para extraer del sistema del paciente el grueso del medio de contraste. **Intratecal:** en caso de una sobredosis intratecal accidental, hay que vigilar al paciente muy de cerca para detectar signos de trastornos graves del SNC durante las 12 primeras horas. Los signos pueden ser hiperreflexia ascendente o espasmos tónico-clónicos; en casos graves, compromiso central con convulsiones generalizadas, hipertermia, estupor y depresión respiratoria. Para evitar que lleguen a las cisternas cantidades grandes, se debe llevar a cabo una aspiración del medio de contraste tan completa como sea posible.

Interacciones

Medicamentos

Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de MAO, fenotiacínicos: riesgo incrementado de convulsiones por disminución del umbral; discontinuarlos por al menos 48 horas antes y 24 horas después de mielografía.

Beta bloqueadores: administración IV concurrente incrementa riesgo de reacción anafiláctica e hipotensión.

Agentes para colecistografía oral: riesgo de toxicidad renal, especialmente en presencia de compromiso hepático.

Hidralazina: riesgo de lupus inducido por el medicamento.

Hipotensores arteriales: potenciación del efecto hipotensor.

Medicaciones nefrotóxicas: administración concurrente, intratecal o intravascular, incrementa nefrotoxicidad.

Metformina: discontinuar 48 horas antes y después del examen. Puede causar acidosis láctica e IR aguda.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Alteraciones en las pruebas de laboratorio, el recuento de eritrocitos y leucocitos disminuidos, TP y tiempo de tromboplastina incrementados, pruebas de función tiroidea y estudios por imágenes alterados por hasta 2 semanas,

análisis de orina (proteínas y gravedad específica), creatinina sérica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y del congelamiento o seguir especificaciones del fabricante.

Información básica para el paciente

Solución transparente a amarillo pálido, no usar si esta turbia. Descartar cualquier sobrante. Disolver cristales sumergiendo en agua caliente y agitando vigorosamente. Es importante no mezclar con otras medicaciones para evitar incompatibilidades.

Advertencia complementaria

Los dolores de cabeza tras la administración intratecal de iopamidol pueden ser más frecuentes y persistentes en pacientes sin hidratación adecuada. La deshidratación y la disfunción renal pueden exacerbarse por las soluciones de concentración hipertónica de iopamidol y en algunos casos pueden causar estados de shock y amnesia global; por ello es indispensable una adecuada hidratación previa y posterior al examen. Las pruebas previas de sensibilidad no son recomendables. Pretratamiento con corticoides y/o antihistamínicos pueden minimizar reacciones alérgicas. Para uso intratecal administrar barbitúricos si padece de convulsiones, puede ingerir dieta normal hasta 2 horas antes, inmovilizar la paciente por varias horas luego del examen. Para uso IV utilizar jeringas plásticas heparinizadas para prevenir embolismos. Antes de la administración de un medio de contraste hipertónico se deben compensar las eventuales alteraciones de agua y electrolitos. Durante el reconocimiento angiocardiográfico vigilar el estado del corazón derecho y de la circulación pulmonar: en caso de insuficiencia, los medios de contraste organiodados pueden provocar sobrecarga circulatoria con bradicardia e hipotensión. Precaución en pacientes con diabetes, epilepsia o insuficiencias hepática o renal moderada (procurar una buena hidratación). Puede interferir los test de

la función tiroidea. Deben evitarse los fármacos que rebajan el umbral epileptógeno (Ej.: fenotiazinas). Cuando sea posible, la terapia con este tipo de fármacos se suspenderá 48 horas antes del examen y sino se reestableciera hasta pasadas, como mínimo, 12 horas después del examen.

**GADOPENTETATO
MEGLUMINA** R.

Inyectable 469,01 mg/mL / 15 mL

Indicaciones

Medio de contraste paramagnético para diagnóstico por RM, aumenta la intensidad de la señal y el contraste de la imagen en ciertos tejidos. Intensificación del contraste en RM: artrografías (glenohumeral, rodilla, tibiotarsiana, coxofemoral, radiocarpiana y dedos), craneal y espinal, y de otras regiones corporales (región otorrinofaríngea, cavidad torácica y abdominal, mamas, pelvis y sistema musculoesquelético).

Dosis

IV, puede ser en bolo, (sol. 0,5 mmol/mL). RM craneal y espinal, adultos y niños, incluidos neonatos: 0,1 mmol/kg, puede administrarse otra inyección con misma dosis en intervalo de 30 min. RM de otras regiones corporales, adultos y niños ≥ 2 años (experiencia limitada en < 2 años): 0,1 mmol/kg (en casos especiales 0,2 mmol/kg).

Iny. Intraarticular: Artrografías (sol. 2 mmol/L), ads.: hasta 0,04 mmol (en rodilla hasta 0,1 mmol).

Farmacocinética

Gadopentetato se comporta en el organismo como otros componentes altamente hidrofílicos y biológicamente inertes. Luego de la administración intravenosa, difunde al espacio extracelular y es eliminado en forma inalterada por vía renal a través de la filtración glomerular. La porción eliminada extrarenalmente es extremadamente pequeña.

Siete días después de la administración IV de gadopentetato marcado radiactivamente, en la rata y el perro, se encuentra en el organismo claramente menos del 1% de la dosis administrada. La concentración relativamente más alta del compuesto se encontró en los riñones en forma de complejo intacto de gadolinio. El compuesto no penetra ni pasa las barreras intactas hematoencefálica ni hematotesticular. La pequeña cantidad que supera la barrera placentaria es rápidamente eliminada por el feto. La farmacocinética observada en humanos fue independiente de la dosis. Hasta 0,25 mmol de gadopentetato/kg peso corporal el nivel plasmático descendió luego de una fase de distribución temprana de pocos minutos, con una vida media de aproximadamente 90 minutos, idéntica a la tasa de eliminación renal. A la dosis de 0,1 mmol/kg se midieron 0,6 mmol de gadopentetato/l en plasma, 3 minutos posinyección (p.i.) y 0,24 mmol/L plasma a los 60 minutos (p.i.). Un promedio del 83% de la dosis fue eliminado vía renal durante las siguientes 6 horas (p.i.). Aproximadamente el 91% de la dosis fue recuperada en la orina dentro de las primeras 24 horas. Al quin día p.i., la dosis eliminada con las heces fue menor al 1%. No se observó escisión del ion paramagnético o metabolización. La depuración renal del gadopentetato para una superficie de 1,73 m² fue aproximadamente de 120 mL/min y por lo tanto comparable a la de la inulina o al de la C51 - EDTA.

Se elimina completamente por vía renal aún en presencia de alteración de la función renal (depuración de creatinina > 20 mL/min). La vida media plasmática se incrementa con relación al grado de insuficiencia renal y no se observa un incremento en la eliminación extrarrenal. Debido a que la vida media plasmática se prolonga (hasta 30 horas) en presencia de una alteración severa de la función renal (depuración de creatinina < 20 mL/min) se aconseja eliminarlo por hemodiálisis extracorpórea.

Precauciones

(1) Embarazo: no demostrada su inocuidad en la gestación. Valorar cuidadosamente la indicación y el riesgo **(2) Lactancia:** en la experimentación animal se ha observado su paso a la leche materna en cantidades mínimas (menos del 0,2% de la dosis administrada). Por tanto, antes de emplearlo durante la lactancia, debe valorarse cuidadosamente la indicación y el riesgo. **(3) Insuficiencia renal:** contraindicado en IR grave (TFG < 30 mL/min/1,73 m²). Precaución en IR moderada (TFG < 30-59 mL/min/1,73 m²). **(4) Efecto sobre la capacidad de conducir:** no cabe esperar efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. No obstante, el derrame articular tras una artrografía puede afectar a la capacidad para conducir vehículos debido a la limitación de la movilidad articular.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, no mezclar con medio de contraste yodado tras inyección intraarticular única. IR grave (TFG < 30 mL/min/1,73 m²), notificados casos de FSN. La utilización de un equipo de inyección automático está prohibido en lactantes y niños pequeños.

Reacciones adversas

Muy frecuentes: hipersensibilidad.

Frecuente: cefaleas transitorias, vasodilatación, mareo, escalofríos y síncope.

Poco frecuentes: náuseas y vómitos. Mareos, entumecimiento (parestesia), dolor de cabeza.

Raras: calor y dolor locales. Aumento transitorio en los valores sanguíneos de hierro, dolor de ojos, alteración de la visión, lagrimeo, dolor de oídos. Cambios de la frecuencia o ritmo del corazón, cambios en la presión arterial, parada cardíaca. Dolor de espalda o dolor de las articulaciones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se han reportado signos de intoxicación secundaria por una sobredosis en la práctica clínica. Sobre la base de los resultados de los

estudios de toxicidad aguda, un riesgo de intoxicación aguda es altamente improbable con su uso en adultos. Esta afirmación es válida para los recién nacidos y bebés, solamente si la dosis especificada para este grupo de pacientes es inyectada manualmente y no se utiliza un inyector automático. En caso de sobredosis inadvertida o función renal limitada en forma importante, puede ser removido del cuerpo por diálisis extracorpórea.

Interacciones

No se conocen. No debe mezclarse con otros medicamentos, no observada incompatibilidad hasta el momento.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener los frascos ampollas protegidos de la luz.

Información básica para el paciente

Gadopentato debe ser preparado inmediatamente antes de su uso. La solución de contraste que no se utiliza debe descartarse. Luego de preparar el frasco ampolla, la estabilidad se mantiene durante un día. El tiempo referido no se relaciona con sus propiedades físicoquímicas sino con la posibilidad de una contaminación microbiológica. Cualquier duda debe consultarse con el médico quién dispone de información más detallada. Consérvese el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Advertencia complementaria

Excluir pacientes con marcapasos cardíacos e implantes ferromagnéticos. Valorar beneficio/riesgo en pacientes con predisposición alérgica por riesgo de reacción de hipersensibilidad. Disponer de medios adecuados para actuación rápida en caso de emergencia. Tras la administración permanecer en observación 1/2 h. Pueden aparecer reacciones retardadas tras horas o días. I.R. moderada (TFG < 30 - 59 mL/min/1,73 m²). Neonatos y niños ≤ 1 año usar sólo tras evaluación cuidadosa. Revisión previa para detectar posible disfunción renal, especialmente en pacientes > 65 años.

Disminuye valor de Fe sérico determinado por métodos complexométricos (p.ej., batofenantrolina) hasta 24 h después de la exploración. Evitar inyección intraarticular en articulación infectada.

Medicamentos para ayuda al diagnóstico

BISACODILO

R: C

Supositorio 10 mg

Tableta 5 mg

Indicaciones

(1) Bisacodilo se usa principalmente para resolver la constipación o en la evacuación de los intestinos o en cualquier otra condición en la cual un laxante esté indicado. (2) Están indicados supositorios para facilitar la defecación en pacientes geriátricos que tienen una respuesta del colon disminuida. (3) En el pre y postparto están indicados los supositorios para evacuar el colon en preparación y durante unos días después para ayudar a restablecer la función del intestino normal. (4) Los supositorios están indicados para evacuar el colon en preparación del examen rectal e intestinal, y en la cirugía electiva del colon.

Dosis

Adultos: *Supositorios* la dosis por vía rectal es de 1 supositorio.

Niños: *Supositorios* la administración de bisacodilo rectal debe ser evitada en recién nacidos. Niños menores de 2 años de edad podrán recibir dosis de bisacodilo x 5mg (supositorio). Niños mayores de 2 años de edad pueden recibir una dosis de 1 supositorio. La dosis máxima recomendada para adultos es de 1 supositorio.

Adultos: *Tabletas.* Vía oral; *dosis máxima recomendada:* 30 mg dosis de rango de 10 a 15mg administrada por la noche. Las tabletas deben ser tragadas no masticadas o aplastadas, y no deben ingerirse dentro de 1 hora de haber consumido alimentos o antiácidos.

Niños: Menores de 6 años, no se recomienda su uso. **Niños mayores de 6 años:** 1 tableta.

Farmacocinética

La absorción es mínima luego de la administración oral o rectal. El bisacodilo absorbido se metaboliza en el hígado y se excreta vía renal y en la leche materna. Aunque incrementa el peristaltismo por un efecto directo de la mucosa intestinal por estimulación del plexo nervioso intramural.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación. Solo usar cuando el beneficio supere el riesgo potencial. (2) **Pediatría:** no administrar a niños pequeños (menores de 6 años) si no han sido prescritos por un médico, ya que los niños no pueden normalmente describir sus síntomas con precisión; el diagnóstico apropiado debe preceder el uso de laxante, lo que evitará la complicación de una condición existente (por ejemplo, apendicitis) o la apariencia de más severos efectos. (3) **Geriatría:** debilidad, incoordinación e hipotensión ortostática pueden ser exacerbadas en pacientes mayores como resultado de una significativa pérdida de electrolitos cuando son usados repetidamente laxantes estimulantes para evacuar el colon.

Contraindicaciones

Apendicitis o síntomas de apendicitis. Sangrado rectal no diagnosticado. Daño cardíaco congestivo. Hipertensión. Diabetes mellitus. Obstrucción intestinal. Hipersensibilidad al bisacodilo.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: dolor y calambres abdominales, flatulencia, distensión e hipotonía intestinal. Tras uso continuado: alteraciones de función cardíaca, cansancio, debilidad muscular. Por vía rectal, además: irritación, inflamación, dolor y sangrado de mucosa rectal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Soporte respiratorio y de la función cardiovascular. A las personas con significativa toxicidad,

deshidratación, anormal niveles de electrolitos, se debe administrar una terapia intravenosa y considerar terapia con antibióticos. Pacientes con diarrea suave pueden ser tratados como pacientes ambulatorios, brindarles todos los cuidados. Monitorear los fluidos y balance electrolíticos en pacientes con síntomas severos.

Interacciones

Medicamentos

Diuréticos, ahorradores o suplementos de potasio.

Antiácidos o antagonistas receptores e histamina H₂, tales como: cimetidina, famotidina, ranitidina o leche.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar los productos en lugar fresco y seco. Mantener fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

No usar laxantes si se presentan síntomas de apendicitis; más frecuentemente que lo recomendado. Chequear con el médico si los cambios en los hábitos intestinales persisten más de las 2 semanas. El sobreuso o uso extendido puede causar dependencia para la función intestinal. Consultar con el médico si signos de irritación rectal o infecciones ocurren con el uso de soluciones rectales.

Advertencia complementaria

No usar en caso de reacción alérgica a bisacodilo o a cualquier laxante estimulante, o si presenta bloqueo intestinal, o signos de apendicitis (severo dolor de estómago, náuseas, vómitos).

**MACROGOL 3350 +
POTASIO CLORURO +
SODIO CLORURO + SODIO
BICARBONATO CON O SIN
SODIO SULFATO**

Indicaciones

(1) Se emplea en caso de estreñimiento crónico. (2) También esta recomendado en el caso de impactación fecal.

Dosis

Ancianos y niños (mayores de 12 años). Estreñimiento crónico: 1 - 3 sobres/día en dosis divididas según respuesta. Impactación fecal: 8 sobres/día en 6 h, máximo 3 días. Función cardiovascular deteriorada dividir dosis para no tomar más de 2 sobres en 1 h. Niños < 12 años no recomendado.

Farmacocinética

Actúa por mecanismos osmóticos en intestino. Los electrolitos combinados con macrogol se intercambian con electrolitos séricos y no existe pérdida o ganancia neta de iones y agua.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no hay experiencia. No utilizar a no ser estrictamente necesario. (2) **Lactancia:** evitar.

Contraindicaciones

Obstrucción y perforación gastrointestinal, retención gástrica, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, megacolon, íleo, úlcera gástrica o intestinal, hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: náuseas, sensación de plenitud, retortijones.

Advertencias y precauciones

Vigilar administración con sonda nasogástrica en reflejo de deglución dañado, reflujo gastroesofágico, semiinconsciencia o inconsciencia. Administrar más lento o interrumpir si hay hinchazón o dolor abdominal. Antes de administrar realizar exploraciones diagnósticas si se sospecha de obstrucción o perforación intestinal.

SODIO FOSFATO
MONOBÁSICO +
SODIO FOSFATO
DIBÁSICO

R: C

Solución (Vía rectal) 16 g + 6 g/100 mL

Indicaciones

(1) Evacuación intestinal antes de procedimientos radiológicos endoscopia y cirugía. (2) Constipación ocasional. (3) Preparación intestinal previa al trabajo de parto.

Dosis

Adultos: 120 - 130 mL/d.

Farmacocinética

No se absorbe por vía rectal, inicia su acción entre 2 - 5 minutos.

Precauciones

Embarazo: puede ocasionar edema por la retención de sodio.

Contraindicaciones

Apendicitis o síntomas de apendicitis, abdomen agudo, obstrucción intestinal, megacolon tóxico, impactación fecal, hemorragia rectal no diagnosticada, ICC o hipertensión, diabetes mellitus, deshidratación, insuficiencia renal.

Reacciones adversas

Raras: desbalance electrolítico (confusión, calambre muscular, latidos cardíacos irregulares, inusual cansancio, debilidad), irritación local.

Interacciones**Medicamentos**

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio: puede reducir concentraciones de potasio sérico.

Alteración de las pruebas de laboratorio

Concentraciones de glucosa sanguínea: puede estar elevado después de uso prolongado.

Concentraciones séricas de potasio: puede estar disminuido, puede ocurrir hipokalemia después de uso prolongado.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura ambiente 15 - 30°C.

Información básica para el paciente

Lubricar el ano con gel de aceite mineral antes de la inserción del aplicador de enema e in-

sertar cuidadosamente para prevenir el daño de la pared rectal. Tener cuidado en caso de presentar apendicitis obstrucción intestinal, hemorragia rectal, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, deshidratación o insuficiencia renal. No usar laxante más a menudo de lo recomendado, innecesariamente (para limpiar el sistema), porque no hay defecación por 1 - 2 días. Evitar el hábito del uso de laxante; sobredosis, el uso prolongado puede causar dependencia por la función del intestino.

SIMETICONA

R: C

Liq. oral Gotas 80 mg/mL o más

Indicaciones

(1) Alivio sintomático de los gases. Flatulencia. Dolor flatulento. (2) Cólico infantil. (3) Preparación para gastroscopia y en radiología abdominal y urológica.

Dosis

En gastroscopia y radiografía abdominal: 67 mg (20 gotas) en 2,5 mL de agua como dosis única. Se recomienda no tomar más de 500 mg o 150 gotas en un periodo de 24 horas. La dosis o frecuencia de dosificación puede ser duplicada bajo supervisión médica.

Farmacocinética

La simeticona no se absorbe y es eliminada en las heces. Por tratarse de una molécula inerte, no es transformada por la flora gastrointestinal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no han sido documentados problemas en humanos, se recomienda no emplearse. (2) **Lactancia:** se ignora si la simeticona se excreta con la leche materna, no obstante no se espera que haya excreción debido a la falta de absorción digestiva del fármaco por la madre.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Muy frecuentes: eructos, flatulencias.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los signos y síntomas de sobredosificación no están documentados, sin embargo, en caso de presentarse, el tratamiento esencialmente es sintomático y de soporte. No hay antídoto específico. El lavado gástrico en la fase temprana de la sobre dosificación es útil. Manténgase al paciente en observación, con balance apropiado de líquidos y electrolitos y una correcta ventilación respiratoria. En caso de presentarse hipotensión deben instaurarse los medicamentos convencionales para el manejo de choque circulatorio.

Interacciones

Medicamentos

Suplementos de hierro: efecto disminuido. Distanciar 2 horas la toma.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C. Conservar en envases herméticos. Proteger de la luz directa. No almacenar en ambientes de elevada humedad.

Información básica para el paciente

Mantener lejos del alcance de los niños. No guardar los medicamentos caducados.

Advertencia complementaria

Reevaluar situación clínica si los síntomas persisten o se agravan. En el cólico del recién nacido no se recomienda su uso.

Los desinfectantes son agentes que impiden la infección mediante la destrucción de microorganismos patógenos. Se usa este término comúnmente para designar sustancias aplicadas a objetos inanimados, tales como el **glutaral** y el **hipoclorito de sodio**. En cambio, los antisépticos son sustancias que matan a los microorganismos o impiden su crecimiento cuando se aplican a tejidos vivos; como la clorhexidina, el **peróxido de hidrógeno** y la **yodopolividona**.

El **glutaral** es efectivo contra todos los microorganismos, incluso virus y esporas, siendo superior al formaldehído como agente esterilizador. Se utiliza en solución alcalina, neutra o ácida. Los agentes emulsionantes neutros como polietilenglicol y poloxámeros, estabilizan y aumentan la actividad de soluciones ácidas y alcalinas de glutaral; dichas soluciones no dañan la mayoría de instrumentos quirúrgicos y endoscópicos. En fase gas-aerosol son efectivas contra microorganismos del aire y de superficie.

Las soluciones de **hipoclorito de sodio** son relativamente inestables y deben utilizarse frescas. No sólo son germicidas sino que también disuelven tejidos necróticos así como coágulos sanguíneos, por lo que demoran la coagulación.

En la actualidad se utilizan principalmente como agente de saneamiento para reducir el número de contaminantes bacterianos hasta niveles considerados inocuos para los requerimientos de la salud pública.

La **clorhexidina** es efectiva contra bacterias gram (+) y gram (-), aunque es menos eficaz contra estas últimas. El agente escinde la membrana citoplasmática de la célula bacteriana y mantiene su actividad aún en presencia de sangre.

El **peróxido de hidrógeno** es muy inestable y se descompone fácilmente en oxígeno molecular y agua. Cuando se aplica a los tejidos, la catalasa causa su rápida descomposición y efervescencia, siendo la acción germicida breve. Tiene poca penetrabilidad y es germicida relativamente débil.

La **yodopolividona** es un yodóforo, es decir, un complejo inestable de yodo elemental con un transportador que sirve para aumentar la solubilidad del yodo y constituir un reservorio de liberación sostenida de este elemento.

15.1 Antisépticos

ALCOHOL ETÍLICO R: C

Solución 70%

Indicaciones

Antisepsia de piel previa a inyecciones, extracciones sanguíneas o pequeñas intervenciones, reduce la flora bacteriana de las manos. El alcohol tiene también propiedades deshidratantes, rubefacientes, astringentes, y hemostáticas, a veces se utiliza para enfriar la piel y para endurecerla.

Dosis

Debe permitirse un tiempo mínimo de contacto de 30 seg. Las manos deben frotarse hasta la evaporación. El alcohol no debe utilizarse para la desinfección del instrumental quirúrgico o dental, por su baja eficacia frente a las esporas bacterianas.

Farmacocinética

No aplicable.

Precauciones

Evitar en piel agrietada y ojos. Inflamable.

Contraindicaciones

Heridas abiertas o piel erosionada.

Reacciones adversas

Irritación, sequedad de la piel.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No aplicable.

Interacciones

No aplicable.

Almacenamiento y Estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente, bien cerrado y fuera del alcance de los niños.

**CLORHEXIDINA
GLUCONATO****R: B****Solución 4%****Indicaciones**

Antiséptico activo contra gérmenes G (+) G (-), *aerobios*, *anaerobios facultativos* y algunos hongos. No es activo frente a bacterias ácido resistente, esporas y virus; la mayoría de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *proteus* hospitalarios pueden ser resistentes.

(1) Preparación preoperatoria de cirujanos y pacientes. (2) Desinfección de heridas. (3) Prevención y tratamiento de gingivitis.

Dosis

Previamente debe hacerse la dilución de la solución para alcanzar la concentración adecuada

para cada indicación. Lavado preoperatorio de manos y antebrazos: utilizar 5 mL de solución de gluconato al 4% o de acetato al 0,5% para escobillarse durante 3 min; enjuagar y repetir el proceso. Preparación preoperatorio de piel: libremente y restregar por lo menos 3 min; secar con gasa estéril, repetir el procedimiento. Desinfección de heridas: limpiar el área con abundante agua; aplicar la mínima cantidad necesaria de solución de gluconato al 0,05% y lavar rigurosamente; enjuagar copiosamente. Desinfección de instrumental de emergencia: sumergirlos en solución de gluconato al 0,5% en alcohol (70%) por 2 min. Si es para almacenar instrumental, usar solución acuosa al 0,05% con nitrito de sodio al 0,1% para evitar corrosión del metal; cambiar solución cada semana y enjuagar bien antes de su uso. Gingivitis: realizar enjuague bucal con 15 mL de solución al 0,1 o 0,2% por 30 seg, 2 v/d (30 min después del cepillado). No debe ingerirse.

Farmacocinética

Después del enjuague bucal, es adsorbida sobre la superficie de los dientes, la placa y la mucosa oral, liberándose lentamente en las 24 h. Aproximadamente el 30% permanece en la cavidad oral. Pobre absorción a través del TGI pero puede absorberse a través del saco periodontal. La concentración sérica pico a los 30 min de una ingestión no intencional de 300 mg fue de 0,206 $\mu\text{g/mL}$. Se metaboliza en el hígado. La excreción es a través de las heces (<1%) y la orina. Luego de la aplicación tópica única sobre piel intacta la concentración residual del fármaco es mayor que los MICs para la mayor parte de microorganismos infecciosos y de la flora normal hasta por 24 h. No se absorbe a través de piel intacta. La actividad antiséptica óptima es a pH entre 5 - 7.

Precauciones

(1) **Embarazo**: los estudios realizados no han documentado problemas. (2) **Lactancia**: se desconoce si se distribuye en leche materna. (3) **Pediatría**: los estudios realizados no han demostrado problemas. (4) **Geriatría**: los es-

tudios realizados no han demostrado problemas. **(5) Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis. **(6) Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. **(7) Uso externo exclusivo.** **(8) No usar cerca a ojos, oídos y boca.** **(9) Evitar contacto con meninges.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a clorhexidina. Periodontitis. Preparación preoperatorio de cara y cabeza.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: dermatitis de contacto, fotosensibilidad, descamación oral, edema de glándula parótida, hiposmia temporal, tinción de dientes, disgeusia.

Raras: sordera (instilado al oído medio a través de tímpano perforado), daño ocular permanente (por contacto directo), hemólisis (por ingestión o adm EV accidental), reacción anafiláctica.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Es pobremente absorbida por el TGI y las intoxicaciones graves son raras. El tratamiento es el lavado gástrico usando leche, huevo crudo o sopa. Emplear medidas de soporte. La infusión accidental de una solución al 0,02% solo produjo hemodilución. Probablemente sea necesaria una transfusión sanguínea y hemodiálisis.

Interacciones

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Falso positivo en detección de proteínas en orina (test del pH) cuando es usado para desinfectar recipientes para la muestra.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en un lugar fresco y seco, en envases cerrados y protegidos de la luz.

Información básica para el paciente

Si existe contacto directo con ojos, lavar de inmediato con abundante agua.

Usado como enjuague bucal, esperar varias horas antes de ingerir alimentos. Manténgase

fuera del alcance de los niños. Las soluciones acuosas de sales de clorhexidina son susceptibles de contaminación; deben esterilizarse o prepararse inmediatamente antes de su uso. Incompatibilidades: jabones, materiales aniónicos, alginato, tragacanto. Su actividad aumenta cuando se mezcla con alcohol etílico. Evitar la ingestión y la aplicación en los ojos.

PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

Solución 3% (10 vols)

Indicaciones

Agente oxidante con actividad antiséptica. **(1)** Limpieza y desinfección de heridas y úlceras. **(2)** Desinfección de lentes de contacto blandos. **(3)** Desinfección de instrumental médico-quirúrgico. **(4)** Estomatitis aguda. **(5)** Reducción de placas dentales y gingivitis.

Dosis

Adultos: Desinfección tópica: solución al 3% (10 volúmenes) o al 6% (20 volúmenes). Desinfección de lentes de contacto blandos: solución al 3%. Desinfección de instrumental médico-quirúrgico: para *criptosporidium*, inmersión por 30 min en solución al 3%; para VH, inmersión por 30 min en solución al 6%. Estomatitis aguda: solución menor o igual al 6%. Reducción de placas dentales y gingivitis: solución al 1,5%.

Farmacocinética

Cuando se aplica a los tejidos, la catalasa causa su rápida descomposición y efervescencia, siendo la acción germicida breve y relativamente débil.

Precauciones

Uso antiséptico muy limitado. Evitar uso prolongado como enjuague bucal: desarrollo de "lengua vellosa".

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al peróxido de hidrógeno. Inyección o instilación en cavidades corporales

cerradas desde donde el oxígeno liberado no pueda escapar.

Reacciones adversas

Frecuentes: irritación de piel y membranas mucosas (soluciones concentradas).

Poco frecuentes: ulceraciones orales, dermatitis de contacto.

Raras: hipertrofia reversible de papilas linguales ("lengua vellosa"), embolización de oxígeno, anemia hemolítica (IV), infartos cerebrales (VO), colitis ulcerativa y gangrena intestinal (enema), enfisema facial, vitiligo y blanqueamiento de la piel.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Papaína: reduce la eficacia del desbridamiento químico mediado por la papaína, cuando se usa junto con el peróxido de hidrógeno.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C en envases bien cerrados. Las soluciones que no contienen estabilizantes deben almacenarse a menos de 15°C. La descomposición aumenta con la luz, agitación o el calor.

YODO-POVIDONA R: C

Solución espuma 7 - 10%

Solución 7 - 10%

Indicaciones

Antiséptico, contiene 1%, de yodo disponible, pero concentración de yodo libre es menor a 1 ppm. La fricción quirúrgica con esta solución disminuye la población bacteriana cutánea habitual en 85%, pero el control efectivo se pierde en 1 h. (1) Preparación preoperatoria de cirujanos y pacientes. (2) Desinfección de heridas.

Dosis

Adultos: Preparación preoperatoria del cirujano: lavado de manos y antebrazos con 5 mL

de la solución limpiadora al 2% por 5 min, enjuagar y repetir el proceso. Desinfección de heridas: humedecer la piel y aplicar cantidad suficiente para producir una capa dorada de la formulación durante 3 min. Repetir 2 a 3 v/d. Desinfección del área operatoria: previo rasurado, aplicar sobre la piel a razón de 1 mL de la solución limpiadora al 2% por cada 50 a 75 cm² del área quirúrgica y restregar durante 5 min, retirar con gasa humedecida en agua estéril, aplicar solución al 10% de yodopolivodona y dejar secar. Para preparación de cirugías oftalmológicas usar solución al 5% para uso superficial por 3 v; en fondo de saco conjuntival instilar formulación y dejar actuar por 2 min; luego irrigar con abundante solución salina.

Farmacocinética

En la piel intacta la absorción tópica es muy pobre. Sobre la piel dañada y las mucosas la absorción es extensa. Con la administración vaginal, la absorción es rápida y la concentración sérica de yoduro inorgánico se incrementa significativamente. No se metaboliza. El yoduro es excretado por la orina y en pequeña cantidad por las heces.

Precauciones

(1) **Embarazo:** riesgo de desarrollo anormal, hipotiroidismo congénito y bocio. (2) **Lactancia:** tras uso materno (vaginal) ocurre concentración de yodo en leche materna hasta 8 veces mayor al plasma materno. (3) **Pediatría:** usar con cautela en neonatos, especialmente prematuros y de bajo peso por absorción significativa de yodo e hipotiroidismo. (4) **Geriatría:** pueden ser más susceptibles a efectos adversos. (5) **Insuficiencia renal:** riesgo de acidosis metabólica y nefrotoxicidad. (6) **Insuficiencia hepática:** hepatotóxico (eleva transaminasas). (7) **Evitar uso regular o prolongado, enfermedad tiroidea y terapia con litio.** (8) **Para uso externo exclusivo.** (9) **Quemaduras graves o extensiones grandes de la piel:** puede producir efectos sistémicos asociados al yodo como acidosis metabólica, hipernatremia, alteraciones de la función renal.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a yodopovidona o al yodo. Uso en toda la extensión de quemaduras de más del 20% de la superficie corporal.

Reacciones adversas

Frecuentes: irritación local, prurito, quemazón, dermatitis de contacto.

Poco frecuentes: acidosis metabólica en pacientes con quemadura tratados por vía tópica.

Raras: neutropenia, convulsiones, hipotiroidismo, hipertiroidismo, toxicidad por yodo, anafilaxia por aplicación vaginal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Monitorizar yodo ligado a proteínas, función renal, electrolitos, T₄ y TSH.

Interacciones**Alteraciones en pruebas de laboratorio**

Falsos positivos en test de guayacol (sangre oculta en orina y heces).

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en envases cerrados. Proteger de la luz. No calentar. Es incompatible con hierro, bismuto, cobre, plomo y mercurio.

Información básica para el paciente

Conservar en envases color ámbar.

15.2 Desinfectantes**GLUTARAL**

R: C

Solución 2% (pH 7,5 - 8)**Indicaciones**

Desinfectante bactericida rápidamente efectivo, contra todos los microorganismos incluyendo esporas de *Clostridium tetani* y *welchi*, virus de la hepatitis B, VIH y herpes simple. Desinfección de instrumental médico-quirúrgico.

Dosis

Recomendado por la OMS para desinfección de VIH. Desinfección de instrumental médico-

quirúrgico: inmersión en solución acuosa al 2% tamponada a pH 6 por 10 a 20 min; para esterilización, puede requerir hasta 10 h. Ideal para endoscopios e instrumentos que no se pueden esterilizar con calor.

Farmacocinética

No hay absorción a través de la piel.

Precauciones

Riesgo de exposición ocupacional: proteger piel y evitar inhalar vapor. Irritante de piel, provoca dermatitis de contacto.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al glutaral.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: náusea, cefalea, obstrucción de vía aérea, asma, rinitis, irritación ocular, dermatitis, dolor abdominal y diarrea: sanguinolenta (tras sigmoidoscopia).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a menos de 25°C y en recipiente hermético, resistente a la luz. Las soluciones que contienen alcohol no deben almacenarse cerca de fuentes de calor. Soluciones acuosas muestran óptima actividad entre pH 7,5 y 6,5; son estables por 14 días (especialmente a pH ácido).

HIPOCLORITO SÓDICO

R: C

Solución 10%**Indicaciones**

Desinfectante, antibacteriano tópico.

Dosis

Tratamiento del pie de atleta (0,5%), limpieza de herida (0,5%), desinfección de utensilios y equipos (5%).

Precauciones

(1) Evitar el contacto con los ojos. (2) Evitar el contacto con las mucosas. (3) No lo use en heridas abiertas. (4) El líquido puede perforar el esófago y estómago. (5) Irritación de los ojos: una solución al 0,52% causa irritaciones moderadas y severas, después de un día.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

Reacciones adversas

Hematológicas: disuelve coágulos de sangre, retrasa la coagulación. Inhalación: Irritación de los ojos, la nariz y la garganta. Ingestión: quemaduras en la boca, náuseas, vómito. Puede llegar a producir colapso circulatorio, delirio, coma y posible perforación de esófago y estómago. Piel: irritación. Ojos: Irritación, enrojecimiento. Efectos crónicos: dermatitis, eczema, este producto es sensibilizador para muchas personas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Inhalación: trasladar al aire fresco, si no respira administrar respiración artificial, si respira con dificultad suministrar oxígeno, mantener la víctima abrigada y en reposo. Ingestión: lavar la boca con agua, si está consciente suministrar abundante agua, no inducir el vómito, buscar atención médica inmediatamente. Piel: retirar la ropa y calzado contaminados, lavar la zona afectada con abundante agua y jabón, mínimo durante 15 min, si la irritación persiste repetir el lavado, buscar atención médica. Ojos: lavar con abundante agua, mínimo durante 15 min, levantar y separar los párpados para asegurar la remoción del químico, si la irritación persiste repetir el lavado, buscar atención médica.

Interacciones

No se conocen interacciones significativas.

Información básica para el paciente

Sólo para uso externo; no ingerir.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en lugar ventilado, fresco y seco. Proteger de la luz solar y fuentes térmicas. Conservar en envases de vidrio o polietileno.

Advertencia complementaria

Utilizar los elementos de protección personal así sea muy corta la exposición o la actividad que realice con la sustancia; mantener estrictas normas de higiene.

Generalmente, el primer medicamento de elección en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) es un diurético, están indicados en HTA por exceso de volumen, en HTA del anciano, HTA con insuficiencia cardíaca. Aumenta la eliminación de orina y sal del organismo, lo que sirve para bajar la TA, tanto por el líquido perdido como porque así disminuye la resistencia al flujo sanguíneo de los vasos del organismo. (Sin embargo, las tiazidas pueden aumentar el nivel de colesterol sanguíneo), los efectos colaterales de los diuréticos son pocos, destacando la pérdida de potasio o hipocalcemia, que obliga a seguir los niveles de potasio en sangre mediante análisis.

La terapia combinada con diuréticos puede ser efectiva en pacientes con edema resistente con un diurético, por ejemplo un diurético asa puede ser combinado con un diurético ahorrador de potasio o con una tiazida o diuréticos relacionados; una diuresis vigorosa, particularmente con diuréticos asa, puede inducir hipotensión aguda, debe ser evitado la rápida reducción del volumen plasmático. La combinación de un tiazida con un diurético ahorrador de potasio es de menor valor en insuficiencia cardíaca severa cuando la hipocalcemia es difícil de cuantificar o cuando se presenta un grado de hipocalcemia debe ser evitado, como en el caso de pacientes con una tendencia continua a tratamiento de arritmia ventricular de por vida.

En pacientes geriátricos los diuréticos son muy prescritos. Los ancianos son particular-

mente susceptibles a algunos de sus efectos colaterales, deben ser usadas bajas dosis iniciales y ajustar subsecuentemente de acuerdo a su función renal, los diuréticos no deben ser usados por largo plazo.

Entre las precauciones a considerar: puede ocurrir hipocalcemia con diuréticos asa y tiazidas, el riesgo de la hipocalcemia depende más de la duración de la acción que de la potencia y es mayor con tiazidas que con diuréticos asa. La hipocalcemia es peligrosa en enfermedad arterial coronaria severa y en pacientes que también son tratados con glicósidos cardíacos. El uso de diuréticos ahorradores de potasio evita la necesidad de tomar suplementos de potasio. En insuficiencia hepática, la hipocalcemia causada por diuréticos puede precipitar encefalopatía, particularmente en cirrosis alcohólica; los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de hipomagnesemia en cirrosis alcohólica conduciendo a arritmias.

Grupo	Nombre genérico	Dosis (mg/día)	Duración de la acción (h)
TIAZIDAS	Clorotiazida	125-500	6-12
	Hidroclorotiazida	12,5-50	12-24
	Clortalidona	12,5-50	24-48
	Indapamida	1,25-5	24
	Metolazona	0,5-10	24
	Bendroflumetiazida	2,5-5	24
DIURÉTICOS DE ASA	Furosemida	20-480	8-12
	Ácido etacrínico	25-100	12
	Bumetanida	0,5-5	8-12
	Piretanida	3-6	6-8
AHORRADORES DE POTASIO	Espironolactona	25-100	8-24
	Triamtereno	50-150	12-24
	Amilorida		

ESPIRONOLACTONA R: C

Tableta 100 mg, 25 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento del edema y del síndrome del ovario poliquístico. (2) Coadyuvante del tratamiento de hipertensión.

Dosis

Adultos: Dosis usual: diurético: edema debido a ICC, cirrosis hepática o síndrome nefrótico, inicial: VO, de 25 - 200 mg/d en 2 - 4 tomas durante al menos 5 d, mantenimiento, VO, de 75 - 400 mg/d en 2 - 4 tomas. Antihipertensivo: Inicial: VO, de 50 - 100 mg/d en dosis única diaria o en 2 - 4 tomas durante al menos 2 sem, seguido de un ajuste gradual de la dosificación c/2 sem según necesidad hasta 200 mg/d, mantenimiento: VO, ajustar las dosis según las necesidades individuales.

Niños: Diurético o antihipertensivo, edema, ascitis o hipertensión, inicial: VO, de 1 - 3 mg/kg de peso corporal o de 30 - 90 mg/m² de superficie corporal/d, como dosis única o dividido en 2 - 4 tomas, reajustando la dosificación después de 5 d, puede aumentarse hasta 3 veces la dosis inicial.

Farmacocinética

Se absorbe bien tras la administración VO. Su biodisponibilidad es mayor al 90%. Su UPP es muy alta (90%). Se metaboliza en el hígado rápida y extensamente (80%) a camrenona su metabolito activo. Su t_{1/2} se encuentra entre 13 a 24 horas (promedio de 19 h), cuando se administra 1 a 2 v/d de 9 a 16 horas (promedio 12,5 horas) y cuando se administra 4 v/d, el tiempo hasta el efecto diurético máximo con varias dosis se da de 2 - 3 días. Se elimina principalmente por vía renal, menos del 10% inalterado y por vía biliar de forma secundaria.

Precauciones

(1) **Embarazo:** el uso seguro de espironolactona en el embarazo no ha sido establecido. Solo se debería usar luego de evaluar el potencial del riesgo/beneficio en la paciente. (2) **Lactancia:** el metabolito activo, la camrenona, se excreta en leche materna, no dar de lactar. (3) **Pediatría:** prescribir de acuerdo a la relación riesgo - beneficio. (4) **Geriatría:** mayor riesgo de hipercalcemia, ajustar según grado de función renal. (5) **Insuficiencia renal:** vigilar concentración plasmática de potasio (alto riesgo de hipercalcemia en pacientes con

insuficiencia renal); evitar si se presenta grave deterioro o deteriora rápidamente o puede agravar. **(6) Insuficiencia hepática:** incrementa la sensibilidad a cambios electrolíticos. **(7) Monitoreo de electrolitos** (suspender si hay hipercalemia), porfiria aguda.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la espirolactona, hipercalemia, insuficiencia renal, hiponatremia, anuria, enfermedad de Addison.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: confusión, latidos cardíacos irregulares (indicación clínica más temprana de hipercalemia), nerviosismo, entumecimiento u hormigueo en manos, pies o labios, sensación de falta de aire o respiración dificultosa, cansancio o debilidad inhabituales, debilidad o pesadez de las piernas, trastornos gastrointestinales, hepatotoxicidad, malestar general, dolor de cabeza, somnolencia, mareos, ginecomastia, tumor de mama benigno, dolor de mamas, trastornos menstruales, cambios en la libido, hipertricosis, hiponatremia, insuficiencia renal aguda, hiperuricemia, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, alopecia, hirsutismo erupción, y síndrome de Stevens-Johnson.

Tratamiento de la sobredosis

Evacuación inmediata del estómago, seguido de un tratamiento sintomático de mantenimiento y la monitorización de las concentraciones séricas de electrolitos y de la función renal.

Interacciones

Medicamentos

Alfa bloqueadores: realza efecto hipotensor. **Amisulpirida, atomoxetina, pimozida:** se incrementa riesgo de arritmia ventricular por hipocalcemia causada por diuréticos. **Antagonistas de receptores de angiotensina II, IECA, ciclosporina, tacrolimus:** incrementa riesgo de severa hipercalemia. **Antagonistas de receptores de Angiotensina II:** realza efecto hipotensor.

Corticosteroides, glucocorticoides, mineralocorticoides, amfotericina B, corticotrofina: puede disminuir los efectos natriuréticos y diuréticos y antagonizar el efecto ahorrador de potasio.

Digoxina: se incrementa concentración de digoxina.

AINE, estrógenos, simpaticomiméticos: pueden antagonizar la natriuresis y el aumento de la actividad de la renina plasmática (PRA) producida por los diuréticos tiazídicos.

Beta bloqueadores adrenérgicos oftálmicos: aumenta efectos hipotensores de los diuréticos ahorradores de potasio.

Prazosina: se incrementa riesgo de hipotensión a primera dosis.

Sangre procedentes de bancos de sangre, captopril, ciclosporina, otros diuréticos ahorradores de potasio, leche con bajo contenido de sal, medicamentos que contienen potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal: promueven la acumulación sérica de potasio: hiperpotasemia.

Dopamina: aumenta el efecto diurético de ambos.

Resinas de intercambio en el ciclo del sodio como el poliestireno sulfonato sódico por VO o VR, infusión de glucosa-insulina, bicarbonato de sodio: disminuyen niveles séricos de potasio.

Medicamentos hipotensores: se potencia acciones antihipertensivos y diuréticas.

Laxantes: el uso crónico o excesivo reduce concentraciones séricas de potasio.

Litio: se reduce excreción de litio, provoca toxicidad por litio.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Falso aumento en el ensayo para determinar la concentración de cortisol por el método de Mattingly (fluorométrico). Pueden estar aumentados los valores de las concentraciones de glucosa en sangre, nitrógeno ureico en sangre (BUN), actividad de la renina plasmática (PRA), concentraciones séricas de creatinina, magnesio, potasio, ácido úrico, excreción de calcio en orina, y pueden estar disminuidos las concentraciones séricas de sodio.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en envases con cierre ajustado. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Tomarlo de preferencia con las comidas o con leche para reducir la irritación GI.

Advertencia complementaria

Tomar con las comidas o con leche es importante la dieta, posiblemente sea necesario la restricción de sodio y/o reducción de peso, el paciente puede no presentar síntomas de hipertensión, es importante tomarla medicación incluso si se siente bien; evitar la excesiva ingestión de alimentos ricos en potasio, el uso de sustitutos de la sal u otros suplementos de potasio.

FUROSEMIDA

R: C

Inyectable 10 mg/mL / 2 mL

Tableta 40 mg

(ver Sección 12.4 Medicamentos utilizados en insuficiencia cardíaca)

HIDROCLOROTIAZIDA

R: C

Tableta 12,5 mg, 25 mg

(ver Sección 12.4 Medicamentos utilizados en insuficiencia cardíaca)

MANITOL

R: C

Inyectable 20%

Indicaciones

(1) Hipertensión. (2) Edema.

Dosis

Adultos: Hipertensión: 2,5 mg en las mañanas; dosis mayores son raramente necesarios, edema, inicial 5-10 mg en las mañanas, diario o interdiario; mantenimiento 5 -10 mg 1 -3 v/sem, edema cerebral y aumento de la presión

intraocular, por infusión IV durante 30 - 60 min, 0,25 - 2 g/kg, repetir si es necesario 1 - 2 veces después de 4 - 8 h.

Farmacocinética

Se absorbe con rapidez VO. UPP en 94%. Inicia efecto diurético en 1 a 2 horas, tiempo de efecto máximo 6 - 12 h, duración de efecto < 18 h. Se elimina casi la totalidad por vía renal y en cantidades insignificantes por la bilis. El $t_{1/2}$ es 8,5 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** el fabricante aconseja evitar su uso en el embarazo, en el tercer trimestre de embarazo puede causar trombocitopenia neonatal. (2) **Lactancia:** no se sabe si se distribuye en la leche materna. Sin embargo, los problemas en humanos no han sido documentados. (3) **Pediatría:** estudios pertinentes sobre la relación de edad a los efectos de manitol no se han realizado en la población pediátrica, se ha utilizado en esta población y no hay problemas específicos documentados hasta la fecha, la seguridad y eficacia no han sido establecidas en niños menores de 12 años de edad. (4) **Geriatría:** en ancianos administrar dosis inicial baja, ajustar de acuerdo a función renal. (5) **Insuficiencia renal:** evitar uso en insuficiencia renal moderada. (6) **Insuficiencia hepática:** evitar en enfermedad hepática severa, no deben ser usados por largo tiempo, puede precipitar coma por hipocalemia, aumenta riesgo de hipomagnesemia, tener precaución en cirrosis alcohólica. (7) **Con mayores dosis:** puede ser necesario monitorear electrolitos o con insuficiencia renal, diabetes agravada o gota. (8) **Puede exacerbar el LES.** (9) **Extravasación:** causa inflamación y tromboflebitis. (10) **Evaluar la función cardíaca:** antes y durante el tratamiento. (11) **Monitoreo de líquidos:** equilibrio de electrolitos, osmolaridad sérica, función pulmonar y renal.

Contraindicaciones

Insuficiencia cardíaca, edema pulmonar grave, hemorragias intracraneales (excepto durante craneotomía); anuria; deshidratación

severa, congestión pulmonar, progresiva, Congestión pulmonar o edema pulmonar severo, daño renal o disfunción, progresiva, después de comenzar el tratamiento con manitol, incluyendo empeoramiento de la oliguria y azoemia.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: visión borrosa, mareos, erupciones en la piel o urticaria, hipotensión, tromboflebitis, desequilibrio hidroelectrolítico.

Frecuentes: aumento de orina, náuseas o vómitos.

Raras: dolor en el pecho o pulso acelerado, insuficiencia renal, escalofríos o fiebre, dificultad para orinar; desequilibrio electrolítico, congestión pulmonar hinchazón de pies o piernas; tromboflebitis, hipotensión, boca seca, sed, edema, aumento de la presión intracraneal, arritmias, hipertensión, dolor torácico, convulsiones, fiebre, retención urinaria, nefrosis osmótica, deshidratación, calambres, visión borrosa, rinitis, necrosis de piel, boca seca, sed, náuseas, vómitos, edema pulmonar, dolor de cabeza, convulsiones, mareos, escalofríos y reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria y anafilaxis).

Muy raras: insuficiencia cardíaca congestiva y la insuficiencia renal aguda.

Tratamiento de sobredosis

Vaciado gástrico inmediato seguido de tratamiento sintomático y de mantenimiento y control de las concentraciones séricas de electrolitos y de la función renal.

Interacciones

Medicamentos

Ciclosporina: posible riesgo incrementado de nefrotoxicidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Concentraciones séricas de ácido úrico, magnesio, potasio y sodio: pueden incrementar.

Concentraciones séricas de magnesio: pueden aumentar en pacientes uricémicos.

Concentraciones séricas de yodo ligado a proteínas (PBI) y de calcio: en orina pueden disminuir.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Evitar la congelación. Para preparar una solución al 2,5% de irrigación, agregue el contenido de dos ampollas de 50 mL de manitol al 25% de inyección USP mL de agua estéril para inyección de 900. Estabilidad: las soluciones de manitol pueden cristalizar, sobre todo si son refrigerados. Para disolver los cristales: todos los cristales no pueden ser completamente disueltos, la solución no debe ser utilizada. El contenido de los envases abiertos deben ser usados, el contenido no utilizado debe desecharse. Incompatibilidades: soluciones de manitol libre de electrolitos no debe administrarse conjuntamente con la sangre. Si la sangre se debe administrar simultáneamente con manitol, por lo menos 20 mEq (mmol) de cloruro de sodio se debe agregar a cada litro de solución de manitol para prevenir pseudoaglutinación.

Información básica para el paciente

Puede causar pérdida de potasio, coma o tome bebidas con alto contenido de potasio (naranja u otros cítricos) o tome un suplemento de potasio, tener cuidado que el exceso de potasio puede ocasionar daño al paciente, comunicar al doctor si tiene diarrea o vómitos, la exposición a la luz del sol aunque sea por breve tiempo puede causar un salpullido superficial y escozor, enrojecimiento o decoloración de la piel o quemadura severa de los rayos solares.

Advertencia complementaria

Monitorear la presión arterial y medidas, mediciones de electrolitos, suero, incluyendo el potasio y sodio, determinaciones de la función renal, producción de orina.

17.1 Antiácidos y otros antiulcerosos

Los antiácidos usualmente contienen compuestos de aluminio o magnesio, frecuentemente pueden aliviar los síntomas de dispepsia por úlcera o sin ella y enfermedad por reflujo gastroesofágico (esofagitis de reflujo), son dados frecuentemente cuando ocurren síntomas o se sospecha, usualmente se da entre alimentos o al acostarse, 4 o más veces al día, dosis adicionales pueden ser requeridas hasta un máximo de una vez por hora. Dosis convencional ej. 10 mL 3 ó 4 v/d de antiácidos líquidos de aluminio o magnesio promueven la curación de úlcera.

Los antiácidos que contienen bismuto (excepto quelatos) son evitados a causa de que el bismuto absorbido puede ser neurotóxico, causar encefalopatía y son constipantes. Los antiácidos que contienen calcio pueden inducir secreción ácida de rebote, en dosis moderadas su significancia clínica es dudosa, pero a grandes y prolongadas dosis pueden causar hipercalcemia y alcalosis, puede precipitar el síndrome lácteo alcalino. Los antiácidos preferiblemente no deben ser tomados al mismo tiempo con otros medicamentos ya que ellos pueden disminuir su absorción y también pueden dañar la capa entérica.

Los antiácidos que contienen compuestos semejantes a carbonato de magnesio, hidróxido y trisilicato y glicinato e hidróxido de aluminio, son relativamente insolubles en agua, son de larga acción si son retenidos en el estómago, son apropiados o convenientes en la mayo-

ría de fines de los antiácidos, los antiácidos que contienen magnesio finalmente pueden ser laxantes mientras que los antiácidos que contienen aluminio pueden ser constipantes, la acumulación de aluminio no parece ser un riesgo si la función renal es normal. Preparaciones complejas no tienen una clara ventaja sobre las preparaciones simples, los complejos semejantes como hidrotalcita no confieren ventajas especiales.

Los alginatos pueden adicionarse como protectores y ser útiles en contra de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, los anestésicos locales (ej. oxetazina), agregados para ser útiles y mejorar o aliviar los síntomas, son de eficacia dudosa o incierta.

El reflujo gastroesofágico (esofagitis de reflujo) resulta del reflujo del contenido gástrico o duodenal dentro del esófago y causa síntomas que incluyen ardor, regurgitación ácida, dificultad al tragar (disfagia), inflamación esofágica, ulceración.

El manejo inicial de la enfermedad por reflujo gastroesofágico incluye cambios en el estilo de vida, erguir o levantar la cabecera de la cama, pérdida de peso, evitar el alcohol, cesar de fumar, evitar alimentos irritantes semejantes a las grasas y tratamiento con antiácidos y alginatos. Los antiácidos que contienen alginatos, forman una balsa que flota sobre la superficie del contenido del estómago para reducir el reflujo y proteger la mucosa esofágica. Las enfermedades con reflujo gastroesofágico que no responden a estas medidas, la

supresión de ácido gástrico se realiza con una histamina antagonista H_2 que puede aliviar los síntomas y reducir el consumo de antiácidos. La enfermedad erosiva, ulcerativa o estructural, confirmada endoscópicamente responde mejor a un tratamiento con un inhibidor de bomba de protones, el cual usualmente debe mantenerse.

La enfermedad de reflujo gastroesofágico es común en la infancia, pero mayormente los síntomas se resuelven entre los 12 y 18 meses de edad. El reflujo medio o moderado sin complicaciones puede ser manejado inicialmente por cambios en la postura y con alimentos líquidos, seguido si fuera necesario de tratamiento con un alginato (bajo contenido de sodio y aluminio para uso en infantes). Para niños mayores, cambios en el estilo de vida o puede ser ayudado si es necesario por tratamiento con un alginato, los niños que no responden a estas medidas, un antagonista de receptor H_2 puede ser necesario para reducir la secreción ácida, si la esofagitis es resistente al bloqueo del receptor H_2 , puede ser tratado con inhibidor de la bomba de protones (omeprazol).

Los antiácidos que contienen bismuto (excepto los quelatos) no se recomiendan porque el bismuto absorbido puede ser causante de encefalopatía neurotóxica y estreñimiento, los antiácidos que contienen calcio pueden inducir el rebote de la secreción ácida, con dosis moderadas la importancia clínica es dudosa, pero también dosis altas prolongadas causan hipercalemia, alcalosis, y pueden precipitar el síndrome alcalino de la leche. Sucralfato es un quelato que puede actuar protegiendo la mucosa del ataque de ácido-pepsina en las úlceras gástricas y duodenales, es un complejo de hidróxido de aluminio y sulfato de sucrosa pero tiene propiedades antiácidas mínimas. Debe usarse con precaución en pacientes bajo cuidado intensivo.

Los antiácidos sistémicos se absorben por la parte catiónica del medicamento, admi-

nistrado para producir la neutralización, por lo que puede originarse una alcalosis sistémica. Tienen una acción rápida, pero poco duradera, con un posible efecto de rebote, es decir, se puede crear una mayor cantidad de ácido en el estómago. En el primer grupo se encuentra el bicarbonato sódico, probablemente el antiácido más utilizado. A fin de obtener los mejores resultados, debe tomarse entre una y tres horas después de las comidas y al acostarse. Hay que tener en cuenta que el bicarbonato tiene un elevado contenido en sodio, sobre todo en el caso de personas que estén siguiendo una dieta baja en este elemento por problemas renales o hipertensión. No es bueno ingerirlo con grandes cantidades de leche o productos lácteos, ya que puede presentar efectos secundarios no deseados, como inapetencia, náuseas, vómitos, calambres, etcétera. No debe emplearse nunca durante periodos de tiempo superiores a dos semanas.

Los antiácidos no sistémicos, su parte catiónica forma una sal que no se absorbe. La acción de estos productos es más lenta y prolongada y generalmente no tienen efecto de rebote. En el se hallan las sales de calcio, magnesio y aluminio. Las sales de calcio, como el carbonato, son antiácidos potentes y al igual que el bicarbonato, no se pueden administrar durante mucho tiempo; las de magnesio y aluminio son menos fuertes, pero su efecto es más duradero y pueden ser utilizadas durante periodos más largos. Estas sales actúan sobre el intestino y pueden producir efectos astringentes (estreñimiento) o laxantes (diarrea). Por lo general, las sales de magnesio se mezclan con las de aluminio y con el carbonato cálcico a fin de contrarrestar en lo posible las consecuencias sobre la motilidad intestinal. En general, los efectos secundarios más frecuentes de estos medicamentos son: sensación de sabor a tiza, estreñimiento, diarrea o efecto laxante, aumento de la sed, o calambres de estómago. Su ingestión debe realizarse al menos una hora después de las comidas y

al acostarse. Muchas de estas medicinas se presentan como pastillas masticables que deben ser masticadas antes de tragarlas para que actúen con mayor rapidez. Bicarbonato sódico debe ser tomado con prudencia por los pacientes con hipertensión o por las personas que siguen dietas con bajo contenido en sodio. Los antiácidos no se administrarán a niños menores de seis años y habrá que consultar al médico o farmacéutico antes de automedicarse con ellos en caso de embarazo, lactancia, dietas pobres en sal o mientras se estén consumiendo otros fármacos. Por último, en algunos casos existen medicamentos que asocian antiácidos con antiflatulentos a fin de aliviar el exceso de gases que va asociado, a veces, con las molestias estomacales.

17.1.1 Antiácidos

ALUMINIO
HIDRÓXIDO
+ MAGNESIO
HIDRÓXIDO

R: B

Liq. oral 400 mg + 400 mg/5 mL

Indicaciones

Tratamiento de hiperacidez.

Dosis

Adultos: 10 mL 4 v/d entre las comidas.

Niños: 0,5 mL/kg se recomienda para los infantes con enfermedad por reflujo.

Farmacocinética

Pequeñas cantidades de hidróxido de aluminio se absorben en el intestino, aproximadamente el 10% de hidróxido de magnesio se absorbe en el intestino, el inicio de la acción depende de la capacidad del antiácido para solubilizarse, la duración de la acción está determinada principalmente por el tiempo de vaciado gástrico, cuando el antiácido se administra 1 h después de las comidas, la neutralización del efecto ácido puede ser prolongada hasta 3 h. Se elimina por las heces y el riñón.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios bien controlados, se ha descrito que los antiácidos causan efectos adversos como hipercalcemia, hipomagnesemia, hipermagnesemia, y aumento de los reflejos tendinosos en los fetos y/o neonatos cuyas madres tomaron de forma crónica antiácidos que contienen aluminio y magnesio, especialmente en dosis elevadas. **(2) Lactancia:** se puede excretar cierta cantidad de aluminio y magnesio en la leche materna, la concentración no es lo suficientemente grande como para producir efectos en el neonato. **(3) Pediatría:** no se debe administrar a niños, aparición de efectos adversos severos si no hay un diagnóstico correcto, existe el riesgo de hipermagnesemia, más en niños deshidratados o con insuficiencia renal. El uso de antiácidos que contienen aluminio está contraindicada en niños muy pequeños porque hay un riesgo de toxicidad de aluminio, especialmente en los lactantes y los niños deshidratados o con insuficiencia renal. **(4) Geriatría:** la enfermedad metabólica del hueso propia de los ancianos puede agravarse por depleción del fósforo, hipercalcemia e inhibición de la absorción gastrointestinal por el uso crónico de antiácido con aluminio. **(5) Insuficiencia renal:** riesgo de que aluminio pueda acumularse.

Contraindicaciones

Hipofosfatemia, neonatos e infantes.

Reacciones adversas

Frecuentes: sabor a tiza, estreñimiento ligero por el aluminio, calambres en el estómago.

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, heces moteadas o blanquecinas, latidos cardíacos irregulares, exceso de debilidad o cansancio, diarrea, eructos, debido al dióxido de carbono liberado.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento es sintomático y de soporte.

Interacciones**Medicamentos**

Erlotinib, ulipristal: posiblemente se reducen su concentración por acción de los antiácidos.

Tetraciclinas orales: pueden disminuir su absorción por formación de complejos no absorbibles.

Regaliz: puede dar lugar a la pérdida de potasio.

Micofenolato mofetil: su absorción puede disminuir cuando se administran concomitantemente con antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pruebas de detección de la secreción ácida gástrica: puede antagonizar el efecto de la pentagastrina y de la histamina cuando se evalúa la función secretora de ácido gástrico.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en envases con cierre ajustado.

Información básica para el paciente

No tomar la medicación si existe síntomas de apendicitis, dejar de transcurrir 1 - 2 h desde la administración de otra medicación oral, no tomar esta medicación durante más de 2 sem o si el problema es recurrente, salvo prescripción médica.

Advertencia complementaria

Agitar bien antes de cada uso.

**BISMUTO
SUBSALICILATO**

R: D

Liq. oral 87,33 mg/5 mL

Indicaciones

(1) Diarrea no específica. (2) Úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori*. (3) Úlcera péptica. (4) Indigestión. (5) Náusea.

Dosis

Adultos: VO, diarrea o indigestión 524 - 528 mg cada 0,5 h a 1 h ó 1 048 - 1 056 mg/h si es necesario, úlcera duodenal o gastritis asociada a *Helicobacter pylori*, 525 mg 3 v/d 1 h

antes de las comidas en combinación con 500 mg de amoxicilina y 500 mg de metronidazol, 3 v/d después de las comidas, durante 1 - 2 sem, la dosis usual límite 4,2 g/24 h, úlcera péptica 600 mg 3 v/d, indigestión, náusea, 525 mg c/30 - 60 min hasta un máximo de 4,200 mg/d

Niños: VO diarrea o malestar gástrico niños de hasta 3 a, según el peso (se puede repetir c/4 h si es necesario, no más a 6 dosis/d): niños que pesen 6,4 - 13 kg: VO, 44 mg, niños que pesen más de 13 kg: VO, 88 mg, niños de 3 - 6 a, VO, 88 mg/0,5 - 1 h no más de 704 mg/d, niños de 6-9 a, VO, 174,6 - 176 mg/0,5 - 1 h no más de 1,4 g/d, niños de 9-12 a, VO, 262 - 264 mg/0,5 - 1 h no más de a 2,1 g/d.

Farmacocinética

Inicio de la respuesta, diarrea del viajero 4 h, tiempo de respuesta máxima, úlcera péptica 4 sem, tiempo de concentración máxima 1,8 - 5 h. Biodisponibilidad del bismuto menor a 1%, del ácido salicílico mayor al 80%. UPP mayor del 90%. También se distribuye en los tejidos. El t_{1/2} de distribución se encuentra 5 - 11 d. Se desconoce si se absorbe en las paredes intestinales, aparece en la leche materna, bismuto se elimina por los riñones el 0,003% y salicilato 95%, como subsalicilato de bismuto por las heces el 99%. El t_{1/2} de eliminación es 21 - 72 d.

Precauciones

(1) **Embarazo:** durante el primer trimestre atraviesan fácilmente la placenta, el tercer trimestre: altas dosis de salicilato en terapia prolongada puede dar lugar a aumento del riesgo de la gestación (daños o muerte fetal debido a disminución de la función placentaria si el embarazo es muy prolongada), un mayor riesgo de hemorragia materna prenatal, la ingestión de salicilatos durante las últimas 2 sem de embarazo puede aumentar el riesgo de hemorragia fetal o neonatal, constricción o cierre prematuro del conducto arterioso fetal, que lleve a la persistencia de hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca en el neonato. (2) **Lactancia:** problemas en los seres huma-

nos no han sido documentados, se distribuye en la leche materna, altas dosis de ingesta por el niño pueden ser lo suficientemente como para causar efectos adversos. (3) **Pediatría:** los lactantes y niños de hasta 3 años de edad con diarrea, se recomienda precaución debido al riesgo de pérdida de líquidos y electrolitos, pacientes pediátricos, con fiebre y deshidratación, pueden ser más susceptibles a efectos tóxicos de salicilatos, el bismuto tiene más probabilidades de causar impactación en niños. (4) **Geriatría:** pacientes geriátricos con diarrea, se recomienda precaución debido al riesgo de pérdida de líquidos y electrolitos, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidad de tener deteriorada la función renal, que puede aumentar el riesgo de toxicidad por salicilato, puede ser necesario reducción de la dosis para evitar la acumulación de la medicación, bismuto tiene más probabilidades de causar impactación en pacientes de edad avanzada. (5) **Insuficiencia hepática.** (6) **Insuficiencia renal:** incrementa riesgo de toxicidad por bismuto y salicilato. (7) **Uso concomitante de medicación anticoagulante, para la gota o diabetes.** (8) **Hipersensibilidad al uso de AINE.** (9) **Pacientes con gota, diabetes, úlceras hemorrágicas, hemofilia u otras condiciones hemorrágicas e insuficiencia renal** debido al componente de salicilato. (10) **Colitis u otros trastornos de la mucosa gastrointestinal:** pueden realzar la absorción de bismuto. (11) **Bismuto absorbido puede ser neurotóxico, causando encefalopatía.** (12) **Tienden a estreñimiento.**

Contraindicaciones

Úlcera hemorrágica, estados hemorrágicos activos, deshidratación, disentería aguda, hemofilia.

Reacciones adversas

Frecuentes: coloración negruzca de lengua y heces.

Raras: encefalopatía por bismuto, estreñimiento severo, síntomas de salicilismo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para disminuir la absorción vaciar el estómago a través de inducción de la emesis o lavado gástrico, administrando carbón activado, para mejorar la eliminación instituir exanguinotransfusión, hemodiálisis, diálisis peritoneal, o según sea necesario hemoperfusión. Monitorear concentración sérica de salicilato hasta alcanzar niveles no tóxico, concentraciones de 500 µg/mL 2 horas después de la ingesta indican toxicidad grave; concentraciones por encima de los 800 µg/mL 2 horas después de la ingestión indicar posibles fatalidad, el seguimiento prolongado puede ser necesario debido a una sobredosis masiva puede ser retardada la absorción.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes, cumarina o derivados o indandiónicos, heparina, trombolíticos: aumentan del riesgo de hemorragia.

Agentes antidiabéticos orales o insulina: grandes dosis de salicilato puede aumentar el efecto hipoglucémico.

Probenecida o sulfipirazona: el uso concomitante de salicilatos, no se recomienda cuando estos medicamentos se usan para tratar la hiperuricemia o gota uricosurica porque los efectos de estos medicamentos pueden estar disminuidos por las dosis de los salicilatos.

Probenecid: puede disminuir el aclaramiento renal y aumentar las concentraciones plasmáticas y toxicidad de los salicilatos.

Otros salicilatos: la ingestión de grandes dosis repetidas de subsalicilato de bismuto, como para la diarrea del viajero, puede producir concentraciones plasmáticas de salicilato que aumenta el riesgo de toxicidad por salicilato.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar preferiblemente entre 15 - 30°C. No refrigerar.

Información básica para el paciente

No dar a niños con síntomas de gripe o varicela sin antes consultar con el médico, para

su uso en el tratamiento de la diarrea es importante mantener adecuada alimentación e hidratación.

Advertencia complementaria

Precaución si se utilizan con otros medicamentos que contengan aspirina u otros salicilatos, si se sospecha de sobredosis obtener ayuda de emergencia inmediatamente.

17.1.2 Antiulcerosos

OMEPRAZOL

R: C

Tableta 20 mg

Inyectable 40 mg (omeprazol como sal sódica)

Indicaciones

(1) Úlcera duodenal. (2) Úlcera gástrica benigna. (3) Úlcera duodenal recurrente. (4) Prevención de recaídas de úlcera duodenal. (5) Úlcera duodenal o gástrica asociada a AINE. (6) Erosiones gastroduodenales. (7) Profilaxis en pacientes con historia de úlcera duodenal o gástrica asociada a AINE. (8) Lesiones gastroduodenales que requieren tratamiento continuado de AINEs. (9) Úlcera duodenal asociada asociada con *Helicobacter pylori*. (10) Síndrome de Zollinger-Ellison. (11) Reducción de acidez gástrica durante anestesia general. (12) Reflujo gastroesofágico. (13) Reflujo gastroesofágico refractario. (14) Enfermedad de reflujo ácido (manejo a largo plazo). (15) Dispepsia relacionada a la acidez.

Dosis

Adultos: Úlcera duodenal 20 mg/d 4 sem, úlcera gástrica 20 mg/d 8 sem, casos severos o recurrentes 40 mg/d, mantenimiento para úlcera duodenal recurrente 20 mg/d, prevención de recaída en úlcera duodenal 10 mg/d incrementando a 20 mg/d si los síntomas retoman, úlcera duodenal o gástrica asociada a AINE o erosiones gastroduodenales 20 mg/d 4 sem/ seguido de 4 sem más si no se ha curado totalmente, profilaxis en pacientes con historia

de úlcera duodenal o gástrica asociada a AINE y lesiones gastroduodenales que requieren tratamiento continuado de AINE 20 mg/d, úlcera duodenal asociada asociada con *Helicobacter pylori*, Síndrome de Zollinger-Ellison inicialmente 60 mg/d, dosis usual 20 - 120 mg/d (por encima de 80 mg dividido en 2 dosis), reducción de acidez gástrica durante anestesia general (profilaxis de aspiración ácida) 40 mg en la noche anterior luego 40 mg 2 - 6 h antes de la cirugía, reflujo gastroesofágico 20 mg/d 4 sem seguido por 4 - 8 sem más si no se ha curado totalmente, reflujo gastroesofágico refractario u otro tratamiento 40 mg/d/8 sem puede ser continuado por 20 mg/d., enfermedad de reflujo ácido (manejo a largo plazo) 10 mg/d incrementando a 20 mg/d si retornan los síntomas, dispepsia relacionada a la acidez 10 - 20 mg/d 2 - 4 sem de acuerdo a la respuesta.

Niños: Mayores de 2 a úlcera severa por reflujo, esofagitis 0,7 - 1,4 mg/kg/d/4 - 6 sem, máximo 40 mg/d (debe ser iniciado por el pediatra del hospital).

Farmacocinética

Efecto inicial antiácido VO, entre 11 a 22 min; en úlcera péptica VO 2 h, respuesta máxima en 5 d; acidez intragástrica VO en 24 h. Biodisponibilidad, VO, 30 - 40%. UPP en 95 - 96%, también en el tejido fetal y otros tejidos. El Vd es 0,34 - 0,37 L/kg. Extensamente metabolizado en el hígado. No se conoce si se excreta por la leche materna, depuración corporal total 500 - 600 mL/min. Excreción renal 77%, por las heces y bilis significativa, eliminación $t_{1/2}$ 0,5 - 1 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios bien controlados y adecuados en humanos, no se conoce si es dañino. (2) **Lactancia:** presente en la leche, pero no se conoce si es dañino. (3) **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad. (4) **Geriatría:** probable que aumente su biodisponibilidad y disminuya su excreción. (5) **Insuficiencia hepática:** puede ser necesario ajustar dosis, no más de 20 mg al día debería ser necesario. (6) **Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a omeprazol o alguno de sus componentes.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, cólicos, as-tenia, dolor de espalda, trastornos del SNC, vértigo, cefalea, somnolencia, cansancio, dolor de pecho, trastornos gastrointestinales, regurgitación, constipación, diarrea o heces sueltas, flatulencia, vómitos, náusea, escozor.

Poco frecuentes: reacciones dérmicas generalizadas incluyendo necrólisis dérmica tóxica, síndrome Stevens Johnson, eritema multiforme, trastornos hematológicos (especialmente anemia), agranulocitosis, leucocitosis, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia, hematuria, proteinuria, sequedad de boca, edema periférico, mareos, trastornos del sueño, fatiga, parestesia, artralgia, mialgia, erupción y prurito.

Muy raras: alteraciones del gusto, estomatitis, hepatitis, ictericia, reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis y broncoespasmo); fiebre, depresión, alucinaciones, confusión, ginecomastia, nefritis intersticial, hiponatremia, alteraciones hematológicas: leucopenia, leucocitosis, pancitopenia, trombocitopenia; trastornos visuales, sudoración, fotosensibilidad, alopecia, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Al disminuir la acidez gástrica, pueden aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales (incluida la infección por *Clostridium difficile*).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Dado que no existe un antídoto específico para la sobredosis con omeprazol, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Debido a la extensa unión a proteínas, omeprazol no es fácilmente dializable.

Interacciones**Medicamentos**

Anticoagulantes, warfarina: realiza su efecto.

Antiepilépticos, fenitoina: realiza su efecto.

Antifúngicos, ketoconazol y posiblemente itraconazol: reducen su absorción.

Ansiolíticos e hipnóticos, diazepam: disminuye su metabolismo incrementando su posible efecto.

Clopidogrel: se reduce su efecto antiplaquetario.

Coumarinas: se realiza efecto anticoagulante.

Erlotinib, nelfinavir, raltegravir, saquinavir: se reduce su concentración plasmática por acción de omeprazol.

Tipranavir: reduce concentración plasmática de omeprazol.

Glicósidos cardíacos, digoxina: incrementa posiblemente sus concentraciones plasmáticas.

Tacrolimus: incrementa sus concentraciones plasmáticas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticamente cerrados. Proteger de la luz y la humedad. Su estabilidad está en función del pH, sufre una rápida degradación en medio ácido, pero tienen una aceptable estabilidad bajo condiciones alcalinas.

Información básica para el paciente

No tomar la dosis en caso de olvido de alguna dosis y estar próximo a la siguiente, no tomar dos dosis juntas, tomar el medicamento antes de los alimentos preferiblemente con los alimentos de la mañana.

Advertencia complementaria

Considerar riesgo beneficio en enfermedad hepática crónica o antecedentes.

**RANITIDINA (COMO R: B
CLORHIDRATO)**

Inyectable 25 mg/mL / 2 mL

Tableta 150 mg, 300 mg

Indicaciones

(1) Úlcera duodenal o gástrica benigna. (2) Episodios de dispepsia crónica. (3) Úlcera asociada a AINE. (4) Úlcera duodenal. (5) profilaxis de úlcera duodenal o úlcera gástrica.

trica asociada con AINES. **(6)** Reflujo gastroesofágico. **(7)** Síndrome Ellison-Zollinger. **(8)** Reducción de acidez gástrica (profilaxis de aspiración ácida). **(9)** Procedimientos quirúrgicos. **(10)** Profilaxis de ulceración de stress.

Dosis

Adultos y niños mayores de 12 años: úlcera duodenal o gástrica benigna 150 mg 2 v/d o 300 en las noches por 4 - 8 sem, episodios de dispepsia crónica 150 mg 2 v/d ó 300 en las noches hasta 6 sem, úlcera asociada a AINE 150 mg 2 v/d ó 300 en las noches por más de 8 sem, úlcera duodenal 300 mg 2 v/d por 4 sem para lograr una tasa curativa más alta, profilaxis de úlcera gástrica o duodenal asociado a AINE, 300 mg 2 v/d, reflujo gastroesofágico 150 mg 2 v/d o 300 en las noches por más de 8 - 12 sem, de moderada a grave, 600 mg/d en 2 - 4 dosis divididas hasta por 12 sem, tratamiento a largo plazo de enfermedad de reflujo gastroesofágico 150 mg 2 v/d, síndrome de Zollinger-Ellison 150 mg 3 v/d hasta 6 g/d en dosis divididas, reducción de acidez gástrica (profilaxis de aspiración ácida) 150 mg al inicio de la labor luego c/6 h, procedimientos quirúrgicos inyección IM ó IV lenta 50 mg 45 - 60 min antes de la inducción de anestesia o por VO 150 mg 2 h antes de la inducción de anestesia y también cuando sea posible en la noche anterior. Inyección IM 50 mg c/6 - 8 h, Inyección IV lenta 50 mg diluido en 20 mL darlo en no menos de 2 min puede repetirse c/6 - 8 h, Perfusión IV 25 mg/h por 2 h puede repetirse c/6 - 8 h, profilaxis de ulceración de stress inicial inyección IV lenta 50 mg luego infusión continua, 125 - 250 µg/kg/h, puede ser seguido por 150 mg 2 v/d VO cuando comienza la alimentación oral.

Niños 3 - 12 años: úlceras gástricas y duodenales benigna 2 - 4 mg/kg (máximo 150 mg) 2 v/d durante 4 - 8 sem, tratamiento a largo plazo de enfermedad de reflujo gastroesofágico, 2,5 - 5 mg/kg (máximo 300 mg) 2 v/d.

Farmacocinética

Efecto inicial antiácido VO, 11 a 22 min; en reflujo gastroesofágico VO, 1 - 2 sem; en úlcera

péptica VO 1 h, IV 1 h, duración, dosis única en úlcera péptica VO 4 - 12 h, concentración terapéutica en úlcera péptica 36 - 94 ng/mL, enfermedad hipersecretora 71- 376 ng/mL, tiempo de concentración máxima VO 0,5 - 2 h, IM 15 min, IV 1,2 h, área bajo la curva (AUC) 3 390 - 3 831 ng/mL/h. Biodisponibilidad oral 50%, IM 90 - 100%, el efecto de los alimentos es mínimo. Su UPP es 15%, a fluido cerebroespinal limitado, Vd 1,4 - 4,09 L/kg. Metabolismo hepático. Es secretado y se acumula en la leche materna, depuración renal 25 L/h, excreción renal 30 - 70%, depuración corporal total 1,29 - 1,44 L/h/kg, también por las heces. El t_{1/2} de eliminación es 1,95 - 3 h. Diálisis peritoneal si es dializable.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la placenta, estudios adecuados y bien controlados no se han realizado, los fabricantes recomiendan evitar su uso y no se conocen efectos desfavorables. **(2) Lactancia:** se excreta en la leche materna, no se ha descrito problemas con su uso. **(3) Pediatría:** no se ha establecido la seguridad de su uso. **(4) Geriatría:** no se han descrito problemas con su uso, pacientes con disfunción hepática o renal tienen mayor tendencia a presentar confusión. **(5) Insuficiencia hepática:** reajustar la dosis. **(6) Insuficiencia renal:** ocasionalmente puede presentar riesgo de confusión, uso de media dosis si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 mL/min. **(7) Puede enmascarar los síntomas de cáncer gástrico.** **(8) Porfiria aguda.** **(9) Puede enmascarar síntomas de cáncer gástrico:** requiere especial cuidado en pacientes con funciones de alarma (dispepsia), se debe descartar antes del tratamiento estos casos neoplasia gástrica.

Contraindicaciones

Insuficiencia renal, hipersensibilidad a ranitidina.

Reacciones adversas

Frecuentes: pruebas de función hepática alterada, cansancio.

Poco frecuentes: diarrea, dolor de cabeza y mareos; erupción cutánea, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

Raras: pancreatitis aguda, bradicardia, bloqueo AV, reacciones de hipersensibilidad (fiebre, anafilaxia), trastornos de la sangre: agranulocitosis, neutropenia; reacciones en la piel: eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica; ginecomastia, impotencia, taquicardia, agitación, alteraciones visuales, alopecia, vasculitis, hepatitis, ictericia, angioedema, eosinofilia, edema laríngeo, urticaria, vasculitis, cambios mentales, ansiedad, agitación, depresión mental, nerviosismo, psicosis, pancreatitis, arritmia cardíaca, dermatitis exfoliativa, prurito, Síndrome de Stevens Johnson, anemia aplásica, anemia hemolítica inmune, visión borros, bronco espasmo, latidos ventriculares prematuros, disminución de la libido, somnolencia.

Muy raras: hepatitis, ictericia colestásica, bradicardia, reacciones psiquiátricas: confusión, depresión y alucinaciones, especialmente en los ancianos o los muy enfermos; trastornos de la sangre: leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia; artralgia, mialgia, nefritis intersticial.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Sintomático y de mantenimiento: inducción de emesis, y/o lavado gástrico, convulsiones tratar con diazepam IV, bradicardia con atropina y arritmia ventricular con lidocaína.

Interacciones

Medicamentos

Atazanavir, ulipristal: se reduce su concentración plasmática.

Erlotinib, gefitinib: reduce su concentración plasmática por acción de ranitidina.

Itraconazol, ketoconazol: disminuyen su efectividad.

Itraconazol, ketoconazol: se antagoniza su efecto.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pruebas de secreción ácida gástrica: puede antagonizar el efecto de la pentagastrina y de

la histamina en la evaluación de la función secretora ácida gástrica, no se recomienda la administración de ranitidina durante las 24 horas anteriores.

Almacenamiento y estabilidad

Formas orales, conservar en envases bien cerrados, protegidos de la luz entre 15 - 30°C. Inyectables, conservar protegidos de la luz, por debajo de 30°C. Evitar la congelación. Las soluciones de ranitidina clorhidrato inyectable son estables durante 48 h a temperatura ambiente. No usar si está coloreado o presenta precipitado, las soluciones diluidas del inyectable de clorhidrato de ranitidina son estables durante 48 h a temperatura ambiente, el inyectable no debe usarse si está decolorado o si se presenta un precipitado.

Información básica para el paciente

Calendario de dosificación para pacientes, 1 dosis/d, tomar al acostarse, 2 dosis/d tomar por la mañana y antes de acostarse, varias dosis/d tomar con las comidas y al acostarse. Tener precaución al conducir maquinarias o vehículos porque el medicamento puede producir somnolencia, mareos o visión borrosa. Evitar el uso de alimentos, bebidas (alcohol) u otros medicamentos que pueden causar irritación gastrointestinal, dejar de fumar, al menos, evitar el tabaco después de la última dosis del día.

Advertencia complementaria

No se recomienda la rápida administración intravenosa en bolo de ranitidina porque puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas e hipotensión, pacientes en los que es confirmada o sospechada la sobredosis intencional debe ser referido para consulta psiquiátrica.

17.2 Antieméticos

El mecanismo del vómito es extremadamente complejo al ser una respuesta refleja común a una gran variedad de estímulos y circunstancias fisiopatológicas. El centro del vómito puede recibir información del oído interno, del

TGI, del cerebro, de los testículos, etc. Mediante diversos sistemas de comunicación se producen estos reflejos por lo que hay diversos medicamentos con efectos múltiples para controlar el mecanismo del vómito.

Los antihistamínicos H₁ (dimenhidrinato, meclozina) se usan también en el mareo cinético. Menos potentes que la escopolamina pero con menos efectos adversos.

Metoclopramida es un efectivo antiemético con un espectro de actividad estrechamente parecido a las fenotiazinas, pero tiene una acción periférica sobre el intestino en adición a su efecto central y por consiguiente puede ser superior a las fenotiazinas en la emesis asociada con enfermedad gastroduodenal, hepática y biliar, tal como las fenotiazinas metoclopramida puede inducir reacciones distónicas agudas con espasmos faciales y músculo esqueléticos y crisis oculogíricas, estas son más comunes en los jóvenes (especialmente jovencitas y mujeres jóvenes) y de mayor edad usualmente ocurre brevemente después de iniciar el tratamiento y subsiste dentro de 24 h de suspendida la medicación. Las preparaciones de dosis mayores de metoclopramida han sido usadas para la prevención de náusea y vómito asociada con terapia de medicamentos citotóxicos. La Metoclopramida en dosis altas (1 - 3 mg/kg) era el antiemético más potente disponible para vómitos por quimioterapia hasta que apareció el ondansetron.

Los derivados que producen el bloqueo de receptores serotoninérgicos 5-HT₃ (ondansetron) son el grupo de antieméticos más potente para vómitos de quimioterapia, radioterapia, post-operatorios y suelen producir cefaleas.

DIMENHIDRINATO R: B

Inyectable 10 mg/mL / 5 mL

Tableta 50 mg

Indicaciones

(1) Vómitos. (2) Mareos.

Dosis

Adultos: VO, antiemético o antivertiginoso, 50 - 100 mg c/4 h.

IM 50 mg repitiendo la dosis c/4 h según necesidades.

IV 50 mL diluir en 10 mL de ClNa 0,9% y administrar por lo menos en 2 min.

Niños: VO niños de 2 - 6 a 12,5 - 25 mg/d, niños 6 - 12 a, 25 - 50 mg a intervalos de 6 - 8 h, sin sobrepasar los 150 mg, no se recomienda en neonatos prematuros ni a término.

IM 1,25 mg/kg de peso corporal o 37,5 mg/m² de superficie corporal 4v/d máximo 300 mg/d.

IV 1,25 mg/kg de peso corporal o 37,5 mg/m² de superficie corporal en 10 mL de ClNa al 0,9%, administrados lentamente durante un período al menos de 2 min, c/6 h, sin sobrepasar los 300 mg/d, niños, no se recomienda en neonatos prematuros ni a término.

Farmacocinética

Se absorbe bien luego de la administración oral o parenteral, respuesta inicial en cinetosis VO 15 - 30 min, IM 20 - 30 min, duración de la acción, dosis única, VO: 3 - 6 h. Buena distribución en los tejidos. Metabolismo extenso en el hígado y renal en una menor proporción, la lactancia es relativamente segura, se excreta en la leche materna en concentraciones medibles, eliminación como metabolitos dentro de las 24 h, no hay información disponible sobre la excreción renal y no se conoce la vida media de eliminación, sin embargo los efectos clínicos persisten por 4 - 6 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios en humanos, nivel de riesgo según la FDA categoría B. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, no se recomienda la lactancia: los niños presentan excitación o irritabilidad no habituales y pueden inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas. (3) **Pediatría:** no se recomienda su uso en recién nacidos ni en niños

prematuros, presentan mayor sensibilidad a los efectos secundarios anticolinérgicos: excitación del SNC y mayor tendencia hacia las convulsiones. (4) **Geriatría:** mareos, sedación, confusión, hipotensión, son más sensibles a los efectos adversos anticolinérgicos sequedad de la boca, retención urinaria. (5) **Insuficiencia hepática:** es necesario disminuir la dosis. (6) **Insuficiencia renal:** no es necesario disminuir la dosis. (7) **Asma.** (8) **Evitar las bebidas alcohólicas.** (9) **Niños menores de 2 años.** (10) **Bronquitis crónica.** (11) **Enfisema.** (12) **Hipertrofia prostática.** (13) **Glaucoma de ángulo cerrado.** (14) **Puede exacerbar trastornos convulsivos.** (15) **Enmascara los síntomas secundarios de ototoxicidad:** a la administración de medicamentos ototóxicos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al dimenhidrinato o a difenhidramina, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, obstrucción del cuello vesical, hipertrofia prostática sintomática, predisposición a retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: anafilaxia, arritmia cardíaca, palpitaciones, taquicardia, colestasis, trastornos de la función hepática, hepatitis, convulsiones, vértigo, edema.

Raras: micción dificultosa o dolorosa, mareos, sequedad de la boca, nariz o garganta, latidos cardíacos rápidos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Sintomático y de soporte, para disminuir la absorción inducir emesis, realizar lavado gástrico, para realzar la eliminación se puede utilizar catárticos salinos, administrar vasopresores para controlar la hipotensión, no utilizar adrenalina debido a que puede disminuir la presión arterial aún más, de ser necesario administrar oxígeno y fluidos endovenosos.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol, antidepressivos tricíclicos: pueden potenciarse efectos depresores sobre el SNC.

Apomorfina: disminuye la respuesta emética de la apomorfina.

Anticolinérgicos: pueden potenciar sus efectos anticolinérgicos.

MAO, furazolidona, procarbazina: pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del SNC.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en envases con cierre hermético. Evitar la congelación de las formas parenterales.

Información básica para el paciente

Tomar con alimentos, agua o leche para disminuir la irritación gástrica, tener cuidado con desempeñar trabajos que exijan atención o estados de vigilia (manejo de maquinarias o vehículos) puede producir somnolencia.

Advertencia complementaria

Evitar consumir alcohol y otros depresores del SNC. Cuando se utiliza para la profilaxis de la cinetosis tomar por lo menos 30 min (de preferencia de 1 - 2 h) antes de viajar, las inyecciones IM deben administrarse profundamente en el músculo, las inyecciones IV deben administrarse lentamente, de preferencia con el paciente en posición yacente, no administrar intraarterialmente, puede disminuir la respuesta emética de la apomorfina, puede impedir el diagnóstico de apendicitis y puede enmascarar signos de sobredosis.

ONDANSETRON
(COMO CLORHIDRATO)

R: B

Tableta 8 mg Tab

Inyectable 2 mg/mL / 4 mL

Indicaciones

(1) Náuseas y vómitos, inducido por quimioterapia contra el cáncer (profilaxis), después

de la quimioterapia. (2) Náuseas y vómitos, postoperatorios (profilaxis). (3) Náuseas y vómitos, inducidos por radioterapia (profilaxis), después de la radioterapia.

Dosis

Adultos y adolescentes: Náuseas y vómitos, inducidos por quimioterapia contra el cáncer (profilaxis) Inicial: VO, 8 mg 30 min antes de quimioterapia. Postquimioterapia: VO, 8 mg 8 h después de dosis inicial, seguido de 8 mg c/12 h durante 1 o 2 d.

Náuseas y vómitos, postoperatorios (profilaxis) VO, 16 mg 1 h antes de inducción de anestesia. Náuseas y vómitos, inducidos por radioterapia (profilaxis) Inicial: VO, 8 mg 1 o 2 h antes de radioterapia. Postradioterapia: VO, 8 mg c/8 h. Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer (profilaxis) vía IV, 32 mg administrada durante 15 min 30 min antes de quimioterapia. Por otra parte, 3 dosis de 150 μg (0,15 mg)/kg de peso corporal, cada uno administrado en más de 15 min, con dosis inicial 30 min antes de quimioterapia y dosis consecutivas administradas en 4 y 8 h después de la primera dosis. O, 8 mg administrados en más de 15 min 30 min antes de la quimioterapia, seguida inmediatamente por una infusión continua de 1 mg/h durante un máximo de 24 h.

Náuseas y vómitos, postoperatorios (profilaxis) vía IV, 4 mg administrado en no menos de 30 seg preferible en más de 2 a 5 min, comenzando inmediatamente antes de la inducción de la anestesia. Por otra parte, 4 mg puede administrarse sin diluir en inyección IM. Náuseas y vómitos, postoperatorias (tratamiento) vía IV, 4 mg administrada en no menos de 30 seg preferible en más de 2 a 5 min, ya después de la operación si ocurren náuseas o vómitos. Por otra parte, 4 mg puede administrarse sin diluir en inyección IM.

Niños: Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer (profilaxis), niños hasta 4 a la dosis no se ha establecido, niños de 4 a 12 a inicial VO, 4 mg 30 min antes de quimioterapia. Después de quimioterapia VO,

4 mg 4 y 8 h después de dosis inicial, seguido de 4 mg/c/8 h durante 1 o 2 d, niños de 12 a o más dosis de adultos y adolescentes. Náuseas y vómitos, postoperatorios (profilaxis) o náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (profilaxis) la dosis no se ha establecido.

Náuseas y vómitos, inducida por quimioterapia contra el cáncer (profilaxis), niños menores de 4 a: la dosis no se ha establecido. Niños de 4 a 18 a de edad: vía IV, 3 dosis de 150 μg (0,15 mg)/kg de peso corporal, cada uno administrado en más de 15 min, con dosis inicial 30 min antes de quimioterapia, y dosis consecutivas administradas en 4 y 8 h después de la primera dosis. Por otra parte, 3 a 5 mg/m² de superficie corporal administrada durante 15 min inmediatamente antes de comenzar la quimioterapia, seguida después de la terapia VO de ondansetrón 4 mg/c/8 h durante un máximo de 5 d.

Náuseas y vómitos, postoperatorio, niños menores de 2 a de edad: la dosis no se ha establecido. Niños de 2 a 12 a de edad: por vía IV, una sola dosis de 150 μg (0,15 mg)/kg de peso corporal para los que pesan 40 kg o menos, o una dosis única de 4 mg para aquellos con un peso de 40 kg, administrada durante no menos de 30 seg preferible en más de 2 a 5 min.

Farmacocinética

Tiempo de concentración máxima VO 1 - 2,2 h, IM 0,40 h, IV al final de la infusión, enteral 1,1 - 1,3 h. Biodisponibilidad enteral 58 - 74%, oral 56 - 71%, se incrementa a 127% su absorción con los alimentos. UPP en 70 - 76%, también se une a los eritrocitos, el Vd es 2,2 - 2,5 L/kg. Se metaboliza extensamente en el hígado, se desconoce si se excreta por la leche materna. Excreción, renal 44 - 60%, fecal 25%. Su t_{1/2} de eliminación se encuentra entre 3 - 5,5 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no hay información disponible, se aconseja evitar su uso, en caso contrario evaluar riesgo beneficioso. (2) **Lactancia:** evitar su uso. (3) **Pediatría:** no han demostrado problemas en esta población. (4) **Geriatría**

severa: no exceder la dosis diaria de 8 mg. (5) **Insuficiencia hepática grave o moderada:** no exceder en 8 mg/d. (6) **Insuficiencia renal.** (7) **Sensibilidad cruzada entre antagonistas de 5-HT.** (8) **Después de cirugía abdominal o en pacientes con náuseas y vómitos inducido por quimioterapia:** pueden enmascarar un progresivo íleo o distensión gástrica. (9) **Evitar el uso concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT.** (10) **Obstrucción intestinal subaguda.** (11) **Cirugía adenoamigdal.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ondansetrón.

Reacciones adversas

Frecuentes: estreñimiento, diarrea, cefalea, fatiga, broncoespasmo, fiebre, rubor en el lugar de inyección.

Poco frecuentes: hipo, trastornos del movimiento y convulsiones después de administración IV, arritmia, dolor pre cordial, hipotensión y bradicardia, dolor abdominal o de estómago, cólicos, sensación de frío, vértigo o mareos en la administración intravenosa, somnolencia, sequedad de boca, parestesias, prurito, erupción cutánea, cansancio inusual o debilidad, arritmias.

Raras: mareos, trastornos visuales transitorios
Muy raras: ceguera transitoria, anafilaxia, broncoespasmo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No hay un antídoto específico para la sobredosis de ondansetrón, los pacientes deben ser manejados con terapia de apoyo adecuada.

Interacciones

Medicamentos

Tramadol: ondansetrón antagoniza posiblemente efectos de tramadol.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar las tabletas entre 2 - 30°C. Proteger de la luz. Conservar los inyectables entre 2 - 30°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Tomar dosis adicionales si los vómitos se producen dentro de los 30 minutos después de una dosis; necesita control médico si persisten los vómitos.

Advertencia complementaria

Ocasionalmente, ondansetrón presenta precipitados en el tapón del vial al ser almacenado en viales en posición vertical. Si se observa un precipitado, disuélvalo agitando vigorosamente el vial, la potencia y estabilidad no se verán afectadas.

PROMETAZINA
CLORHIDRATO

R: C

Inyectable 25mg/mL / 2 mL

Indicaciones

Antiemético.

Dosis

Adultos: IM o IV, el 12,5 - 25 mg/c/4/h, según sea necesario, límites de la prescripción usual en adultos 150 mg/d.

Niños: Dosis usual pediátrica, niños hasta 2 a de edad no se recomienda, niños de 2 a de edad y mayores IM, 250 - 500 µg (0,25 a 0,5 mg)/kg de peso corporal o 7,5 - 15 mg/m² de superficie corporal c/4 - 6 h según sea necesario, o 12,5 - 25 mg c/4 - 6 h, según sea necesario.

Farmacocinética

Inicio de acción, IM 20 min, IV 3 a 5 min, duración de la acción de 4 - 6 h, puede persistir por hasta 12 h. Eliminación renal, la mayoría de los antihistamínicos se excretan en forma de metabolitos en 24 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** estudios adecuados y bien controlados en humanos no se han hecho. Sin embargo, prometazina administradas dentro de 2 semanas antes del parto puede inhibir la agregación plaquetaria en el recién nacido, debe usarse durante el embarazo sólo si el

beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. (2) **Lactancia:** algunos estudios han indicado que su uso en niños de hasta 2 a de edad puede estar asociada con el síndrome de muerte infantil repentina (SIDS) y un aumento de apnea del sueño, lo que posiblemente incrementa el riesgo para el lactante, puede inhibir la lactancia debido a sus acciones anticolinérgicas. (3) **Pediatría:** son especialmente susceptibles a efectos secundarios, algunos estudios han indicado que su uso en niños de hasta 2 a de edad puede estar asociada con el síndrome de muerte infantil repentina (SIDS) y un aumento de apnea del sueño. En los adolescentes con signos y síntomas sugerentes de síndrome de Reye, antihistamínicos derivados de las fenotiazinas, no se utilizan por los síntomas extrapiramidales que pueden ocasionar, sobre todo después de la administración parenteral en dosis altas, pueden ser confundidos con síntomas del SNC de este síndrome, lo que hace difícil el diagnóstico. (4) **Geriatría:** los pacientes geriátricos son especialmente susceptibles a efectos secundarios anticolinérgicos: sequedad de la boca y retención urinaria (especialmente en los varones), si estos efectos secundarios se producen y persisten o son severos, probablemente, el medicamento debe ser interrumpido. (5) **Insuficiencia hepática:** se debe evitar en el riesgo de enfermedad hepática grave aumento de coma. (6) **Insuficiencia renal.** (7) **Hipertrofia prostática.** (8) **Retención urinaria.** (9) **Susceptibilidad a glaucoma de ángulo cerrado.** (10) **Obstrucción piloroduodenal.** (11) **Epilepsia.**

Contraindicaciones

Estado de coma, hipersensibilidad a las fenotiazinas, compromiso de la función respiratoria, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño, obstrucción del cuello de la vejiga, hipertrofia prostática sintomática, retención urinaria o predisposición, encefalopatía, síndrome de Reye, glaucoma de ángulo cerrado o su predisposición, ictericia.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, espesamiento del moco, trastornos gastrointestinales.

Poco frecuentes: discrasias sanguíneas, visión borrosa o cualquier cambio en la visión, confusión, dificultad o dolor al orinar, mareos, sequedad de boca, nariz o garganta; hipotensión; aumento de sudoración, pérdida de apetito; reacción paradójica; fotosensibilidad, zumbidos en oídos, piel erupción cutánea, taquicardia.

Raras: hipotensión, palpitaciones, arritmias, mareos, depresión, trastornos del sueño, convulsiones, broncoespasmo, angioedema y anafilaxia, erupciones cutáneas y reacciones de fotosensibilidad, trastornos de la sangre, disfunción hepática, y el glaucoma de ángulo cerrado, agranulocitosis, edema angioneurótico, apnea, bradicardia, estado catatónico similar, crisis convulsivas; desorientación, síntomas extrapiramidales, alucinaciones, histeria, hipertensión, ictericia, cansancio, leucopenia, síndrome neuroléptico maligno (SNM), depresión respiratoria, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, tinnitus, protrusión de lengua; tortícolis; urticaria, asma, dermatitis, diplopía, euforia, sensación de desmayo; excitación; desmayos, fatiga, falta de coordinación, insomnio, congestión nasal, náuseas, nerviosismo, sedación, somnolencia, temblores, vómitos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Dado que no existe un antídoto específico para la sobredosis con antihistamínicos, el tratamiento es sintomático y de apoyo. Para disminuir la absorción: inducción del vómito (jarabe de ipecacuana recomendado), sin embargo, la precaución contra la aspiración es necesario, especialmente en los lactantes y niños, lavado gástrico (soluciones isotónicas o 0,45% de solución de cloruro de sodio), si el paciente es incapaz de vómito en las 3 h de la ingestión. Para mejorar la eliminación administrar catárticos salinos (leche de magnesia). El tratamiento específico vasopresores para

tratar la hipotensión, sin embargo, la adrenalina no debe utilizarse, ya que la presión arterial puede bajar aún más, agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos, difenhidramina, o barbitúricos, para controlar las reacciones extrapiramidales. Medida de precaución contra el uso de estimulantes (agentes analépticos), porque pueden causar convulsiones, atención de apoyo con oxígeno y líquidos intravenosos.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol o depresor del SNC, depresores respiratorios: su uso simultáneo puede potenciar los efectos depresores del SNC de cualquiera de estos medicamentos o antihistamínicos, el uso concomitante de otros depresores: prometazina se asocia con depresión respiratoria y a veces la muerte en pacientes pediátricos, los depresores del SNC se debe evitar o reducir la dosis administrada en los pacientes que recibieron prometazina.

Adrenalina, alfa-adrenérgicos: los efectos de la epinefrina pueden ser bloqueados cuando se utiliza conjuntamente con derivados de la fenotiazina, posiblemente resultando en hipotensión severa y taquicardia.

Analgésicos opioides: efecto sedativo posiblemente incrementado.

Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica: los efectos anticolinérgicos pueden potenciarse cuando estos medicamentos se usan junto con los antihistamínicos, los pacientes deben ser advertidos de informar aparición de problemas gastrointestinales rápidamente, íleo paralítico puede ocurrir con el tratamiento simultáneo.

Medicamentos que causan reacciones extrapiramidales: el uso concomitante con derivados de la fenotiazina pueden aumentar la gravedad y la frecuencia de efectos extrapiramidales.

Levodopa: los efectos antiparkinsonianos de la levodopa pueden ser inhibidos cuando se utilizan conjuntamente con derivados de la fenotiazina debido al bloqueo de los receptores de dopamina en el cerebro.

Metrizamida: intratecal el uso concomitante con derivados de la fenotiazina puede disminuir el umbral convulsivo, derivados de la fenotiazina debe interrumpirse al menos 48 h antes y no se reanuda durante al menos 24 h siguientes.

Inhibidores de la IMAO, furazolidona, procarbazona y selegilina: el uso concomitante de inhibidores de la MAO, en general, con antihistamínicos puede prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del SNC de los antihistamínicos, el uso concomitante de IMAO con fenotiazina o antihistamínicos derivados puede aumentar el riesgo de hipotensión y reacciones extrapiramidales, no se recomienda el uso concomitante.

Información básica para el paciente

Signos extrapiramidales, especialmente parkinsonismo, acatisia, discinesia persistente, puede ser más probable que ocurra en los pacientes geriátricos, especialmente en las dosis más altas o con la administración parenteral. El uso prolongado de antihistamínicos puede disminuir o inhibir el flujo salival, especialmente en pacientes de mediana edad o ancianos, contribuyendo así al desarrollo de caries, enfermedad periodontal, candidiasis oral, y el malestar consiguiente. El movimiento muscular involuntario orofacial puede ser consecuencia de efectos extrapiramidales. Estos movimientos involuntarios pueden dar lugar a ajustes oculares, registro de mordida, y el tratamiento para el bruxismo es menos fiable. Evitar el uso de alcohol u otros depresores del SNC, precaución si se produce somnolencia, notificar inmediatamente al médico si aparecen síntomas de depresión respiratoria, labios, uñas o piel pálidos o azules, dificultad o problemas de respiración, irregular, rápida o lenta, respiración poco profunda, falta de aire, dejar la medicación y notificar inmediatamente al médico si aparecen síntomas especialmente: rigidez muscular, fiebre, dificultad o respiración rápida, convulsiones, taquicardia, aumento de sudoración, pérdida de control de la vejiga, piel inusualmente pálida, cansancio o debilidad inusual.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y congelación.

Advertencia complementaria

La vía de administración preferida es IM profunda. Aunque la administración IV es bien tolerada, prometazina no debe administrarse en concentraciones superiores a 25 mg/mL, a una tasa superior a 25 mg por min. La administración IV rápida de prometazina puede producir una caída transitoria de la presión arterial. Administración intraarterial no se recomienda debido a la posibilidad de arteriospasmos graves y gangrena, la administración SC no es recomendable, ya que se ha observado irritación química y ha dado lugar a lesiones necróticas en raras ocasiones. Mareo, sedación, confusión e hipotensión es más probable que ocurra en los pacientes geriátricos, una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad puede ocurrir en pacientes geriátricos. .

METOCLOPRAMIDA R: B
CLORHIDRATO

Inyectable 5 mg/mL / 2 mL

Tableta 10 mg

Indicaciones

Náuseas y vómitos particularmente en trastornos gastrointestinales.

Dosis

Adultos: Náuseas y vómitos, VO o IM o IV durante 1 - 2 min, 10 mg (5 mg en los adultos jóvenes 15 - 19 años con menos de 60 kg) 3 v/d,

Niños: Hasta 1 año (hasta 10 kg) 100 µg/kg (máximo 1 mg) 2 v/d, 1 - 3 año, (10 - 14 kg) 1 mg/2 - 3 v/d, 3 - 5 años (15 - 19 kg) 2 mg/2 - 3 v/d, 5 - 9 años, (20 - 29 kg) 2,5 mg 3 v/d, 9 - 15 años, (30 kg o más) 5 mg 3 v/d.

Nota: la dosis diaria de metoclopramida no debería sobrepasar los 500 µg/kg, en particular para niños y adultos jóvenes.

Farmacocinética

Respuesta inicial vaciamiento gástrico IV 1 - 3 min, IM 10 - 15 min, VO 15 - 60 min, su duración por administración IV 3 h, por VO 1 - 2 h, concentración terapéutica en náuseas y vómitos 850 ng/mL, tiempo de concentración máxima IV 15 min, VO 60 - 160 min, SC 30 min. Se absorbe bien VO, biodisponibilidad 80%, UPP 30 - 40%. Presenta metabolismo significativo de primer paso. Se excreta vía renal, aproximadamente 85% de una dosis oral aparece en la orina dentro de las 72 h como fármaco inalterado y conjugados sulfato y glucurónico; también aparece en la leche materna. Tiene t_{1/2} de eliminación entre 4 - 6 h.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios extensos en humanos, no se conocen efectos perjudiciales, el fabricante recomienda utilizar sólo cuando las razones sean prioritarias. **(2) Lactancia:** se excreta en la leche materna, problemas en humanos no se han documentado, se recomienda evaluar riesgo beneficio. **(3) Pediatría:** la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no se han establecido, efectos extrapiramidales, especialmente reacciones distónicas es más probable que se produzcan en niños después de corto tiempo de inicio del tratamiento generalmente con dosis superiores a 0,5 mg/kg de peso corporal/d, se ha informado de metahemoglobinemia en prematuros y recién nacidos a tras la administración de metoclopramida IM de 1 - 2 mg/kg/d durante 3 d o más. **(4) Geriatría:** efectos extrapiramidales: parkinsonismo y diskinesia tardía, son más probables en esta población, también sedación y confusión. **(5) Insuficiencia hepática:** es necesario ajustar la dosis. **(6) Insuficiencia renal severa:** evitar o usar cantidades pequeñas si el aclaramiento de creatinina inferior a 10 mL/min, se incrementa el riesgo de reacciones extrapiramidales. **(7) Evitar terapia con MAO, antidepresivos, amins simpatomiméticas.** **(8) Antecedentes de cirrosis, ICC.** **(9) Antecedentes**

de depresión: reacciones distónicas agudas. (10) **Síndrome neuroléptico maligno.** (11) **Enfermedad de Parkinson.** (12) **Diskinesia tardía.** (13) **Puede perjudicar las habilidades físicas y mentales.** (14) **la administración rápida:** puede originar ansiedad, inquietud, somnolencia. (15) **Alergia atópica (incluyendo asma),** en adultos mayores, jóvenes entre 15 - 19 años y niños. (16) **Puede enmascarar trastornos subyacentes, tales como irritación cerebral.** (17) **Porfiria aguda.**

Contraindicaciones

Epilepsia, obstrucción, perforación o hemorragia gastrointestinal, hipersensibilidad a metoclopramida, procaina o procainamida, feocromocitoma, 3 - 4 días luego de cirugía gastrointestinal., lactancia (pequeñas cantidades presentes en la leche materna, fabricantes advierten evitar su uso), insuficiencia renal crónica severa, feocromocitoma.

Reacciones adversas

Frecuentes: efectos extrapiramidales, especialmente en niños y adultos jóvenes entre 15 - 19 años, hiperprolactinemia, diarrea, cansancio inusual o debilidad.

Poco frecuentes: diskinesia tardía en administración prolongada, somnolencia, ansiedad, confusión, inquietud, diarrea, depresión, síndrome neuroléptico maligno, salpullido, prurito, edema, trastornos de la conducción cardíaca luego de administración IV, agranulocitosis, hipotensión, taquicardia, efectos extrapiramidales distónicos, efectos parkinsonianos, hepatotoxicidad, hinchazón y sensibilidad en los senos, cambios en la menstruación, estreñimiento, mareos, dolor de cabeza, impotencia, incontinencia, insomnio, estimulación de prolactina, náuseas, erupción cutánea, la frecuencia urinaria, sequedad de boca inusual; irritabilidad inusual.

Raras: metahemoglobinemia (más grave en la deficiencia de G6PD).

Con mayores dosis: agitación, sensación de pánico, síndrome de piernas inquietas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento específico: medicamentos antiparkinsonianos, anticolinérgicos o antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas: 50 mg de difenhidramina IM en adultos y 1 mg/kg/peso corporal IV o IM en lactantes y niños para ayudar en el control de las reacciones extrapiramidales, azul de metileno 1% IV durante 5 min (1 - 2 mg/kg) para revertir metahemoglobinemia resultante de la administración de metoclopramida en prematuros y recién nacidos a término.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol: puede incrementar el efecto depresor del SNC.

Medicamentos depresores del SNC: puede incrementar el efecto sedativo.

Ciclosporina: aumenta sus concentraciones plasmáticas.

Incompatibilidades: es incompatible con la inyección de gluconato de calcio, sodio cefalotina, cloranfenicol sódico, cisplatino, eritromicina lactobionato, furosemida, metotrexato, penicilina G potásica y bicarbonato de sodio.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar las tabletas entre 20 - 25°C. Conservar en envases herméticos. Proteger de la luz. Almacenar los inyectables entre 15 - 30°C. Proteger de la luz y congelamiento. Estabilidad: la porción no utilizada debe ser desechada, diluciones de la metoclopramida inyectable puede conservarse durante un máximo de 48 h después de la preparación, si está protegida de la luz, o 24 h si no lo está, diluciones de metoclopramida al 0,9% en cloruro de sodio pueden almacenarse congeladas hasta 4 sem después de la preparación.

Información básica para el paciente

Tomar la medicina 30 min antes de los alimentos y al acostarse, este medicamento puede producir somnolencia, evitar manejar vehículos, evitar el uso de alcohol y otros depresores del SNC.

Advertencia complementaria

Cuidado de soporte.

17.3 Antiinflamatorios

Las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino incluyen colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn. El tratamiento eficaz requiere terapia medicamentosa, atención a la nutrición y en la enfermedad activa severa o crónica cirugía. Aminosalicilatos (balsalazida, mesalazina, olsalazina, y sulfasalazina), y corticosteroides (hidrocortisona, budesonida y prednisolona) son la base de tratamiento medicamentoso. Aminosalicilatos son de gran valor en el mantenimiento de la remisión de colitis ulcerativa, son de menos valor en el mantenimiento de remisión de la enfermedad de Crohn.

Los efectos adversos de aminosalicilatos incluyen diarrea, náusea, dolor de cabeza, exacerbación de síntomas de colitis, reacciones de hipersensibilidad, salpullido, urticaria, nefritis intersticial y síndrome de lupus eritematoso, raramente pancreatitis aguda, hepatitis, síndrome nefrótico, trastornos sanguíneos, agranulocitosis, anemia aplásica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Se recomienda advertir a pacientes tratados con aminosalicilatos para que reporten cualquier tipo de sangrado inexplicado, púrpura, dolor de garganta, fiebre o malestar, que ocurran durante el tratamiento. También debe realizarse recuento sanguíneo y si se encuentra discrasia sanguínea suspender inmediatamente la droga.

SULFASALAZINA**R: B****Tableta 500 mg****Indicaciones**

Tratamiento de colitis ulcerativa leve, moderada y severa.

Dosis

Adultos: VO, ataque agudo 1 - 2 g 4 v/d hasta que se produce la remisión (en caso necesario

corticoides también puede ser determinado), dosis de mantenimiento de 500 mg 4 v/d.

Niños de más de 2 años: Ataque agudo 40 - 60 mg/kg/d, dosis de mantenimiento 20 - 30 mg/kg/d.

Farmacocinética

Absorción 20%. Se distribuye en suero, tejido conectivo, fluidos séricos, hígado, paredes intestinales. UPP en 99%. Su $t_{1/2}$ entre 5 - 10 h, tiempo de concentración sérica máxima 1,5 - 6 h. Eliminación renal 75 - 91%, fecal.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la placenta, en el tercer trimestre teóricamente riesgo de hemólisis neonatal, dar a la madre suplementos adecuados de ácido fólico. **(2) Lactancia:** se excreta en cantidades pequeñas por la leche materna, existe reporte de diarrea con sangre y salpullidos, teóricamente riesgo de hemólisis neonatal sobre todo en infantes deficientes de G6PDH. **(3) Pediatría:** contraindicado en niños menores de 2 años, puede causar kernicterus. **(4) Geriatria:** no se ha demostrado problemas en esta población. **(5) Insuficiencia hepática:** ajustar la dosis, puede causar hepatotoxicidad. **(6) Insuficiencia renal:** la función renal deben ser monitoreados antes de comenzar un aminosalicilatos orales, a los 3 meses de tratamiento, y luego cada año durante el tratamiento (con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal), moderado riesgo de toxicidad incluyendo cristalurea, dar mayor ingesta de fluidos, en insuficiencia renal severa evitar la administración del medicamento si el aclaramiento de creatinina es inferior a 15 mL/min, monitorear función renal antes de iniciar tratamiento oral. **(7) Antecedentes de alergia o asma.** **(8) Deficiencia de G6PDH.** **(9) Discrasias sanguíneas.** **(10) Riesgo de toxicidad hematológica y hepática.** **(11) Porfiria aguda.** **(12) Estados de acetiladores lentos.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a sulfas, sulfonamidas, salicilatos, obstrucción intestinal, obstrucción urinaria, reacciones alérgicas previas a sulfasalazina, porfiria, niños menores de 2 años, alergia severa, asma bronquial, discrasias sanguíneas, deficiencia de G6PDH, insuficiencia hepática, insuficiencia renal.

Reacciones adversas

Frecuentes: tos, insomnio, mareos, fiebre, alteraciones hematológicas (como anemia por cuerpos de Heinz, anemia megaloblástica), la proteinuria, tinnitus, estomatitis, alteraciones del gusto, prurito.

Poco frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, exacerbación de síntomas de colitis, dolor de cabeza, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, prurito, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica, fotosensibilidad, anafilaxia, enfermedad del suero).

Raras: pancreatitis aguda, hepatitis, miocarditis, pericarditis, trastornos pulmonares (incluida eosinofilia y alveolitis fibrosante), neuropatía periférica, trastornos de la sangre (agranulocitosis, anemia aplásica, leucopenia, metahemoglobinemia, neutropenia y trombocitopenia), nefritis intersticial, síndrome nefrótico, mialgia, artralgia, LES, síndrome de Down, Stevens-Johnson, alopecia, pérdida de apetito, fiebre, trastornos de la sangre (anemia de Heinz, anemia megaloblástica, anemia hemolítica), complicaciones oculares (edema periorbital), estomatitis, parotiditis; ataxia, meningitis aséptica, vértigo, tinnitus, insomnio, depresión, alucinaciones, nefrotoxicidad, (proteinuria, cristaluria, hematuria); oligospermia, orina, piel y otros fluidos corporales pueden ser coloreadas de amarillo-naranja, algunos lentes de contacto blandos pueden ser teñidos, cianosis; exacerbación de la colitis ulcerosa, hepatitis, neumonitis intersticial, disnea, convulsiones, vasculitis, ataxia, alucinaciones, alteraciones del olfato, parotiditis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para disminuir la absorción vaciar el estómago por inducción de emesis con jarabe de ipecacuana (teniendo cuidado de evitar la aspiración) o por lavado gástrico. Para mejorar la eliminación alcalinizar orina, cateterizar los uréteres cuando existe insuficiencia renal por completo bloqueo de cristales. El bajo peso molecular de la sulfasalazina y sus metabolitos pueden facilitar la eliminación por diálisis.

Interacciones**Medicamentos**

Tiopurinas: puede incrementarse el riesgo de leucopenia.

Anticoagulantes coumarínicos, hidantoína o anticonvulsivantes: antidiabéticos orales pueden ser desplazados de los sitios de UPP y puede ser inhibido su metabolismo.

Hemolíticos: puede incrementar el potencial efecto tóxico colateral.

Hepatotóxicos: puede incrementarse incidencia de hepatotoxicidad.

Metotrexate: puede potenciarse su efecto.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticamente cerrados.

Información básica para el paciente

Los pacientes deben ser advertidos de informar cualquier inexplicable sangrado, hematomas, púrpura, dolor de garganta, fiebre o malestar que se produce durante el tratamiento.

Advertencia complementaria

Realizar recuento sanguíneo y suspender inmediatamente tratamiento si existe sospecha de discrasia sanguínea. Monitorear pruebas de función hepáticas.

17.4 Antiespasmódicos

Las propiedades de relajamiento del músculo liso de los antimuscarínicos y otras drogas antiespasmódicas pueden ser útiles en el síndrome del intestino irritable y en la enfermedad

diverticular. La acción antisecretora gástrica efectuada por las drogas antimuscarínicas convencionales es de pequeña importancia práctica, se ha reemplazado por la actividad antisecretora más poderosa y específica de los antagonistas H_2 -receptor de histamina e inhibidores de la bomba de protones.

Los antiespasmódicos pertenecen a dos grupos farmacológicos distintos, los que actúan por mecanismo anticolinérgico y los que ejercen acción directa sobre el músculo liso. Otra diferencia es que la absorción oral de los compuestos cuaternarios es más irregular que la de las aminas terciarias, por ello existen mayores variaciones individuales en la respuesta.

Los antiespasmódicos anticolinérgicos o antimuscarínicos actúan antagonizando a la acetilcolina en los receptores muscarínicos. Se suelen clasificar en anticolinérgicos con estructura de amina terciaria y anticolinérgicos con estructura de amina cuaternaria. Se diferencian principalmente porque los derivados de la amina terciaria no atraviesan la barrera hematoencefálica y en caso de intoxicación, hay menos riesgos de pérdida de memoria, excitación psíquica o alucinaciones.

Los antimuscarínicos que se usan para el espasmo del músculo liso gastrointestinal incluyen aminas terciarias (sulfato de atropina) y compuestos de amonio cuaternario (butilbromuro de hioscina). Los compuestos de amonio cuaternario son menos liposolubles que la atropina y puede ser menos probable que crucen la barrera hemato-encefálica; también se absorben bien. Aunque la probabilidad de efectos adversos centrales de la atropina como la confusión es menor, los efectos adversos periféricos de los compuestos de amonio cuaternario son comunes. El butilbromuro de hioscina es un antiespasmódico gastrointestinal pobremente absorbido.

Los antimuscarínicos debe usarse con precaución (debido al riesgo elevado de efectos adversos) en síndrome Down, en niños y en

ancianos; en la enfermedad de reflujo gastroesofágico, diarrea, colitis ulcerativa, infarto agudo de miocardio, hipertensión, taquicardia, hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca, pirexia, embarazo y lactancia.

Se contraindican antimuscarínicos en el glaucoma del ángulo cerrado, miastenia gravis, íleo paralítico, estenosis pilórica e hipertrofia prostática.

ATROPINA SULFATO R: C

Inyectable 250 $\mu\text{g/mL}$ (0,25 mg/mL), 500 $\mu\text{g/mL}$ (0,5 mg/mL)

Indicaciones

Tratamiento de síndrome de intestino irritable.

Dosis

Adultos: Inyección IM, IV o SC, 400 a 600 μg (0,4 - 0,6 mg)/4 - 6 h.

Niños: 0,01 mg/kg de peso corporal, sin sobrepasar 0,4 mg ó 0,3 mg/m² de superficie corporal, en intervalos de 4 - 6 h.

Farmacocinética

Respuesta máxima, inyección, 50 - 100 min, tiempo de concentración máxima, IM 30 min, IV 10 min. Se distribuye en la leche materna, en todo el cuerpo y cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica. UPP moderada. Biotransformación hepática, por hidrólisis enzimática. El $t_{1/2}$ de eliminación en adulto es 4 h y en niños 6,5 h. Excreción renal 30 - 50%. No es hemodializable.

Precauciones

(1) Embarazo: no se sabe que es perjudicial; fabricante aconseja precaución, atraviesa la placenta, la administración IV durante el embarazo o al final del mismo puede producir taquicardia en el feto. **(2) Lactancia:** pueden inhibir la lactación, se distribuyen a la leche materna, aunque las cantidades no se han cuantificado, el uso crónico de estos medicamentos deben evitarse durante la lactancia ya que los niños suelen ser muy sensibles a

efectos de anticolinérgicos. (3) **Pediatría:** lactantes y niños pequeños son especialmente susceptibles a efectos tóxicos de anticolinérgicos, se recomienda estrecha vigilancia para lactantes y niños con parálisis espástica o daño cerebral, ya que se ha informado aumento de respuesta a anticolinérgicos en estos pacientes, a menudo es necesaria ajustar dosis, cuando se administran anticolinérgicos a niños siendo la temperatura ambiental elevada existe el riesgo de rápido aumento de temperatura corporal a causa de estos medicamentos por supresión de la actividad de la glándula del sudor, puede ocurrir en niños que tienen grandes dosis de anticolinérgicos reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad. (4) **Geriatría:** pueden responder a dosis habituales con excitación, agitación, somnolencia o confusión, son especialmente susceptibles a efectos secundarios anticolinérgicos: estreñimiento, sequedad de boca y retención urinaria (especialmente en varones), la medicación debería ser suprimida si se producen estos efectos secundarios, continúan o son graves, se recomienda precaución debido al peligro de precipitación de glaucoma sin diagnosticar, la memoria puede ser afectada gravemente en pacientes geriátricos, especialmente aquellos que ya tienen problemas de memoria, con el uso continuado de estos fármacos por bloqueo de la acción de la acetilcolina, responsable de muchas funciones del cerebro, incluidas las funciones de memoria. (5) **Insuficiencia hepática:** disminuye su metabolismo y aumenta toxicidad. (6) **Insuficiencia renal:** disminuye su eliminación y aumenta toxicidad. (7) **Síndrome de Down.** (8) **Enfermedad de reflujo gastroesofágico.** (9) **Diarrea.** (10) **Colitis ulcerativa.** (11) **IMA.** (12) **Hipertensión.** (13) **Individuos susceptibles a glaucoma de ángulo cerrado.** (14) **Cirugía cardíaca.** (15) **Pirexia.** (16) **Enfermedades que se caracterizan por taquicardia (incluyendo hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca).** (17) **Neuropatía autonómica.** (18) **Pacientes debilitados:** pueden responder a las dosis usuales con ex-

citación, agitación, somnolencia o confusión. (19) **Fiebre.** (20) **Individuos susceptibles al glaucoma de ángulo cerrado.**

Contraindicaciones

Glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma de ángulo abierto, hernia hiatal asociada con esofagitis de reflujo, atonía intestinal en el anciano o paciente debilitado, obstrucción pilórica, taquicardia, colitis ulcerativa, miastenia gravis, íleo paralítico, estenosis pilórica e hipertrofia prostática, enfermedades cardíacas, especialmente arritmias cardíacas, ICC, enfermedad arterial coronaria y estenosis mitral.

Reacciones adversas

Frecuentes: estreñimiento, bradicardia transitoria (seguida de taquicardia, palpitaciones y arritmias), reducción de secreciones bronquiales, urgencia urinaria y retención, dilatación de pupilas con pérdida de la acomodación, fotofobia, sequedad de boca, enrojecimiento y sequedad de piel.

Poco frecuentes: confusión (especialmente en personas de edad avanzada), náuseas, vómitos, vértigo.

Muy raras: glaucoma de ángulo cerrado.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento para sobredosis de antimuscarínicos emesis o lavado gástrico con solución de ácido tánico 4%, administración de una papilla acuosa de carbón adsorbente; para revertir los síntomas antimuscarínicos severos administrar fisostigmina lentamente por vía IV en dosis de 0,5 - 2 mg (0,5 - 1 mg en niños, hasta una dosis total de 2 mg) a una velocidad no superior a 1 mg/min, se puede administrar en dosis repetidas de 1 - 4 mg, según necesidades, hasta una dosis total de 5 mg en adultos; o también se puede administrar metilsulfato de neostigmina por vía IM en dosis de 0,5 - 1 mg, repetidos a intervalos de 2 - 3 h ó por vía IV en dosis de 0,5 - 2 mg repetidos según necesidades; para controlar la excitación o el delirio administrar pequeñas dosis de un barbitúrico de acción corta (100

mg de tiopental sódico) o benzodiazepinas, o una infusión rectal de solución de hidrato de cloral al 2%; para restablecer la presión arterial infusión de bitartrato de norepinefrina o metaraminol; respiración artificial con oxígeno, si es necesaria para la depresión respiratoria; hidratación suficiente y tratamiento sintomático si es necesario.

Interacciones

Medicamentos

Antiácidos o antidiarreicos adsorbentes: su uso simultáneo de estos medicamentos pueden reducir la absorción de los anticolinérgicos, lo que disminuye la eficacia terapéutica, las dosis de estos medicamentos deben espaciarse 2 o 3 h, aparte de las dosis de anticolinérgicos.

Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica: el uso concomitante con anticolinérgicos puede intensificar el efecto anticolinérgico.

Ketoconazol: los anticolinérgicos pueden aumentar el pH gastrointestinal, resultando posiblemente en una marcada reducción en la absorción de ketoconazol durante el uso concomitante con anticolinérgicos, los pacientes deben ser advertidos de tomar estos medicamentos al menos 2 horas después de ketoconazol.

Cloruro de potasio: el uso concomitante con anticolinérgicos pueden aumentar la gravedad induciendo lesiones gastrointestinales.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Prueba de secreción de ácido gástrico: el uso concomitante de anticolinérgicos puede antagonizar el efecto de la histamina penta-gastrina en la evaluación de la función secretora de ácido gástrico, no se recomienda la administración de anticolinérgicos, durante las 24 horas anteriores a la prueba.

Fenolsulfontaleina (PSP): el uso concomitante de la atropina, no se recomienda en pacientes que recibieron la prueba de excreción de PSP.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 15 - 30°C. Proteger de la congelación.

Información básica para el paciente

Precaución durante el ejercicio en clima caliente, puede provocar un sobrecalentamiento o golpe de calor, posible aumento de la sensibilidad de los ojos a la luz, precaución sobre la abrupta retirada, precaución al conducir o hacer cosas que requieren de alerta si se produce visión borrosa, posibles mareos o somnolencia; precaución al levantarse repentinamente de una posición de sentado o acostado puede presentar mareos.

Advertencia complementaria

Puede ser administrada por inyección IM, SC o IV, luego de la administración parenteral da sensación de mareo temporal y puede producir irritación local, el uso prolongado de anticolinérgicos puede disminuir o inhibir el flujo salival, contribuyendo al desarrollo de caries, enfermedad periodontal, candidiasis oral y malestar.

ESCOPOLAMINA
BUTILBROMURO

R: C

Inyectable 20 mg/mL

Tableta 10 mg

Indicaciones

Antiespasmódico (alivio sintomático de trastornos gastrointestinales caracterizado por el espasmo del músculo liso).

Dosis

Adultos: VO 10 - 20 mg 3 - 4 v/d, la dosis puede ser ajustada de acuerdo a la tolerancia y necesidad, IM, IV, SC 10 - 20 mg 3 - 4 v/d la dosis puede ser ajustada de acuerdo a la tolerancia y necesidad.

Niños: VO la dosis no ha sido establecida, IM, IV, SC la dosis no ha sido establecida.

Farmacocinética

Absorción rápida en el TGI, también entra en la circulación a través de las mucosas del cuerpo. La duración de acción VO es 30 - 60 min y parenteral 4 h. Se distribuye ampliamente

en todo el cuerpo, cruza fácilmente la BHE, se distribuye en la leche materna, y la UPP es baja. Metabolismo hepático por hidrólisis enzimática. Su excreción es renal, 30 - 50%. El 1/2 de eliminación es 8 h.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han hecho estudios en humanos, se recomienda utilizar sólo si el potencial beneficio supera riesgo, atraviesa la placenta. **(2) Lactancia:** pueden inhibir lactación, se distribuyen en leche materna. **(3) Pediatría:** lactantes y niños pequeños son especialmente susceptibles a efectos tóxicos de anticolinérgicos, se recomienda estrecha vigilancia para lactantes y niños con parálisis espástica o daño cerebral, ya que se ha informado aumento de respuesta a anticolinérgicos, en estos pacientes es necesario ajustar la dosis, cuando los anticolinérgicos se dan a los niños siendo la temperatura ambiental elevada, existe riesgo de un rápido aumento de temperatura corporal por supresión de actividad de glándula del sudor, puede ocurrir en niños que reciben grandes dosis de anticolinérgicos reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad. **(4) Geriatría:** pueden responder a las dosis habituales con excitación, agitación, somnolencia o confusión, son especialmente susceptibles a efectos secundarios anticolinérgicos: estreñimiento, sequedad de boca y retención urinaria (especialmente en varones), si se producen estos efectos secundarios, continúan o son graves la medicación debería ser suprimida, se recomienda precaución debido al peligro de la precipitación de glaucoma sin diagnosticar, con el uso continuado de estos fármacos la memoria puede ser afectada gravemente en los pacientes geriátricos, especialmente aquellos que ya tienen problemas de memoria, porque los anticolinérgicos bloquean la acción de acetilcolina que es responsable de muchas funciones del cerebro, incluidas las funciones de memoria. **(5) Insuficiencia hepática. (6) Insuficiencia renal. (7) Diarrea. (8) Colitis ulcerativa. (9) IMA. (10) Hipertensión. (11)**

Taquicardia. (12) Síndrome de Down. (13) Enfermedad de reflujo gastroesofágico. (14) Hipertiroidismo. (15) Insuficiencia cardíaca. (16) Cirugía cardíaca. (17) Pírexia. (18) Glaucoma de ángulo cerrado. (19) Pacientes debilitados: pueden responder a dosis usuales con excitación, agitación, somnolencia o confusión. **(20) Neuropatía autonómica.**

Contraindicaciones

Glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma de ángulo abierto, hernia hiatal asociada con esofagitis de reflujo, atonía intestinal en el anciano o paciente debilitado, taquicardia, colitis ulcerativa, miastenia gravis, íleo paralítico, estenosis pilórica e hipertrofia prostática, enfermedades cardíacas, especialmente arritmias cardíacas, ICC, enfermedad arterial coronaria, estenosis mitral, megacolon tóxico.

Reacciones adversas

Frecuentes: estreñimiento, bradicardia transitoria (seguida de taquicardia, palpitaciones y arritmias), la reducción de las secreciones bronquiales, urgencia urinaria y la retención, la dilatación de las pupilas con pérdida de la acomodación, fotofobia, sequedad de boca, enrojecimiento y sequedad de la piel.

Poco frecuentes: confusión (especialmente en las personas de edad avanzada), náuseas, vómitos, vértigo.

Muy raras: glaucoma de ángulo cerrado.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento para la sobredosis de antimuscarínicos: emesis o lavado gástrico con solución de ácido tánico al 4%, administración de una papilla acuosa de carbón adsorbente; para revertir síntomas antimuscarínicos severos administrar fisostigmina lentamente por vía IV en dosis de 0,5 - 2 mg (0,5 - 1 mg en niños, hasta una dosis total de 2 mg) a una velocidad no superior a 1 mg/min, se puede administrar en dosis repetidas de 1 - 4 mg, según necesidades, hasta una dosis total de 5 mg en adultos; o también se puede admi-

nistrar metilsulfato de neostigmina por vía IM en dosis de 0,5 - 1 mg, repetidos a intervalos de 2 - 3 h ó por vía IV en dosis de 0,5 - 2 mg repetidos según necesidades; para controlar la excitación o el delirio pequeñas dosis de un barbitúrico de acción corta (100 mg de tiopental sódico) o benzodiazepinas, o una infusión rectal de solución de hidrato de cloral al 2%; para restablecer presión arterial infusión de bitartrato de norepinefrina o metaraminol; respiración artificial con oxígeno si es necesaria para la depresión respiratoria; hidratación suficiente y tratamiento sintomático si es necesario.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol: incrementa su efecto sedativo.

Antiácidos o anti diarreicos adsorbentes: su uso simultáneo de estos medicamentos pueden reducir la absorción de anticolinérgicos y disminuye eficacia terapéutica, las dosis de estos medicamentos deben espaciarse 2 o 3 horas, aparte de las dosis de anticolinérgicos.

Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica: el uso concomitante con anticolinérgicos puede intensificar el efecto anticolinérgico.

Ketoconazol: los anticolinérgicos pueden aumentar el pH gastrointestinal, resultando posiblemente en una marcada reducción en la absorción de ketoconazol durante el uso concomitante con anticolinérgicos, los pacientes deben ser advertidos de tomar estos medicamentos al menos 2 horas después de ketoconazol.

Cloruro de potasio: el uso concomitante con anticolinérgicos pueden aumentar la gravedad induciendo lesiones gastrointestinales.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Prueba de secreción de ácido gástrico: el uso concomitante de anticolinérgicos puede antagonizar el efecto de la histamina pentagastrina en la evaluación de la función secretora de ácido gástrico, no se recomienda la administración de anticolinérgicos, durante las 24 horas anteriores a la prueba.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar las tabletas entre 15 - 30°C. Conservar en envases herméticamente cerrados. Proteger los inyectables del congelamiento.

Información básica para el paciente

Evitar la ingesta de alcohol u otros depresores del SNC, la administración de anticolinérgicos 30 minutos a 1 hora antes de las comidas se recomienda para maximizar la absorción, precaución durante el ejercicio en clima caliente, puede provocar un sobrecalentamiento o golpe de calor, posible aumento de la sensibilidad de los ojos a la luz, precaución sobre la abrupta retirada, precaución al conducir o hacer cosas que requieren de alerta si se produce visión borrosa, posibles mareos o somnolencia; precaución al levantarse repentinamente de una posición de sentado o acostado posibles mareos.

Advertencia complementaria

Se puede administrar por vía IM, IV ó SC, después de la administración parenteral puede presentarse sensación de mareo e irritación local, el uso prolongado de anticolinérgicos pueden disminuir o inhibir el flujo salival, contribuyendo al desarrollo de caries, enfermedad periodontal, candidiasis oral y malestar. Se ha reportado después de la retirada repentina de grandes dosis de escopolamina butilbromuro: vómitos, malestar, sudoración, mareos transitorios, salivación.

17.5 Laxantes

El uso a largo plazo de laxantes estimulantes como picosulfato de sodio es necesario cuando se necesita prevenir la repetición de impacción fecal (fecaloma).

Los laxantes estimulantes aumentan la motilidad intestinal y a menudo causan calambre abdominal; deben evitarse en la obstrucción intestinal. El uso prolongado de laxantes estimulantes puede precipitar cuadros de atonía intestinal e hipocalcemia.

GLICEROL**R: C****SUP****Indicaciones**

Estreñimiento.

Dosis**Adultos y niños mayores de 12 años:** 4 g.**Niños menores de 1 años:** 1g.**Niños 1 - 12 años:** 2 g.

Humedecer el supositorio con agua antes de su uso, los supositorios debe mantenerse durante 15 min.

Farmacocinética

Evacuación de heces del recto entre 15 a 30 minutos.

Precauciones**(1) Deshidratación severa. (2) Confusión mental. (3) Hipervolemia. (4) Insuficiencia cardíaca. (5) Insuficiencia hepática. (6) Insuficiencia renal. (7) Cefalea. (8) Náuseas. (9) Vómitos. (10) Hemólisis. (11) Hiperglucemia e hiperosmolaridad:** puede ocurrir con terapia de glicerol.**Contraindicaciones**

Dolor abdominal agudo, náuseas, vómitos u otros síntomas de apendicitis no diagnosticada o dolor abdominal, hipersensibilidad a cualquier componente en la preparación, deshidratación severa, inminente o edema pulmonar agudo franco, descompensación cardíaca grave, anuria bien establecida.

Reacciones adversas**Poco frecuentes:** molestias, irritación, quemazón en la zona de aplicación del supositorio, dolor, tenesmo, hiperemia de la mucosa rectal con cantidades mínimas de hemorragia, también puede ocurrir descarga de moco.**Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves**

Los síntomas típicos de abuso de laxantes incluyen dolor abdominal, debilidad, fatiga, sed, vómitos, edema, dolor de huesos (debido a la

osteomalacia), desequilibrio hidroelectrolítico, hipalbuminemia (debido a la pérdida de proteínas, gastroenteropatía), y síndromes que imitan colitis.

Información básica para el paciente

Los supositorios deben ser humedecidos con agua tibia antes de ser insertado en el recto alto y mantenerse en el recto durante el mayor tiempo posible.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura menor de 15°C. Conservar en envases herméticos.

Advertencia complementaria

Si se produce estreñimiento (es decir, disminución de la frecuencia de las evacuaciones es prolongado y difícil el paso de las heces), la causa debe ser identificada cuidadosamente antes de iniciar el uso de laxantes. Su uso en lactantes y niños debe evitarse. Los laxantes estimulantes son los laxantes con más probabilidades de producir efectos adversos. El uso crónico o sobredosis de laxantes pueden producir diarrea persistente, hipocalcemia, pérdida de factores nutricionales esenciales, deshidratación. El uso prolongado de laxantes, especialmente los laxantes estimulantes, se han asociado con dependencia, estreñimiento crónico y pérdida de función intestinal normal. Los laxantes deben utilizarse con frecuencia como sea posible, en la dosis eficaz más baja, generalmente durante un período no superior a una semana; los laxantes deben utilizarse sólo por períodos prolongados bajo la dirección de un médico y como parte de un régimen terapéutico cuidadosamente planificada.

LACTULOSA**R: C****Liq. oral 3,33 mg/5 mL****Indicaciones**

Estreñimiento.

Dosis**Adultos:** Inicialmente 15 mL 2 v/d ajustar de acuerdo a la necesidad del paciente.

Niños: Menores de 1 a 2,5 mL, 2 v/d, 1 - 5 a 5 mL, 2 v/d, 5 - 10 a 10 mL 2 v/d.

Farmacocinética

Respuesta inicial, estreñimiento, VO, 24 - 48 h, menos del 3% de una dosis de lactulosa es absorbido por el intestino delgado, la droga absorbida no se metaboliza y se excreta en la orina sin cambios en 24 horas, la droga no absorbida llega al colon sin cambios, donde es metabolizada por las bacterias para formar ácido láctico y pequeñas cantidades de ácidos acético y fórmico. Las bacterias normalmente presentes en el colon, capaces de metabolizar lactulosa son Lactobacilos, Bacteroides, Escherichia coli y clostridios. La excreción es renal 3%, bilis y heces en pequeñas cantidades.

Precauciones

(1) **Embarazo:** su uso durante el embarazo no ha sido estudiado en humanos, debe utilizarse sólo si es necesario. (2) **Lactancia:** no se sabe si se distribuye en la leche, debe utilizarse con precaución en mujeres lactantes. (3) **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad de su uso. (4) **Geriatría:** mayor riesgo de deshidratación. (5) **Insuficiencia hepática grave subyacente.** (6) **Insuficiencia renal.** (7) **Intolerancia a la lactosa.** (8) **Diarrea con agotamiento de fluidos y potasio.** (9) **Proctoscopia.** (10) **Colonoscopia.** (11) **Pacientes debilitados durante más de 6 meses con tratamiento con lactulosa** deben medir periódicamente durante el tratamiento electrolitos séricos (potasio, cloro, dióxido de carbón). (12) **Diabetes mellitus.** (13) **Laxantes.** (14) **Diarreas.**

Contraindicaciones

Obstrucción intestinal, galactosemia, laxantes, pacientes que requieren dieta baja de galactosa, apendicitis o síntomas, hemorragia rectal no diagnosticada, ICC o hipertensión, diabetes mellitus.

Reacciones adversas

Frecuentes: durante los primeros días de terapia, produce distensión abdominal por

gases, eructos, flatulencia y/o molestias abdominales: cólicos, diarrea indica sobredosis y responde a la reducción de la dosis, posibles complicaciones de la diarrea: pérdida de fluidos, hipopotasemia, y hipernatremia. Los infantes que reciben lactulosa pueden desarrollar deshidratación e hiponatremia.

Poco frecuentes: náuseas (se puede reducir mediante la administración de agua, jugo de fruta o con las comidas), vómitos, irritación de la piel alrededor de la zona rectal, formación de gases, aumento de sed, diarrea, distensión abdominal, flatulencia, calambres abdominales, dolor epigástrico, anorexia, hipernatremia y acidosis láctica.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Administrar medidas sintomáticas y de soporte, sustitución de líquidos y electrolitos, según sea necesario.

Interacciones

Medicamentos

Cumarinas: lactulosa posiblemente aumenta efecto anticoagulante de cumarinas.

Laxantes: produce heces blandas que pueden ser falsamente interpretadas como una indicación de que la dosis adecuada de lactulosa se ha logrado.

Alteración en pruebas de laboratorio

Concentraciones de glucosa sanguínea: puede estar elevado después de uso prolongado.

Concentraciones séricas de potasio: puede estar disminuido, puede ocurrir hipokalemia después de uso prolongado.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 - 30°C. El calor provoca turbidez y la luz oscurecimiento de las soluciones. Los fabricantes afirman que estos cambios no indican pérdida de potencia. Evitar congelar las soluciones.

Información básica para el paciente

Para mejorar el sabor puede tomar el medicamento con medio vaso de agua, con jugo de

fruta, agua o leche. El uso indebido o prolongado puede producir dependencia en la función intestinal, beber diariamente al menos de 6 a 8 vasos de líquidos para ayudar a ablandar las heces.

Advertencia complementaria

La seguridad y la eficacia de la droga para el tratamiento de la constipación crónica en niños no han sido establecidas, efectuar determinaciones periódicas de concentraciones de potasio sérico durante el tratamiento a largo plazo con lactulosa.

17.6 Medicamentos utilizados en la diarrea

La primera opción de tratamiento en la diarrea aguda, como en gastroenteritis, es la prevención o tratamiento de fluidos y agotamiento de electrolitos. Esto es particularmente importante en los infantes y en los pacientes débiles y mayores, la deshidratación severa requiere el reemplazo urgente de fluidos y electrolitos.

Cuando una diarrea es problema mundial, de lejos la indicación más importante para el reemplazo de fluido y electrolitos es mediante la terapia de rehidratación oral. La absorción intestinal de sodio y agua es reforzada por la glucosa (y otros hidratos de carbono). El reemplazo de fluido y electrolitos perdido a través de la diarrea puede lograrse por consiguiente dando soluciones que contienen sodio, potasio, y glucosa u otro hidrato de carbono como el almidón de arroz.

Las soluciones de rehidratación oral deben reforzar la absorción de agua y electrolitos, reemplazar adecuadamente y de manera segura el déficit del electrolitos; contener un agente alcalinizante para contrarrestar la acidosis; es ligeramente hipo-osmolar (aproximadamente 250 mmol/L) para prevenir la posible inducción de diarrea osmótica; es simple usar en el hospital y en casa; son agradables y aceptables, sobre todo a los niños, están disponibles.

La rehidratación debe ser rápido durante 3 a 4 horas (excepto en deshidratación con hipernatremia en que los rehidratación deben ocurrir por encima de 12 horas y lentamente). El paciente debe recuperarse después de la rehidratación inicial y si todavía permanece deshidratado el reemplazo del fluido rápido debe continuar.

17.6.1 Rehidratación oral

SALES DE REHIDRATACIÓN ORAL

R: C

PLV 20,5 g/L

Componentes para 1 litro de solución glucosada con electrolitos

glucosa 13,5 g/L
cloruro de sodio 2,6 g/L
cloruro de potasio 1,5 g/L
citrato trisódico dihidratado 2,9 g/L
concentración molar siguiente:
glucosa 75 mEq/L
sodio 75 mEq o mmol/L
cloruro 65 mEq o mmol/L
potasio 20 mEq o mmol/L
citrate 10 mmol/L
osmolaridad 245 mOsm/L

Indicaciones

Terapia de rehidratación oral (diarreas).

Dosis

Adultos: 200 a 400 mL de solución de rehidratación oral luego de cada deposición suelta.

Niños: 200 mL luego de cada deposición suelta y para los infantes es 1 a 1,5 veces su volumen del alimento usual.

Farmacocinética

Tiempo de efecto máximo entre 8 - 12 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no han sido documentados problemas en seres humanos. (2) **Lactancia:** no han sido documentados problemas en seres humanos, continuar la lactancia

durante el tratamiento y mantenimiento de las fases de la terapia de rehidratación oral, es de vital importancia para el manejo de la diarrea. (3) **Pediatría:** aunque la terapia de rehidratación oral parece ser segura y eficaz en los recién nacidos, no ha sido evaluado en niños prematuros. El rango de concentraciones de sodio recomendada por la Academia Americana de Pediatría en Nutrición es de 40 a 60 mEq/L para el mantenimiento de soluciones y el 75 a 90 mEq/L de soluciones para rehidratación. Para permitir la adecuada ingesta de agua libre en la prevención de hipernatremia puede continuar con el uso de la SRO-OMS, soluciones de bicarbonato o citrato, alimentación (incluida la leche materna). (4) **Geriatría:** soluciones de hidratos de carbono y electrolitos son bien tolerados por los pacientes de edad avanzada. (5) **Insuficiencia renal.** (6) **Insuficiencia hepática.** (7) **Deficiente absorción de glucosa.**

Contraindicaciones

Oliguria o anuria, deshidratación, severa, síntomas de choque, diarrea severa, mala absorción de glucosa, incapacidad para beber, vómitos graves y sostenidos, obstrucción intestinal, íleo paralítico, intestino perforado.

Reacciones adversas

Frecuentes: vómitos.

Poco frecuentes: hipernatremia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte.

Interacciones

Medicamentos

No se han reportado.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Hipernatremia.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en envases herméticos. Consumir en tiempo no mayor a 24 horas.

Información básica para el paciente

Una vez completada la rehidratación, se previene la deshidratación mediante la indicación al paciente a tomar volúmenes normales de líquidos y de continuar las pérdidas, mediante la sustitución con una solución de rehidratación oral, en los lactantes, la lactancia materna o fórmula se debe ofrecer entre las bebidas de rehidratación oral, comer alimentos blandos: cereales, bananas, guisantes, frijoles cocidos y papas para mantener la nutrición, si la diarrea no mejora en 1 a 2 días o empeora durante el tratamiento con este medicamento consultar con el médico, tan pronto como sea posible si los signos de deshidratación grave se producen: piel pastosa (disminución turgencia piel), ojos hundidos, mareos, debilidad o cansancio, irritabilidad, pérdida de peso.

Advertencia complementaria

La rehidratación debe ser rápida dentro de 3 a 4 horas (excepto en deshidratación hipernatémica en cuyo caso la rehidratación debería ocurrir más lentamente durante 12 horas). El paciente debe ser reevaluado después de la rehidratación inicial, si todavía continúa deshidratado debe continuar una rápida reposición de líquidos.

17.6.2 Medicamentos para la diarrea en niños

ZINC SULFATO

R: C

Liq. oral Equivalente 10 mg/5 mL Zn

Tableta equivalente 20 mg Zn

Indicaciones

Manejo de la diarrea aguda.

Dosis

Directrices de la OMS sobre el manejo de la diarrea aguda recomiendan 10 a 14 d de suplementos de zinc VO en dosis de 10 mg/d para los niños menores de 6 meses de edad, y 20 mg/d para los niños mayores.

Farmacocinética

La absorción de zinc en el TGI es incompleta y se reduce en la presencia de algunos componentes de la dieta como fitatos. La biodisponibilidad de zinc en la dieta varía mucho entre las diferentes fuentes, pero es de 20 - 30%, el zinc se distribuye por todo el cuerpo, las concentraciones más altas se encuentran en el músculo, hueso, piel, ojo y fluidos de la próstata. Se excreta principalmente en las heces, la regulación de las pérdidas fecales es importante en la homeostasis de zinc. Pequeñas cantidades se pierden en la orina y el sudor.

Precauciones

- (1) **Embarazo:** no se han documentado problemas en seres humanos con la ingesta normal de cantidades diarias recomendadas. Sin embargo no se han hecho, estudios, adecuados y bien controlados en seres humanos.
- (2) **Lactancia:** no se han documentado problemas en seres humanos con la ingesta normal de cantidades diarias recomendadas. (3) **Pediatría:** no se han documentado problemas en pediatría con la ingesta normal de cantidades diarias recomendadas.

Contraindicaciones

Deficiencia de cobre.

Reacciones adversas

Dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, irritación gástrica y gastritis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En la sobredosis aguda de sales de zinc las manifestaciones se presentan por cuanto son corrosivos, debido a la formación de cloruro de zinc por el ácido del estómago, el tratamiento consiste en dar leche o carbonatos alcalinos y carbón activado. El uso de eméticos o lavado gástrico debe ser evitado. Las concentraciones de zinc de alta en el suero puede ser reducido mediante el uso de un fármaco quelante como edetato de sodio de calcio (de sodio y calcio edetato).

Interacciones

Medicamentos

Suplementos de hierro: la absorción del zinc puede ser reducido por los suplementos de hierro.

Penicilamina, preparados que contienen fósforo y tetraciclinas: su uso simultáneo con **cobre y zinc**, los suplementos de zinc reducen la absorción del cobre.

Información básica para el paciente

Para disminuir las reacciones adversas las sales de zinc se toman con el estómago vacío y pueden ser reducidos dándoles con las comidas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en recipiente hermético.

Advertencia complementaria

El uso prolongado de altas dosis de suplementos de zinc VO, conduce a deficiencia de cobre asociada con anemia sideroblástica y neutropenia, recuentos de sangre total y el colesterol sérico deben ser monitoreados para detectar signos tempranos de deficiencia de cobre. Toxicidad de zinc se produce después del uso de agua contaminada en las soluciones de hemodiálisis.

17.7 Otros medicamentos gastrointestinales

MONOETANOLAMINA R: C OLEATO

Inyectable 5%

Indicaciones

Escleroterapia de las varices esofágicas (tratamiento).

Dosis

Adultos: Dosis usual, várices esofágicas sangrantes, IV, 1,5 - 5 mL por varices, hasta una dosis máxima de 20 mL por sesión de trata-

miento. Dosis límite de prescripción 20 mL por sesión de tratamiento.

Niños: Dosis usual, várices esofágicas sangrantes, IV, 2 - 3 mL por varices, hasta una dosis máxima de 10 a 20 mL por sesión de tratamiento. Dosis límites habituales de prescripción pediátrica 10 - 20 mL por sesión de tratamiento.

Farmacocinetica

Después de la inyección en una varices esofágicas, oleato de etanolamina se elimina de la zona de inyección dentro de los 5 minutos a través de la vena porta.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios en humanos. (2) **Lactancia:** no se conoce si está distribuido en la leche materna. (3) **Pediatría:** estudios adecuados llevados a cabo hasta la fecha no han demostrado la pediatría problemas específicos que limitan la utilidad de oleato de etanolamina en niños. (4) **Geriatría:** estudios adecuados llevados a cabo hasta la fecha no han demostrado problemas específicos de geriatría que limitan la utilidad de oleato de etanolamina. (5) **Insuficiencia hepática:** disminuir dosis en pacientes con disfunción semejante a niños clase C. (6) **Insuficiencia renal aguda.** (7) **Choque anafiláctico.** (8) **Evitar inyección en submucosa.** (9) **Enfermedad cardiorrespiratoria concomitante.** (10) **Aspiración pneumónica especialmente pacientes ancianos.** (11) **Extravasación puede originar necrosis del tejido.**

Contraindicaciones

Pacientes que toman anticonceptivos orales, alergia a la etanolamina, ácido oleico, oleato de etanolamina, o morruato de sodio, incapacidad para caminar, flebitis aguda, uso de anticonceptivos orales, piernas hinchadas.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor en el pecho; disfagia, fiebre, presentaciones anormales en rayos X del

tórax de incluyendo infiltrados pulmonares y derrames pleurales, ulceración del esófago.

Poco frecuentes: estenosis esofágica, neumonía, neumonía por aspiración, trombosis de vena porta, bacteriemia.

Raras: reacciones alérgicas, anafilaxis, urticaria y reacciones cutáneas generalizadas, infección del SNC, abscesos cerebrales y meningitis, coagulación intravascular diseminada, perforación esofágica, insuficiencia renal aguda, parálisis de médula espinal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de emergencia: 0,25 mL de solución 1:1 000 de adrenalina por vía IV, (0,25 mg), oxígeno, administración parenteral de antihistamínicos y corticosteroides por vía IV, manejo de la vía aérea (incluyendo intubación).

Información básica para el paciente

Vigilancia estrecha y reducción de dosis total por período de sesiones en pacientes con enfermedad hepática concomitante o cardiorrespiratoria significativa. Ulceración de esófago siguiente a escleroterapia por oleato de etanolamina es más común en pacientes en niños de la clase C. Ulceración del esófago, necrosis y perforación retardada parecen ocurrir con más frecuencia cuando el medicamento se inyecta en la submucosa, no se recomienda esta vía de administración. Debido a que la neumonía por aspiración mortal se ha producido después de la escleroterapia de oleato de etanolamina, se deben tomar precauciones para prevenir su aparición, especialmente en ancianos y pacientes críticos. Profilaxis anti-biótica para pacientes inmunodeprimidos o en pacientes con cardiopatía valvular o material de injerto protésico debido a posibilidad de bacteriemia asociada a endoscopia. *Staphylococcus aureus* y alfa hemolíticos son los más comúnmente identificados en relación con bacteriemia después de endoscopia digestiva alta.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar a temperatura ambiente controlada, entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

Advertencia complementaria

Oleato de etanolamina no corrige la hipertensión portal, causa subyacente de las várices esofágicas. La recanalización de las várices lo garantiza, por lo tanto puede requerir tratamiento adicional. El médico debe usar gafas protectoras durante los procedimientos para evitar daño a los ojos si salpica el esclerosante.

**18.1 Hormonas suprarrenales y
sucedáneas sintéticas**

Los glucocorticoides (**dexametasona, hidrocortisona**) son fármacos antiinflamatorios, inmunosupresores y antialérgicos. Actúan inhibiendo la síntesis y liberación de mediadores químicos de la inflamación (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, citosina, entre otros) así como la inhibición de la fagocitosis y liberación de enzimas lisosomales.

DEXAMETASONA R: C

Tableta 500 µg (0,5 mg), 4 mg

Inyectable 2 mg/mL / 2 mL (dexametasona fosfato como sal sódica)

Liq. oral 2 mg/5 mL (dexametasona fosfato sódico)

Indicaciones

(1) Indicada en el tratamiento de varias patologías debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, proporciona un alivio sintomático pero no tiene efecto sobre el desarrollo de la enfermedad subyacente. (2) Terapéutica sustitutiva en el tratamiento de insuficiencia suprarrenal, en la prueba diagnóstica del síndrome de Cushing, isquemia cerebral, en prevención del síndrome de membranas hialinas, distrés respiratorio en adultos con insuficiencia pulmonar postraumática, tratamiento de shock por insuficiencia adrenocortical. (3) Como coadyuvante en el tratamiento del shock asociado con reacciones anafilácticas, es de

elección cuando se requiere de un corticoide de acción prolongada.

Dosis

Adultos: VO 0,5 - 9 mg/d en una sola dosis o fraccionada en varias tomas.

Niños: 0,0233 mg/kg o 0,67 mg/m²/d fraccionadas en 3 tomas.

Para la prueba diagnóstica de Cushing 1 mg/d por la noche o 0,5 mg/6 h por 48 h. Con administración parenteral, en adultos (intraarticular): en tejidos blandos 4 - 16 mg repetidos cada 1 - 3 sem, en niños no se ha establecido la dosificación. Las inyecciones intraarticulares se repetirán con una frecuencia no superior a 3 sem, luego de cada una se deberá guardar reposo.

Farmacocinética

Es absorbido rápidamente después de una administración oral e intravenosa apareciendo el pico plasmático de 1 - 2 horas; la suspensión para inyectables tiene una absorción variable de 2 días a 3 semanas y depende del agua de la inyección, del espacio intra-articular o de la irrigación muscular. Distribución, es removido rápidamente de la sangre y distribuido a músculos, hígado, piel, intestinos y riñones, está ampliamente unido a proteínas plasmáticas. Los adrenocorticoides se distribuyen a través de la leche y atraviesa la placenta. Es metabolizado en el hígado a metabolitos glucurónido y sulfato inactivos. Sus metabolitos inactivos y una pequeña porción de la no metabolizada son excretados por riñón, pequeñas cantidades de la droga son excretadas también en las heces. La vida media biológica es de 36 - 54 horas.

Precauciones

Tener en cuenta que cuando aumenta el riesgo de infección durante el tratamiento, en pacientes geriátricos y pediátricos aumenta el riesgo de reacciones adversas.

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria y pueden aumentar el riesgo de ocasionar insuficiencia placentaria, disminución del peso en el recién nacido o parto con el producto muerto. (2) **Lactancia:** los estudios realizados no reportan problemas; en altas dosis puede causar supresión del crecimiento e inhibición en la producción de esteroides endógenos. (3) **Pediatría:** el uso prolongado puede inhibir el desarrollo de niños y adolescentes. (4) **Geriatría:** se incrementa el riesgo de hipertensión y osteoporosis. (5) **Insuficiencia hepática:** riesgo de toxicidad. (6) **Insuficiencia renal:** puede agravar edemas, riesgo de necrosis vascular. (7) **SIDA:** riesgo de infecciones no controladas. (8) **Tuberculosis activa o latente e infecciones fúngicas:** pueden agravarse. (9) **ICC:** riesgo de agravamiento de edemas. (10) **Diabetes mellitus:** puede agravarse hiperglicemia. (11) **Esofagitis, gastritis o úlcera péptica activa o latente:** riesgo de hemorragia y perforación. (12) **Miastenia grave:** puede agravarse inicialmente la debilidad muscular. (13) **Osteoporosis:** puede agravarse. (14) **Herpes simple ocular:** posibilidad de perforación corneal.

Contraindicaciones

Para inyección IA, trastornos de la coagulación sanguínea, fractura intraarticular, infección periarticular, articulación inestable. Evaluar riesgo - beneficio en SIDA, ICC, disfunción renal o hepática severa, infecciones fúngicas sistémicas, infecciones virales o bacterianas no controladas, glaucoma de ángulo abierto lupus eritematoso, tuberculosis activa.

Reacciones adversas

Frecuentes: falsa sensación de bienestar, aumento del apetito, indigestión, nerviosismo o inquietud e insomnio; pancreatitis, gastritis, úlcera péptica, acné u otros problemas cutá-

neos; síndrome de Cushing, retención de sodio y líquidos, hipocalcemia (arritmias calambres musculares); osteoporosis.

Poco frecuentes: diabetes mellitus, visión borrosa, polidipsia, disminución del crecimiento en niños y adolescentes.

Raras: escozor, adormecimiento, dolor y hormigueo en la zona de inyección rash cutáneo, melena, hipertensión, calambres, mialgias, náuseas, vómitos, debilidad muscular, miopatías por esteroides, hematomas no habituales, perturbaciones psíquicas (obnubilación, paranoia, psicosis, ilusiones, delirio, episodios maniaco compulsivos).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En depresión mental, disminuir la dosificación o interrumpir el tratamiento; si es necesario administrar una fenotiazina. No utilizar anti-depresivos tricíclicos.

Interacciones

Medicamentos

Paracetamol: incrementa la formación de un metabolito hepatóxico.

AINE, alcohol, cumarinas, heparina, estreptoquinasa o uroquinasa: puede aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias GI.

Amfotericina B: puede causar hipokalemia severa.

Andrógenos o esteroides anabólicos: puede aumentar el riesgo de edemas.

Cumarinas, heparina, estreptoquinasa o uroquinasa: disminuye los efectos de los anticoagulantes.

Los antidepresivos tricíclicos: alivian y pueden exacerbar las alteraciones mentales inducidas por los corticoides.

Hipoglicemiantes orales y de insulina: pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre por lo que hay que regular la dosis.

Los anticonceptivos orales o los estrógenos: incrementan la vida media de los corticoides y con ello sus efectos tóxicos.

Los glucósidos digitálicos aumentan el riesgo de arritmias.

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes: se puede potenciar el bloqueo e incrementar el riesgo de depresión respiratoria o parálisis.

Vacunas con virus vivos u otras inmunizaciones: se incrementan el riesgo del desarrollo de la infección.

Inmunosupresores con dosis inmunosupresoras de corticoides: puede aumentar el riesgo de infección y la posibilidad de desarrollo de linfomas u otros trastornos linfoproliferativos. Aumentan el metabolismo de la mexiletina con su disminución plasmática.

Alimentos

Que contengan sodio, puede provocar edemas e hipertensión arterial.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Con los resultados de las pruebas de supresión con dexametasona debido a otras medicaciones: **alcohol (dependencia crónica), glutetimida, meprobamato, metacuolona o metilprilona, benzodiacepinas (dosis altas), ciproheptadina (dosis altas), tratamiento glucocorticoide a largo plazo o indometacina:** puede producir resultados falsamente positivos en las pruebas para la depresión endógena.

Envasado, almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C. Conservar en un envase hermético. Proteger de la Luz. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Administración oral debe darse con los alimentos para minimizar la irritación gastrointestinal. No usar más cantidad de lo prescrito. El riesgo que se produzcan reacciones adversas, tanto sistémica como locales, aumenta con la duración del tratamiento o con la frecuencia de la administración. Las perturbaciones psíquicas también pueden estar relacionadas con las dosis. Con la inyección local pueden aparecer lesiones en tejidos articulares o reacciones alérgicas locales. Consultar con el médico antes de la interrupción de la dosis, si existe recurrencia o empeoramiento

cuando se disminuye la dosis o se interrumpe el tratamiento. Después de la administración IA guardar reposo.

Advertencia complementaria

La administración oral en días alternos puede no ser eficaz en alteraciones hematológicas, procesos malignos colitis ulcerosas o estados graves.

La administración IA debe aplicarse con una frecuencia de 1 v /c/3 sem para evitar las lesiones en las articulaciones. No administrar en la articulación donde hubo o hay infección.

HIDROCORTISONA R: C
(COMO SUCCINATO
SÓDICO)

Inyectable 100 mg

Indicaciones

(1) Enfermedades alérgicas severas o incapacitantes, que no responden a tratamientos convencionales, incluyendo como coadyuvante en reacciones anafilácticas y anafilactoides, angioedema y edema laríngeo. (2) Enfermedades inflamatorias, severas dérmicas, intestinales, oftálmicas, respiratorias, cardíacas, neurológicas, hematológicas. (3) Profilaxis del síndrome de distress respiratorio neonatal. (4) Trastornos de la función adrenocortical. (5) Enfermedades del colágeno, reumáticas y extraarticulares. (6) Coadyuvante de la terapia antineoplásica; hipercalcemia. Edema del SNC por tumor. (7) Otras enfermedades como Shock, neurotrauma, síndrome nefrótico, tiroiditis no supurativa, rechazo a trasplantes, triquinosis.

Dosis

Enfermedades alérgicas severas o incapacitantes

Adultos: IM ó IV 100 a 500 mg c/6 a 8 h, administración lenta o infusión en 24 h, ó según necesidad dependiendo del estado y respuesta del paciente. La dosis de mantenimiento no debe ser menor de 25 mg/kg

Niños: IM 0,5 a 4 mg/kg, a intervalos de 12 a 24 h.

Insuficiencia adrenal

Adultos: IM ó IV 100 mg, inicio infusión en 24 h, dependiendo de la gravedad continuar con 100 mg c/8 h.

Niños: IM ó IV 0,2 mg/kg/dosis c/8 h.

Choque con peligro de muerte

Adultos: IV 500 a 2 mg inicialmente, repetir c/2 a 6 h, según necesidad clínica. Mantener dosis elevadas sólo mientras se establezca la condición del paciente y no más de 48 a 72 h. Choque no adrenal

Adultos: IM, IV ó infusión IV 100 a 500 mg inicialmente dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. Repetir en 2 a 6 h de acuerdo a la respuesta clínica.

Inflamación severa

Adultos: IM, IV ó infusión IV 100 a 500 mg inicialmente dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. Repetir en 2 a 6 h de acuerdo a la respuesta clínica.

Farmacocinética

Absorción buena por vía IM. Su distribución es extensa en músculo, hígado, piel, intestino y riñón. Atraviesa la placenta y se excreta en leche materna. Se une a proteínas plasmáticas en forma amplia. Su metabolismo es hepático con la obtención de metabolitos inactivos. La depuración es renal principalmente y fecal muy escasa. Su $t_{1/2}$ es de 1,5 a 2 horas.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la barrera placentaria y puede aumentar el riesgo de ocasionar insuficiencia placentaria, disminución del peso en el recién nacido. **(2) Lactancia:** los estudios realizados no han documentado problemas; en dosis altas pueden causar supresión del crecimiento e inhibición en la producción de esteroides endógenos. **(3) Pediatría:** el uso prolongado puede inhibir el crecimiento y desarrollo en niños y adolescentes. **(4) Geriatría:** se incrementa el riesgo de producción de hipertensión arterial y osteoporosis. **(5) Insuficiencia renal:** puede agravar edemas, riesgo de necrosis vascular. **(6) Insuficien-**

cia hepática: riesgo de toxicidad. **(7) SIDA:** riesgo de infecciones no controladas. **(8) Tuberculosis activa o latente e infecciones fúngicas:** puede agravarse. **(9) ICC:** riesgo de agravamiento de edemas. **(10) Diabetes mellitus:** puede agravarse hiperglicemia. **(11) Esofagitis, gastritis o úlcera péptica activa o latente:** riesgo de hemorragia y perforación. **(12) Miastenia grave:** puede agravarse inicialmente la debilidad muscular. **(13) Osteoporosis:** puede agravarse. **(14) Herpes simple ocular:** posibilidad de perforación corneal.

Contraindicaciones

Infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana específica, vacunas con virus vivos en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras.

Reacciones adversas

El riesgo en la aparición de efectos indeseables aumenta con la dosis y duración del tratamiento.

Frecuentes: falsa sensación de bienestar, aumento del apetito, indigestión, nerviosismo o inquietud e insomnio; pancreatitis, gastritis, úlcera péptica, acné y otros problemas cutáneos, síndrome de cushing, retención de sodio y líquidos, hipocalcemia (arritmias, calambres musculares), osteoporosis.

Poco frecuentes: diabetes mellitus, cataratas, disminución del crecimiento en niños y adolescentes.

Raras: escozor, adormecimiento, dolor, hormigueo, enrojecimiento e hinchazón cerca del lugar de inyección, disturbios mentales (delirio, ilusiones, euforia, paranoia y episodios maniaco-depresivos).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. En depresión mental, disminuir la dosificación del corticoide o interrumpir el tratamiento; si es necesario administrar una fenotiazina. No utilizar antidepresivos tricíclicos.

Interacciones

Medicamentos

Paracetamol: puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.

Alcohol, AINE, anticoagulantes orales, heparinas, estreptoquinasa o uroquinasa: aumentan el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.

Amfotericina B e inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida): pueden producir hipocalcemia severa.

Antidepresivos tricíclicos: pueden exacerbar las perturbaciones mentales.

Insulina: puede requerir ajuste de dosificación.

Atropina y otros muscarínicos: riesgo de incremento de la presión intraocular.

Antitiroideos u hormonas tiroideas: se requiere ajustar la dosis de hidrocortisona (el aclaramiento metabólico de los corticoides está disminuido en los hipotiroideos e incremento en los hipertiroideos).

Asparaginasa: puede incrementarse el efecto hiperglicémico de este antineoplásico.

Anticonceptivos orales con estrógenos: existe el riesgo de incrementar los efectos terapéuticos y tóxicos de los glucocorticoides.

Glicósidos digitálicos, diuréticos: incrementan la posibilidad de arritmias o toxicidad digitálica asociada a hipocalcemia.

Otros inmunosupresores: incrementan el riesgo de infección y la posibilidad de desarrollo de linfomas u otros trastornos linfoproliferativos.

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes: se puede potenciar el bloqueo e incrementar el riesgo de depresión respiratoria o parálisis.

Vacunas con virus vivos u otras inmunizaciones: se incrementa el riesgo del desarrollo de la infección viral.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede disminuir el recuento de basófilos, eosinófilos, linfocitos y monolitos, así como los niveles de potasio y calcio. Puede incrementar los niveles de glucosa, lípidos, sodio y ácido úrico; así como el número de polimorfonuclea-

res. El recuento de plaquetas puede aumentar o disminuir. Interfiere con las pruebas de gonadotropina, TRH, captación de yodo radiactivo y de sensibilidad cutánea.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar bajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Proteger de la luz solar. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

El fármaco puede ser administrado por vía IM, IV ó infusión IV. En situaciones de emergencia emplear la vía IV, esta vía debe ser entre 30 segundos y 10 minutos según la dosis. Desechar si el producto presenta partículas o decoloración. Seguir las instrucciones del fabricante respecto a la reconstitución del fármaco.

Advertencia complementaria

Los adrenocorticoides incrementan la susceptibilidad a infecciones, no administrar en pacientes con infección viral o bacteriana no controlada que comprometa la vida del paciente. Evitar las vacunaciones con virus activo debido a la supresión inmune. No discontinuar bruscamente el fármaco por riesgo de exacerbar el cuadro subyacente o evento fatal. Pacientes en tratamiento prolongado y con infección, trauma o sometidos a cirugía tienen mayor riesgo de presentar un cuadro de insuficiencia adrenal grave.

METILPREDNISOLONA
(COMO SUCCINATO
SÓDICO)

R: C

Inyectable 125 mg, 500 mg

Indicaciones

(1) Antiinflamatorio; inmunosupresor. (2) Insuficiencia adrenocortical aguda o primaria crónica. (3) Síndrome adrenogenital. (4) Enfermedades alérgicas, enfermedades del colágeno. (5) Anemia hemolítica adquirida, anemia hipoplásica congénita, trombocitopenia secundaria en adultos. (6) Enfermedades reumáticas, enfermedades oftálmicas, enfer-

medades respiratorias. (7) Tratamiento del shock. (8) Enfermedades neoplásicas (manejo paliativo de leucemias y linfomas en adultos y de leucemia aguda en la niñez). (9) Estados edematosos. (10) Enfermedades gastrointestinales (para ayudar al paciente a superar períodos críticos en colitis ulcerativa y enteritis regional). (11) Triquinosis con compromiso miocárdico.

Dosis

Adultos: La dosis usual es de 10 - 80 mg IM. Por vía IA, Intralesional o en tejidos blandos de 20 a 60 mg repetidos a intervalos de una a cinco semanas si es necesario. En esclerosis múltiple: 200 mg/d durante 1 sem, seguido de 80 mg/d por medio durante un mes. En exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple: IM, 200 mg/d durante 1 sem y después de 80 mg/d alternos durante un mes. En pacientes con síndrome congénito adrenogenital 40 mg IM c/2 sem.

Niños: Oral, de 0,417 a 1,67 mg/kg de peso corporal ó 12,5 a 50 mg/m²sc/d fraccionados en tres o cuatro tomas. En insuficiencia adrenocortical: 0,117 mg por kg de peso corporal o 3,33 mg/m²sc fraccionados en 3 a 4 tomas.

Farmacocinética

Absorción rápida VO y biodisponibilidad al 100% por vía parenteral (IV - IM), el comienzo de la acción es rápido con obtención del efecto máximo en una hora. Su unión a las proteínas es muy alta y la vida media de esta droga es de aproximadamente 3 horas. La mayor parte del fármaco se metaboliza principalmente en el hígado a metabolitos inactivos. Excreción renal de sus metabolitos activos.

Precauciones

Descritas en dexametasona.

Contraindicaciones

Infección fúngica sistémica. Hipersensibilidad a los componentes. Para todas las indicaciones, se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en presencia de SIDA, cardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión,

diabetes mellitus, glaucoma de ángulo abierto, disfunción hepática, miastenia gravis, hipertiroidismo, osteoporosis, lupus eritematoso, TBC activa, disfunción renal severa.

Reacciones adversas

Descritas en dexametasona.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte.

Interacciones

Descritas en dexametasona.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar bajo 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C. Conservar en un contenedor bien sellado. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Descritas en dexametasona.

Advertencia complementaria

La administración IM debe inyectarse profundamente en el glúteo para evitar la atrofia muscular local. Se recomienda no usar el deltoides debido a la mayor incidencia de atrofia local. Las inyecciones IA debe repetirse a una frecuencia no superior a una vez cada tres semanas y así evitar lesiones en las articulaciones. No inyectar en una articulación donde haya habido infección o en la que exista infección presente.

PREDNISONA

R: B

Tableta 20 mg, 50 mg, 5 mg
Liq. oral 5 mg/5 mL

Indicaciones

(1) Insuficiencia adrenocortical aguda o primaria crónica. (2) Síndrome adrenogenital. (3) Enfermedades alérgicas. (4) Enfermedades del colágeno. (5) Anemia hemolítica adquirida. (6) Anemia hipoplásica congénita. (7) Trombocitopenia secundaria en adultos. (8) Enfermedades reumáticas. (9) Enfermedades oftálmicas. (10) Tratamiento del shock.

(11) Enfermedades respiratorias. (12) Enfermedades neoplásicas (manejo paliativo de leucemias y linfomas en adultos y leucemia aguda en la niñez). (13) Estados edematosos. (14) Enfermedades gastrointestinales (para ayudar al paciente a superar períodos críticos en colitis ulcerativa y enteritis regional). (15) Triquinosis con compromiso miocárdico.

Dosis

Comprimidos / suspensión oral: dosis inicial de 5 - 60 mg/d en una dosis única o fraccionada en varias tomas. Estas dosis se pueden mantener o ajustar en función de la respuesta terapéutica.

En esclerosis múltiple la administración de 200 mg/d de prednisona durante una semana, seguidos por 80 mg interdiario durante un mes, ha resultado efectiva. La administración con el esquema de tratamiento en días alternados (TDA) se utiliza para disminuir la aparición de efectos indeseables de los glucocorticoides en los tratamientos prolongados; el esquema TDA incluye la administración interdiaria durante la mañana, del doble de la dosis diaria prescrita.

Farmacocinética

La absorción es rápida casi por completo. El efecto pico ocurre de 1 - 2 horas. La vida media biológica de la prednisona es de 18 - 36 horas. Se metaboliza principalmente en el hígado a sus metabolitos activos, seguido de excreción renal.

Precauciones

Descritas en dexametasona.

Contraindicaciones

Infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana específica, vacunas con virus vivos en pacientes que reciben dosis inmunosupresores. Infección fúngica sistémica, hipersensibilidad a los componentes.

Reacciones adversas

Descritas en dexametasona.

Requieren atención médica si se producen durante el uso a largo plazo

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales: en depresión mental, disminuir la dosificación o interrumpir el tratamiento; si es necesario administrar una fenotiazina. No utilizar antidepresivos tricíclicos. Suspender el fármaco gradualmente.

Interacciones

Descritas en dexametasona.

Almacenamiento y estabilidad

Las tabletas de prednisona se deben almacenar a temperaturas menores de 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C. La prednisona en solución oral debe almacenarlo en temperatura de 15° a 30° C en un contenedor bien sellado en envases fotoprotectores. En soluciones orales, evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Descritas anteriormente en dexametasona.

Advertencia complementaria

Descritas en dexametasona.

Si el tratamiento se inicia con la administración diaria, el cambio a días alternos debe realizarse gradualmente, después de que el estado del paciente se haya estabilizado. Sin embargo para algunas patologías, tales como la nefrosis infantil el tratamiento puede iniciarse con la administración en días alternos.

**TRIAMCINOLONA
ACETÓNIDO**

R: C

Inyectable 10 mg /mL / 5 mL, 40 mg/mL / 1 mL

Indicaciones

(1) Inflamación no reumática. (2) Enfermedades respiratorias. (3) Episodios agudos de enfermedades reumáticas. (4) Artritis gotosa aguda. (5) Tratamiento del shock. (6) Enfermedades alérgicas (reacciones anafilácticas y anafilactoides). (7) Enfermedades dermatológicas (dermatitis, lupus, psoriasis, síndrome de Stevens-Johnson, alopecia areata). (8) En-

fermedades GI y hemáticas. (9) Insuficiencia adrenocortical.

Dosis

Adultos: Iniciar 60 mg IM, se puede adicionar dosis de 20 a 100 mg c/6 sem de intervalo. Alternativamente administrar 2,5 a 15 mg IA o hasta 1 mg intralesional según necesidad. Insuficiencia adrenocortical: 4 - 12 mg/d, única o fraccionada en varias tomas.

Otras indicaciones: 4 - 48 mg/d ó 1,7 mg/kg.

Niños: Dosis pediátricas: adrenocortical: 0,117 mg/kg/d. Niños de 6 - 12 años: 0,03 a 0,2 mg/kg IM de 1 a 7 d de intervalo, la dosificación para niños responde más a la severidad del estado y la respuesta del paciente que a la edad o peso corporal. Niños hasta 6 años de edad no se recomienda su uso. En insuficiencia adrenocortical la dosificación es preferible determinarla en mg/m² de superficie corporal.

Farmacocinética

La absorción IM en derivados (acetónido) son escasamente solubles y su absorción es lenta. Metabolismo principalmente hepático como metabolitos inactivos, su tiempo de vida biológica es de 18 a 36 horas. Luego de la inyección, la duración de la acción depende de la solubilidad de la forma farmacéutica y de la vía / lugar de la administración. Su distribución es rápida a músculo, hígado, piel, intestino y riñones. Su excreción es renal, cantidades insignificantes se eliminan en heces.

Precauciones

Se recomienda mantener en reposo la articulación después de la inyección IA. En la mayoría de las situaciones se recomienda la administración de la dosis mínima eficaz durante el tiempo más corto posible. Las inyecciones IA repetidas con frecuencia pueden producir lesiones en las articulaciones.

No administrar por vía intravenosa.

(Ver *dexametasona*)

Contraindicaciones

Para inyección IA: anterior a la artroplastía articular, trastornos de la coagulación sanguí-

nea, fractura intraarticular, antecedentes de infección periarticular, articulación inestable. La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en presencia de SIDA, cardiopatía, diabetes mellitus, glaucoma de ángulo abierto, herpes simple ocular, miastenia gravis, osteoporosis, lupus eritematoso sistémico, disfunción o enfermedad renal severa y TBC activa.

Reacciones adversas

(Ver *dexametasona*)

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Suspender el fármaco gradualmente.

Interacciones

En tratamientos a largo plazo puede aumentar la necesidad de ácido fólico.

No debe mezclarse con formulaciones de anestésicos parenterales de acción local que contengan conservantes tales como parabenos, fenol etc, ya que puede producir la floculación del corticosteroide.

(Ver *dexametasona*)

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 30 y 15°C, a menos que el fabricante lo especifique de otra manera. Proteger de la luz. Evitar la congelación. Las mezclas que contienen anestésicos locales mantienen su actividad durante una semana.

Información básica para el paciente

No usar más de la cantidad del medicamento prescrito.

(Ver *dexametasona*)

Advertencia complementaria

La administración IM debe inyectarse profundamente en el glúteo para evitar la atrofia muscular local. Se recomienda no usar el deltoides debido a la mayor incidencia de atrofia local. Las inyecciones IA debe repetirse a una frecuencia no superior a una vez cada tres semanas y así evitar lesiones en las articulaciones. No inyectar en una articulación donde haya habido infección o en la que exista infección presente.

**BETAMETASONA
(COMO FOSFATO
SÓDICO)****R: C****Inyectable 4mg/mL****Indicaciones**

(1) En síndrome de distrés respiratorio neonatal. (2) Enfermedades alérgicas o inflamatorias. (3) Enfermedades reumáticas. (4) Shock asociado con reacciones anafilácticas o anafilactoides. (5) Dermatitis, liquen, pénfigo, psoriasis. (6) Enfermedad del colágeno e insuficiencia adrenocortical.

Dipropionato/ Fosfato disódico de betametasona suspensión, está indicado en:

Enfermedades osteomusculares y de los tejidos blandos: artritis reumatoide, osteoartritis, bursitis, espondilitis anquilosante, epicondilitis, radiculitis, coccidinia, ciática, lumbago, tortícolis, ganglión, exostosis y fascitis.

Enfermedades alérgicas: asma bronquial crónica, fiebre del heno, edema angioneurótico, bronquitis alérgica, rinitis alérgica estacional o perenne, reacciones a medicamentos, enfermedad del suero, picaduras de insectos.

Padecimientos dermatológicos: dermatitis atópica (eccema numular), neurodermatitis, dermatitis por contacto, dermatitis solar severa, urticaria, liquen plano hipertrófico, necrosis lipóide de la diabetes, alopecia areata, lupus eritematoso discoide, psoriasis, queloides, pénfigo, dermatitis herpetiforme, acné quístico.

Enfermedades de la colágeno: lupus eritematoso sistémico, escleroderma, dermatomiositis, periarteritis nodosa. Enfermedades neoplásicas: en el tratamiento paliativo de leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda de la infancia.

Síndrome adrenogenital, colitis ulcerativa, ileítis regional, esprue, padecimientos de miembros pélvicos, padecimientos oftálmicos que requieren administración vía subconjuntival, discrasias sanguíneas que se tratan con corticosteroides, nefritis y síndrome nefrótico.

Dosis

Adultos: Fosfato sódico de betametasona: 0,5 - 9 mg/d IM, IV o junto a los tejidos blandos 1,5 - 12 mg cada 1 a 2 sem junto a tejidos blandos. En insuficiencia adrenocortical: hasta 9 mg/IM o IV.

Profilaxis de la formación de membranas hialinas en los niños prematuros

Administración intramuscular: Adultos y niños: 6 mg de betametasona (fosfato sódico) + 6 mg de betametasona (acetato) por vía im 1 v/d a la madre 2 ó 3 d antes del parto.

Tratamiento de la insuficiencia adrenocortical. Tratamiento de la enfermedad de Addison o del síndrome adrenocortical

Administración intramuscular: Adultos: 0,5 - 9 mg/d por vía IM divididos en dos administraciones, una c/12 h. Estas dosis son de un tercio a un medio las dosis normales VO.

Niños: 17,5 µg/kg 500 µg/m² por vía IM en administrados en tres veces cada tres días. Alternativamente, la mitad de esta dosis 1 v/d. Tratamiento de enfermedades reumáticas espondilitis anquilosante, artritis reumática juvenil, osteoartritis, policondritis, etc). Tratamiento de la enfermedad injerto frente a huésped.

Tratamiento de exacerbaciones agudas de inflamaciones no reumáticas (bursitis, epicondilitis, tenosinovitis inespecífica). Tratamiento de la psoriasis severa o de otras dermatosis inflamatorias graves. Tratamiento de la dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, dermatitis seboreica severa o síndrome de Stevens-Johnson

Administración intramuscular: Adultos y niños: 0,5 - 9 mg/d por vía IM divididos en dos administraciones, una c/12 h. Estas dosis son de un tercio a un medio las dosis normales VO
Administración intradérmica o intralesional: Adultos y niños: 1,2 mg (0,2 mL)/cm², intradérmicamente, hasta 6 mg (1 mL) a intervalos de una semana.

Administración intrasinovial o intra-articular: Adultos y niños: 0,25 - 0,5 mL/dosis en el lugar apropiado.

Administración intralesional e intra-articular: Adultos, pueden utilizarse dosis de hasta 9 mg. Las dosis dependerán del grado de inflamación y del tamaño y localización de las áreas afectadas.

Las dosis de mantenimiento se deberán reajustar de acuerdo con la respuesta del paciente.

Administración intradérmica o intralesional: adultos y niños, 1,2 mg/m², intradérmicamente a intervalos de una semana. Las dosis se pueden aumentar hasta los 6 mg totales.

Farmacocinética

Ver prednisolona.

Precauciones

(Ver hidrocortisona).

Contraindicaciones

(Ver hidrocortisona).

Reacciones adversas

Retención de sodio y agua en menor proporción que la prednisolona o prednisona y aproximadamente igual a la dexametasona.

(Ver hidrocortisona).

Tratamiento de sobredosis

(Ver hidrocortisona).

Interacciones

(Ver hidrocortisona).

Almacenamiento y estabilidad

Mantener este medicamento en su envase, bien cerrado y fuera del alcance de los niños. Almacenar a temperatura ambiente y lejos del calor excesivo. Evitar la congelación. Desechar cualquier medicamento que esté vencido o que ya no se utilice. No usar para tratar otras afecciones a la piel.

Información básica para el paciente

Aplice la dosis que olvidó tan pronto como lo recuerde, sin embargo, si es hora para la siguiente, sátese aquella que no aplicó y siga con la dosificación regular. No aplique una dosis doble para compensar la que olvidó. Use el medicamento exactamente como se indica.

No use más ni menos que la dosis indicada ni tampoco más seguido que lo prescrito por su doctor. No lo aplique a otras áreas de su cuerpo, no envuelva ni aplique vendas al área afectada a menos que haya sido indicado por su médico.

Advertencia complementaria

La posibilidad de efectos sistémicos debe ser considerada en todos los pacientes y se debe evaluar al paciente en caso de administración crónica o con grandes lesiones de piel. La administración crónica y tópica de corticosteroides en forma crónica, debe ser evitada hasta donde sea posible, especialmente en los menores de edad, ya que puede ocurrir supresión adrenal. La cara más que otras áreas del cuerpo puede mostrar cambios atróficos después de tratamientos prolongados con corticosteroides tópicos potentes. Esto debe tenerse en mente cuando se traten padecimientos como psoriasis, lupus eritematoso discoide y eccemas severos.

18.2 Andrógenos

La testosterona es el principal andrógeno endógeno responsable de la estimulación de la espermatogénesis, desarrollo de caracteres sexuales secundarios masculinos, estimulación de madurez sexual y pubertad; la administración exógena de andrógenos inhibe la liberación endógena de testosterona por retroalimentación negativa de la LH pituitaria.

TESTOSTERONA ENANTATO

R: X

Inyectable 250 mg/mL (equivalente 180 mg de testosterona/mL)

Indicaciones

(1) Deficiencia androgénica por hipogonadismo primario o secundario. (2) Retraso en pubertad masculina. (3) Coadyuvante en el carcinoma mamario avanzado (tratamiento secundario o terciario, como paliativo de me-

tástasis o suplemento de quimioterapia). (4) Anemia aplásica.

Dosis

Monitorizar durante el tratamiento a través de determinación de edad ósea (radiografías de muñecas y manos cada seis meses) para niños y adolescentes en crecimiento, (determinar tasa de maduración ósea y efectos en centros epifisarios); niveles séricos de colesterol y/o HDL, LDL, hematocrito y hemoglobina (en uso crónico por posible eritrocitosis); prueba de función hepática (a intervalos regulares); PSA, fosfatasa ácida prostática. En tratamiento de cáncer de mama: fosfatasa alcalina y calcio séricos, examen físico y radiografías de metástasis conocida o zona sospechosas.

Adultos: En hipogonadismo, adultos varones, carcinoma de mamas: 250 mg IM c/2 - 3 sem, dosis de mantenimiento de 250 mg IM c/3 - 4 sem; ajustar según respuesta clínica. Para evaluar respuesta en tratamiento de cáncer de mama, el tratamiento debe continuarse por tres meses mínimo descontinuándose si progresa la enfermedad o si aparecen signos leves de virilización.

Anemia aplásica, adultos varones: 250 mg IM 2 - 3 v/sem.

Niños: Retraso en pubertad masculina: 100 mg (máximo) IM profundo al mes por 4 a 6 meses; luego discontinuar la medicación por 1 a 3 meses y tomar radiografías para determinar efecto en crecimiento óseo o maduración epifisaria.

Farmacocinética

Se administra por vía IM como un éster de liberación prolongada; se absorbe lentamente, el enantato tiene mayor duración de acción que el cipronato o el propionato. Tiene amplia distribución, la unión a proteínas plasmáticas es de 99% de los cuales el 80% a la globulina fijadora de hormonas sexuales. El tiempo de vida media de la fracción libre en el plasma es de 10 - 100 min. Su metabolismo es hepático y plasmático; el éster es hidrolizado para liberar al fármaco activo, es extensamente metabolizado en el hígado; tienen metabolitos acti-

vos como la androstenediona y androsterona. Su excreción es renal en 90%, principalmente como metabolitos, 6% en heces.

Precauciones

(1) **Embarazo:** contraindicado su uso; los estudios han demostrado masculinización de genitales externos de fetos femeninos dosis dependiente. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna no se recomienda su uso por efectos adversos potenciales que incluye masculinización de infantes femeninos o desarrollo precoz de infantes masculinos. (3) **Pediatría:** usar con precaución por probable cierre prematuro de epífisis, desarrollo sexual precoz en varones prepúberes o virilización en niñas; debe monitorizarse la maduración esquelética cada seis meses con radiografías de manos y muñecas. (4) **Geriatría:** tratamiento en mayores de 50 años es previo examen de próstata, determinación de concentración sérica basal de PSA (aumenta el riesgo de hiperplasia o estimulación de crecimiento de carcinoma de próstata). (5) **Insuficiencia renal, nefritis o nefrosis:** puede causar retención de fluidos. (6) **Insuficiencia hepática:** evitar el uso, disminuye la biotransformación e incrementa el tiempo de vida media produciendo mayor riesgo de ginecomastia y retención de líquidos. Existe el riesgo de inducción de tumores hepáticos benignos y malignos, así como de hemorragia abdominal secundaria. (7) **Insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, antecedentes de IMA:** exacerbación debido a efectos hipercolesterolémicos. (8) **En hipertrofia prostática:** realizar evaluaciones urológicas periódicas. (9) **En diabetes mellitus:** riesgo de hipoglicemia. (10) **Hipercalcemia por cáncer metastásico de mama:** puede exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes de la formulación, carcinoma prostático, cáncer de mama en varones, tumores hepáticos primarios o antecedentes de ellos, embarazo.

Reacciones adversas

Frecuentes: en mujeres amenorrea, oligomenorrea, virilismo; en varones irritación de vejiga, infección de tracto urinario, sensibilidad en mamas, ginecomastia, erección penil frecuente o continua, priapismo. Varones prepuberales: virilismo.

Poco frecuentes: en varones y mujeres edema, eritrocitosis secundaria a policitemia, cefalea, irritación gastrointestinal (náusea, vómito), diarrea, disfunción hepática, ictericia colestásica, hipercalcemia (pacientes inmovilizados o con cáncer de mama), acné leve, disminución de la libido, epigastralgia, crecimiento aumento del bello púbico, sueño alterado; en el sitio de inyección: dolor, enrojecimiento, irritación. Varones: epididimitis aguda no específica hiperplasia prostática, atrofia testicular.

Raras: varones y mujeres: necrosis hepática, carcinoma hepatocelular, peliosis hepática, leucopenia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. En priapismo o erección prolongada (> 4 horas), dar tratamiento inmediato (según severidad): aplicar hielo en el interior de los muslos alternándolos por no más de 10 min; aspiración de sangre intracavernosa; administración intracavernosa de agonistas alfa adrenérgicos con monitoreo de presión arterial (0,5 mg por mL de clorhidrato de fenilefrina seguido de una segunda dosis en 15 minutos de ser necesario) irrigación del cuerpo cavernoso usando una aguja Nº 19 con cloruro de sodio al 0,9% o 20 mL de clorhidrato de fenilefrina diluida en 500 mL de cloruro de sodio al 0,9% o 1 mL de epinefrina 1:1 000 diluida en 1 L de cloruro de sodio al 0,9% para remover sangre coagulada.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes orales: aumento riesgo de hemorragias.

Hipoglicemiantes (sulfonilúreas o insulina): puede incrementar o disminuir glucosa sérica; puede ser necesario ajustar dosis.

Ciclosporina: aumenta riesgo de nefrotoxicidad.

Medicamentos hepatotóxicos (IECA, amiodarona AINE, eritromicina, ketoconazol, etionamida, metildopa, fenitoína, carmustina, asparaginasa, metotrexato y otros): incrementa incidencia de hepatotoxicidad.

Hormona de crecimiento humana (somatotren o somatropina): puede requerirse suplemento de andrógenos en pacientes con deficiencia de andrógenos para mantener respuesta a hormona de crecimiento humana.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Aumenta valores séricos de fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubinas, creatinina, calcio cloro, fosfatos inorgánicos, potasio y sodio, hematocrito, hemoglobina, LDL y aumenta 17-cetoesteroides urinarios. Suprime factores II, V, VII y X de coagulación. Disminuye concentraciones séricas de FSH, LH, HDL, unión de tiroxina a globulina (disminución de T4 sérico total, niveles de hormonas tiroideas libres permanecen intactos). Alteración de unión a globulinas de esteroides sexuales (disminuye concentración pero hormona libre permanece intacta).

Pruebas de tolerancia a la glucosa, glicemia y prueba de la metirapona: pueden alterarse. Oligospermia: puede producirse con dosis elevadas.

Almacenamiento y estabilidad

Proteger del calor y de la luz directa. Evitar la congelación de los inyectables.

Información básica para el paciente

Conserve el medicamento a temperatura ambiente, alejado del calor, la humedad y la luz directa.

Si el medicamento se enfría puede formar cristales dentro de su frasco o de la jeringa, calentar el líquido dentro de las palmas de las manos y sacúdalo hasta disolver los cristales. Antes de aplicarse el medicamento observe que el líquido esté claro. No use el medicamento si cambia de color o tiene conglomerados, pedazos sólidos, o motas.

Advertencia complementaria

Comunicar al médico si Ud. está dando de lactar, está embarazada, si queda embarazada mientras está siendo tratada con este medicamento.

18.3 Anticonceptivos**18.3.1 Anticonceptivos hormonales orales**

**ETINILESTRADIOL + R: X
LEVONORGESTREL**

Tableta 30 µg + 150µg (21 tabletas + 7 tabletas c/sustancia sin efecto terapéutico)

Indicaciones

(1) Anticoncepción (2) Contracepción post-coital de emergencia.

Dosis

Anticonceptivo: 1 tableta/d por 21 d, comenzando el primer día del ciclo menstrual, luego continuar con 1 tableta sin efecto terapéutico por 7 días más y luego continuar con el tratamiento. Formulación monofásica: 150µg de levonorgestrel y 30µg de etinilestradiol.

Contraceptivo post coital: 4 tabletas (150µg de levonorgestrel y 30µg de etinilestradiol por tableta), tomado tan pronto como sea posible después del coito no protegido, preferentemente dentro de las 12 h pero no pasando las 72 h, tiende a reducir las probabilidades de embarazo entre un 60 y un 90 por ciento. La efectividad aumenta mientras se utilice la formulación de alta dosis lo más pronto posible después de la relación sexual, tomar 4 tabletas a las 12 h de la primera toma.

Farmacocinética

Levonorgestrel: absorción rápida VO, metabolismo hepático, excreción renal, t_{1/2} 24 horas. Etinilestradiol: biodisponibilidad 51 +/-9%, absorción buena VO, distribución amplia con mayor afinidad por tejido adiposo, metabolismo hepático y en menor cantidad en músculos, gónadas, riñón, excreción renal, t_{1/2} 10 +/-6 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** puede causar seria toxicidad fetal. (2) **Fertilidad:** discontinuar su uso por lo menos 8 meses previo a la gestación. (3) **Lactancia:** puede disminuir la cantidad y calidad de la leche materna en el período posparto. (4) **Endometriosis, diabetes mellitus, depresión, antecedentes de embarazo ectópico, insuficiencia hepática, cardiaca, renal, aterosclerosis, miomas uterinos, asma, epilepsia, migraña, historia familiar de cáncer de mama:** mayor riesgo de IMA. (5) **Ginecología y función hepática:** realizar examen clínico de mamas, ginecológico, Papanicolaou, de función hepática, y perfil lipídico. (6) **En período de postración prolongada:** suspender el tratamiento si se presenta migraña, alteraciones visuales o auditivas, convulsiones, tromboembolismo, tromboflebitis, ictericia, angina, prurito generalizado. (7) **Cáncer:** existen estudios epidemiológicos que evidencia que el uso prolongado de anticonceptivos orales puede estar asociado, con el incremento del riesgo de carcinoma cervical, cáncer endometrial en mujeres pos-menopáusicas, cáncer ovárico, del tracto urinario, tiroides entre otros.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, tromboflebitis, tromboembolismo, apoplejía, cáncer del tracto genital o de mama, antecedentes de tumores hepáticos, ictericia, insuficiencia hepática severa, diabetes severa, gestación, síndrome de Rotor, síndrome de Dubin-Johnson, anemia falciforme.

Reacciones adversas

Frecuentes: cloasma, prurito, rash, variación del peso, acné.

Poco frecuentes: insomnio, hirsutismo, alopecia, eritema nodoso, náusea, dismenorrea, candidiasis vaginal, migraña, deterioro de la miopía y astigmatismo.

Raras: edema, mastalgia, tumores mamarios, tromboflebitis, tromboembolismo, hipertensión, embolia pulmonar, ictericia colestásica, galactorrea.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos como: náuseas, vómitos, en niñas ligero sangrado vaginal. El tratamiento a seguir consiste en lavado gástrico y terapia general de sostén. No se han registrado efectos secundarios graves luego de la ingestión aguda de grandes dosis de anticonceptivos orales por parte de los niños.

Interacciones**Medicamentos**

Ritonavir, carbamezepina, oxycarbamazepina, rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, griseofulvina, topiramato, y modafinilo, Hypericum perforatum; ampicilina y otras penicilinas, tetraciclina: disminuyen la concentración del etinilestradiol. Es necesario utilizar un método anticonceptivo adicional no hormonal como preservativos o espermicidas. **Atorvastatina, vit. C y paracetamol:** pueden aumentar las concentraciones del etinilestradiol.

Troleandomicina: puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática.

Ciclosporina y teofilina: al interferir con el etinilestradiol, aumenta sus concentraciones.

Lamotrigina: al interferir con el etinilestradiol, disminuye sus concentraciones.

Flunarizina: el uso de anticonceptivos orales aumentan el riesgo de galactorrea.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede haber un ligero incremento o descenso del colesterol total, incremento de LDL y disminución de HDL, de folatos, incrementos de apolipoproteína A1, factores VII, VIII, IX, X, fosfatasa alcalina, prolactina, fosfolípidos, sodio.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 30 y 15°C a menos que el fabricante especifique lo contrario. Mantener en su envase original, bien sellados. Proteger del calor, luz y humedad. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Información básica al paciente

Cumplir estrictamente el tratamiento, tomar la medicación cada día a la misma hora, con la comidas, a intervalos de 24 horas, según el orden secuencial correcto. Realizar controles médicos 1 o 2 veces por año. No tomar anticonceptivos orales sobrantes de una antigua prescripción, especialmente después del embarazo. Si usted fuma cigarrillos, debe tomar en cuenta que la combinación de tabaco con este medicamento aumenta el riesgo de efectos secundarios tromboembólicos o hepáticos.

Advertencia complementaria

Evitar el embarazo por lo menos durante ocho meses, después de interrumpir el uso de anticonceptivos orales. Suspender el embarazo ante la sospecha.

El uso combinado de estrógenos puede causar proliferación celular del útero, pero el riesgo de incrementar la incidencia de hiperplasia endometrial y consecuentemente carcinoma en mujeres postmenopáusicas no está bien definido. Esto puede prevenirse si se asocia con progestágenos y si el tratamiento es cíclico. La formación de otros cánceres como de mama u ovario no está establecido pero el adenocarcinoma vaginal se presenta en mujeres que durante el embarazo recibían estilbestrol.

LEVONORGESTREL**R: X****Tableta 1,5 mg****Indicaciones**

(1) Contracepción hormonal de urgencia. (2) Falla de un método anticonceptivo.

Dosis

Adultos: Contracepción de urgencia (postcoital), VO (mujeres), 1,5 mg en dosis única (administrada durante las 120 horas posterior (5 días) de una relación sexual sin protección); o bien 750 microgramos (administrados durante las 72 horas de una relación sin protección) seguidos por una segunda dosis de 750 microgramos 12 horas más tarde. Si se toma

lo antes posible después de una relación sin protección aumenta la eficacia; no se debe administrar si se atrasa la Menstruación

Farmacocinética

Vía oral se absorbe rápidamente y casi por completo. Se alcanzan niveles séricos máximos del fármaco al cabo de 1,6 horas. A partir de ese momento, los niveles séricos de levonorgestrel disminuyen. Levonorgestrel no se excreta en forma inalterada, sino en forma de metabolitos. Sus metabolitos se excretan en proporciones aproximadamente iguales en orina y en heces. La biotransformación sigue las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides. Levonorgestrel es hidroxilado en el hígado y sus metabolitos son excretados como conjugados de glucurónidos. No se conocen metabolitos con actividad farmacológica. Se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). La biodisponibilidad absoluta de levonorgestrel es casi del 100% de la dosis administrada.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no administrar en embarazo confirmado, antecedente de gestación ectópica y en ictericia en la gestación. Su administración no interrumpirá el embarazo. En caso de fracaso de esta media anticonceptiva de emergencia, con resultado de embarazo, los estudios epidemiológicos no indican efectos adversos de los progestágenos sobre el feto.

(2) **Lactancia:** el levonorgestrel se excreta en la leche materna, alrededor de un 0,1% de la dosis puede pasar al lactante. La exposición potencial del lactante al levonorgestrel puede reducirse si la ingesta del comprimido se realiza inmediatamente después de una toma y se evita la lactancia al menos durante las siguientes 6 horas tras la administración de esta sustancia. (3) **Cáncer:** posible incremento del riesgo de cáncer de mama; cáncer dependiente de esteroides sexuales.

(4) **Aparato gastrointestinal:** síndrome de malabsorción, enfermedad hepática activa, ictericia colestásica recurrente. (5) **Enfermedad cardíaca; aumento en la frecuen-**

cia; quistes ováricos; o gravedad de la cefalea: en estos casos suspender mientras se evalúa.

Contraindicaciones

En hemorragia vaginal no diagnosticada; enfermedad arterial grave; tumores hepáticos; cáncer de mama; alteraciones tromboembólicas; anemia de células falciformes; porfiria; tras evacuación de una mola hidatiforme. (hasta que se normalizan los valores de gonadotropina plasmática y urinaria); *contraceptivos hormonales de urgencia con progestágeno solo:* enfermedad hepática grave; porfiria.

Reacciones Adversas

Frecuentes: amenorrea, metromenorragia, ligero sangrado uterino entre periodos menstruales, hiperglicemia. Dolor o espasmos en el abdomen; diarrea; mareo; fatiga; cefalea leve; cambios en el estado de ánimo; náuseas; nerviosismo; cansancio o debilidad inusuales; vómito; aumento de peso.

Poco frecuentes: galactorrea, depresión, sarpullido cutáneo. Acné; dolor o sensibilidad en los senos; manchas en la piel; sofocos; pérdida o aumento del vello corporal, facial o del cuero cabelludo; cambios en la libido, insomnio.

Raras: tromboembolismo con alta dosis indicada en uso no anticonceptivo. Depresión mental; aumento inesperado en el flujo de leche materna. Rash, urticaria, prurito edema en la cara.

Requieren atención médica si persisten las siguientes incidencias: náuseas, dolor abdominal, fatiga, dolor de cabeza, vértigo, sensibilidad en los senos, vómitos, diarrea, acné, bochorno, insomnio, libido disminuida, modificaciones en el vello corporal, facial y cuero cabelludo, melasma.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se han registrado reacciones adversas graves tras la ingestión de grandes dosis de anticonceptivos orales. No existen tratamientos específicos y el tratamiento es sintomático.

Interacciones**Medicamentos**

Barbitúricos (incluyendo primidona), fenitoína, carbamazepina, plantas medicinales con *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), rifampicina, ritonavir, rifabutina y griseofulvina: el metabolismo de levonorgestrel aumenta con el uso concomitante de estos inductores enzimáticos.

Almacenamiento y estabilidad

Guardar fuera del alcance de los niños alejado del calor. La luz desvanecerá los colores de algunas tabletas pero no cambiará el efecto de ellas. El calor o la humedad pueden deteriorar el medicamento. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Levonorgestrel es para uso de emergencia y no debe usarse como un anticonceptivo común. Tome la primera tableta tan pronto como sea posible y dentro de las siguientes 72 horas de haber tenido relaciones sexuales sin protección. Tome la segunda tableta 12 horas después de la primera tableta. Si su médico tiene otras indicaciones, sígalas. No protege de las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). No conserve medicamentos cuya fecha de vencimiento haya expirado o medicamentos que ya no necesita. Asegúrese de desechar sus medicamentos en un sitio fuera del alcance de los niños.

Advertencia complementaria

El régimen de anticoncepción de emergencia recomendado por la OMS es: 1,5 mg de levonorgestrel administrado en una sola dosis. Se ha demostrado que los anticonceptivos de emergencia que contienen levonorgestrel previenen la ovulación y que no tienen un efecto detectable sobre el endometrio o en los niveles de progesterona, cuando son administradas después de la ovulación. Los anticonceptivos de emergencia no son eficaces una vez que el proceso de implantación se ha iniciado y no

provocarán un aborto. Si las relaciones sexuales sin protección tuvieron lugar hace más de 72 horas dentro del mismo ciclo menstrual, debe considerar la posibilidad de embarazo. El levonorgestrel puede no ser eficaz si mantiene una segunda relación sexual durante el tratamiento. La eficacia parece disminuir cuando transcurre el tiempo tras el coito (95% dentro de las primeras 24 horas; 85% entre las siguientes 24 - 48 horas, y 58% si se emplea entre las 48 y 72 horas). Se desconoce la eficacia pasadas 72 horas. La dosis del anticonceptivo hormonal de emergencia probablemente debe aumentarse un 50% en mujeres que están tomando inductores enzimáticos. En el caso de levonorgestrel la primera dosis debe ser de 1,5 mg seguida de una dosis de 750 μg a las 12 horas. No obstante, hacen falta más datos para clarificar este punto.

18.3.2 Anticonceptivos hormonales inyectables**MEDROXIPROGESTERONA ACETATO****Inyectable 150 mg/mL**

(ver sección 8.3 Hormonas y antihormonas)

18.4 Estrógenos

Son hormonas endógenas esencialmente responsables del crecimiento normal y desarrollo de órganos sexuales femeninos y del mantenimiento de caracteres sexuales secundarios, incluyendo el crecimiento y maduración de vagina, útero y trompa de Falopio, crecimiento de las mamas mantenimiento del tono y elasticidad de las estructuras urogenitales, crecimiento del bello axilar y púbico, pigmentación de los pezones y genitales además pueden causar proliferación endometrial, pero en terapia prolongada produce atrofia endometrial; estos estrógenos al igual que los exógenos (**estriol y estrógenos conjugados**) al parecer actúan por medio de regulación de la expresi-

sión de genes difunden de modo pasivo a través de las membranas celulares y se unen a un receptor presente en el núcleo que muestra gran homología con receptores para otras hormonas esteroides, hormona tiroidea, vitamina D y retinoides; los receptores estrogénicos se encuentran en las vías reproductoras femeninas, mamas, hipófisis, hipotálamo, hueso, hígado y otros órganos así como en diversos tejidos de varones.

ESTRADIOL

R: X

Tableta 1 mg

Indicaciones

(1) Menopausia y post-menopausia (tratamiento de los síntomas vasomotores). (2) Osteoporosis, como profilaxis en la etapa postmenopausia ya que retrasa la pérdida de masa ósea y en la osteoporosis inducida por deficiencia estrogénica. (3) Tratamiento de deficiencia estrogénica. (4) Hipogonadismo. (5) Insuficiencia ovárica primaria. (6) Vaginitis atrófica. (7) Hemorragia uterina inducida por desequilibrio hormonal.

Dosis

Adultos: Terapia de reposición de estrógenos y prevención de la osteoporosis: VO 1 mg/d. En las mujeres que conservan su útero, se debe evaluar la conveniencia de agregar al tratamiento un progestágeno, como medida de protección del útero.

Prevención de la osteoporosis y tratamiento de los síntomas de la menopausia y post-menopausia: VO 2 mg/d. En pacientes con útero se debe asociar medroxiprogesterona los primeros 10 a 14 días de cada mes, para disminuir el riesgo de cáncer endometrial.

Farmacocinética

Absorción adecuada desde el TGI. Metabolismo hepático principalmente, dando metabolitos menos activos (estriol, estrona). UPP alrededor de 50%. Excreción renal, como éster sulfato o glucurónido de los metabolitos..

Precauciones

(1) **Hipertensión arterial:** puede agravarse. (2) **Insuficiencia hepática:** trastornos hepáticos (adenoma hepático). (3) **Insuficiencia renal:** precaución en disfunción renal grave y en fase terminal. (4) **Diabetes mellitus:** con o sin afectación vascular. (5) **Colelitiasis.** (6) **Migraña o cefalea (grave).** (7) **Lupus eritematoso sistémico.** (8) **Epilepsia.** (9) **Asma.** (10) **Otosclerosis.** (11) **Mastopatía:** riesgo de tumores estrógeno dependientes (antecedente familiar de cáncer de mama), antecedentes de hiperplasia de endometrio. (12) **Tromboembolismo venoso:** historia personal o familiar de tromboembolismo venoso, puede incrementarse con obesidad, inmovilización prolongada, traumatismos graves o cirugía mayor. (13) **Enfermedad coronaria arterial.** (14) **Accidente cerebro vascular.** (15) **Embarazo:** no está indicado, interrumpir si se produce embarazo. (16) **Lactancia:** no está indicado durante la lactancia.

Contraindicaciones

No se debe prescribir estrógenos en pacientes con hemorragia genital no determinada, tromboflebitis o desórdenes tromboembólicos, presencia o sospecha de neoplasia estrógeno-dependiente, embarazo, trastorno grave de la función hepática.

Reacciones adversas

Cefalea, mareos, depresión mental. Náuseas y vómitos, molestias abdominales, alteración del apetito. **Cardiovascular:** aumento de presión arterial (leve); monitorear. Disminución de la tolerancia a la glucosa, aumento de triglicéridos sanguíneos. Deficiencia de folato (suplementar). Modificación del metabolismo de calcio y fosfato. **Balance hidroelectrolítico:** retención de agua y sodio (edema). **Dermatológico:** cloasma y melasma. **Otros:** eritema multiforme o nodoso, alopecia, hirsutismo. Desórdenes tromboembólicos (posible). No descritos para mujeres post-menopáusicas. Sensación de cistitis y aumento en la frecuencia de vaginitis por Candida.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La tensión mamaria, metrorragia, retención hídrica y flatulencia constituyen signos de sobredosis por estradiol.

Interacciones**Medicamentos**

Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, barbitúricos, meprobamato, griseofulvina, rifabutina, rifampicina: disminuyen la eficacia del estradiol.

Ciclosporina: incrementa niveles séricos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Alteración de los tests de función hepática, ictericia colestática. Adenoma hepático. Transaminasas y creatinina, niveles elevados.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente no mayor de 30°C.

Información básica para el paciente

El estradiol se elimina por la leche y puede afectar el desarrollo del lactante.

ESTRIOL**R: X****Crema vaginal 0,1% / 15 g****Indicaciones.**

(1) Tratamiento en la deficiencia de estrógenos, vaginitis atrófica, hipogonadismo femenino, insuficiencia ovárica primaria, menopausia, hemorragia uterina inducida por desequilibrio hormonal. (2) Carcinoma de mama metastásico en mujeres posmenopáusicas. (3) Carcinoma de próstata avanzado, osteoporosis posmenopáusica.

Dosis

Adultos: Vía tópica: en el tratamiento de la atrofia vaginal debida a deficiencia estrogénica, una aplicación tópica por día de crema al 0,1% durante 1 sem, hasta que mejoren los síntomas, luego la dosis puede reducirse gradualmente a 2 aplicaciones/sem. Vía oral:

4 a 8 mg por día durante 1/sem, hasta que se reduzcan los síntomas, luego la dosis puede reducirse gradualmente a 1 - 2 mg/d.

Tratamiento preoperatorio y post-operatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal. Vía tópica: 1 aplicación diaria de crema al 0,1% durante las 2 sem previas a la cirugía y 2 aplicaciones semanales en las 2 sem posteriores a la intervención. Vía oral: 4 a 8mg/d durante las dos semanas previas a la cirugía y 1 a 2 mg/d en las 2 semanas siguientes a la intervención.

Tratamiento de la menopausia. VO: 4 a 8 mg/d durante las primeras semanas hasta la reducción de los síntomas, luego reducir la dosis gradualmente al mínimo con efecto terapéutico. Auxiliar diagnóstico en caso de extendido cervical atrófico dudoso: 2 a 4 mg/d VO o una aplicación de crema al 0,1% d por medio durante la semana previa a la próxima toma de muestra.

Farmacocinética

Buena absorción VO. Distribución en la mayoría de tejidos: mamario, uterino, vaginal, hipotalámico, pituitario; alta afinidad por tejido adiposo. Unión a proteínas de moderada a alta (50 - 80% a albúmina y globulina unida a la hormona sexual). Metabolismo es principalmente hepático, con mínimo metabolismo en músculos, riñones y gónadas. Excreción es principalmente por vía renal, algo por vía fecal; sufre recirculación enterohepática extensa.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se recomienda usar estrógenos durante el embarazo ya que existen antecedentes de malformaciones congénitas. (2) **Lactancia:** se excretan en la leche materna, tienden a inhibir la lactancia y a disminuir la calidad de la leche (no se recomienda en madres en lactación). (3) **Pediatría:** a causa de sus efectos sobre el cierre epifisario, los estrógenos deben usarse con precaución en niños que no han completado el crecimiento de los huesos. (4) **Dental:** pueden predisponer a hemorragias gingivales. (5) **Cirugía:** el

estradiol debe ser discontinuado al menos 4 a 6 semanas antes de la cirugía ya que se ha asociado a un elevado riesgo de tromboembolismo durante periodos prolongados de inmovilidad.

Contraindicaciones

Cáncer de mama (excepto en pacientes tratados por enfermedades metastásicas), hemorragia vaginal anormal o no diagnosticada. La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en presencia de asma, insuficiencia cardíaca, epilepsia, cefaleas, insuficiencia renal, tromboflebitis; en hombres, antecedentes de ictericia colestásica, antecedentes de hipertensión, hipercalcemia asociada con enfermedad metastásica de mama, miomas uterinos o porfiria hepática.

Reacciones adversas

Frecuentes: en dosis elevadas pueden presentar sensibilidad o dolores mamarios, náuseas, vómitos, spotting, retención hídrica e hipersecreción cervical.

En hombres la dosis elevada de estrógenos se ha asociado con un aumento del riesgo de infarto de miocardio, embolismo pulmonar y tromboflebitis. Se puede producir hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama o metástasis óseas tratadas con estrógenos.

Raras: cefaleas, hipertensión, calambres, disturbios visuales, pérdida repentina de la coordinación, sensación de falta de aire, mayor tensión, anorexia, náuseas, alteraciones del ciclo menstrual, hemorragia prolongada o amenorrea. Normalmente, estas reacciones desaparecen a partir de la primera semana de tratamiento.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

No se describen casos de sobredosificación en adultos, en el caso de sobredosis accidental en niños, los síntomas podrían resumirse en náuseas y vómitos. Si fuera necesario, instalar un tratamiento sintomático de apoyo.

Interacciones

Medicamentos

Glucocorticoides: el uso simultáneo de estradiol con glucocorticoides puede alterar el metabolismo de los glucocorticoides al aumentar su vida media de eliminación y con ello sus efectos terapéuticos y tóxicos.

Bromocriptina: el estradiol puede producir amenorrea e interferir así en los efectos de la bromocriptina.

ACTH: al asociarse el estradiol con ACTH se pueden potenciar los efectos antiinflamatorios del cortisol endógeno.

Medicamentos hepatotóxicos: aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

Somatrofina: se acelera la maduración de la epífisis en uso simultáneo de estradiol con somatotrofina.

Tamoxifeno: el estradiol puede interferir con el efecto terapéutico del tamoxifeno.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura inferior a 25°C.

Información básica al paciente

Tome el medicamento con o inmediatamente después de los alimentos para reducir las náuseas. No use más dosis ni más medicamento que el indicado. Si el uso es por vía vaginal, lave sus manos con jabón antes y después del uso del medicamento, este medicamento sólo debe ser usado en la vagina. Lave el aplicador en agua caliente y jabonosa, no hierva el aplicador.

Advertencia complementaria

Usar este medicamento mientras está embarazada puede ser dañino para el feto. Mientras use este medicamento use un método de control de natalidad efectivo para no quedar embarazada. Ingerir con las comidas o inmediatamente después de ellas para reducir las náuseas. Interrumpir de inmediato el tratamiento si se sospecha embarazo y consultar al médico. Con el uso en el largo plazo se aumenta el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas. Las inyecciones intramusculares deben administrarse con lentitud y en profundidad

**ESTRÓGENOS
CONJUGADOS
NATURALES**

R: X

Tableta 625µg (0,625 mg)**Indicaciones**

(1) Están indicados para terapia de reemplazo hormonal, en estados deficientes para desórdenes menopáusicos, post menopáusicos y para anticoncepción. Mujeres sin ninguna lesión uterina pueden recibir esta terapia para evitar riesgo de hiperplasia y cáncer uterino. (2) En neoplasias malignas de próstata y mama.

Dosis

Adultos: Síntomas vasomotores menopáusicos, vaginitis atróficas, atrofia vulvar: 0,3 a 1,25 mg/d VO administrado en forma cíclica y continua.

Ovariectomía, insuficiencia ovárica primaria: 1,25 mg/d VO administrado en forma cíclica y continua; para mantenimiento ajustar dosificación a la menor dosis que permita el control. Hipogonadismo femenino 2,5 a 7,5 mg/d VO en dosis dividida y en administración cíclica.

Osteoporosis postmenopáusica (profilaxis): 0,625 mg/d VO administrado en forma cíclica y continua.

Carcinoma metastásico de mama: 10 mg c/8 h durante 3 meses.

Carcinoma prostático avanzado: 1,25 a 2,5 mg c/8 h VO.

Niños: Uso no indicado.

Farmacocinética

En general los estrógenos son rápidamente absorbidos del TGI y a través de la piel o membranas mucosas. El metabolismo es amplio hepático y enterohepático. Se excretan metabolitos menos activos por vía renal y en pequeña proporción en las heces. Los estrógenos cruzan la placenta.

Precauciones

(1) **Embarazo.** (2) **Lactancia:** no deben usarse. (3) **Oftalmología:** se ha reportado

trombosis vascular de la retina en pacientes con terapia estrogénica. Se debe descontinuar la medicación en presencia de pérdida repentina parcial o total de la visión, aparición repentina de proptosis, diplopía o migraña, en presencia de papiledema o lesiones vasculares de la retina. (4) **Pruebas diagnósticas:** el estrógeno incrementa la concentración sérica de colesterol. (5) **Asma, epilepsia, migraña, enfermedades cardíacas, renales, hipertensión e hipercalcemia.**

Contraindicaciones

El uso de estrógenos está contraindicado en pacientes con historia familiar o propia de neoplasia maligna de mama o de tracto genital y en éstos con desórdenes tromboembólicos previos, enfermedades cardiovasculares, tromboflebitis, herpes gestacional o endometriosis. También está contraindicado en caso de insuficiencia hepática y embarazo.

Reacciones adversas

Frecuentes: mastalgia, crecimiento de mamas en mujeres, ginecomastia (varones), edema periférico, balonamiento o dolor abdominal, anorexia, náusea.

Poco frecuentes: amenorrea, sangrado, intermenstrual, menorragia, tumores mamarrios, obstrucción de vesícula biliar; hepatitis, pancreatitis; diarrea vértigo, cefalea, intolerancia a los lentes de contacto, alteración de la libido (disminución en varones y aumento en mujeres), cefalea migrañosa, vómito (con altas dosis).

Raras: en varones el uso de grandes dosis se ha asociado al infarto de miocardio, embolismo pulmonar, tromboflebitis.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Bromocriptina: los estrógenos pueden interferir con los efectos de la bromocriptina; puede ser necesario un ajuste de dosis.

Suplementos de calcio: el uso simultáneo con estrógenos puede aumentar la absorción del calcio y puede exacerbar la nefrolitiasis en personas susceptibles; esto puede ser usado como ventaja terapéutica para aumentar la masa ósea.

Corticosteroides, glucocorticoides: el uso simultáneo con estrógenos puede alterar el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de los glucocorticoides, conduciendo a una disminución en la eliminación, aumentando la media vida de eliminación, incrementando los efectos terapéuticos y tóxicos de los glucocorticoides. Puede requerirse un ajuste de dosis de los glucocorticoides.

Corticotropina (en uso terapéutico crónico): el uso simultáneo con estrógenos puede potenciar los efectos antiinflamatorios del cortisol endógeno inducido por la corticotropina.

Ciclosporina: los estrógenos inhiben el metabolismo de la ciclosporina aumentando sus concentraciones plasmáticas, incrementando el riesgo de hepato y nefrotoxicidad.

Inductores de CYP450 3A4 (carbamazepina, dexametasona, meprobamato, fenobarbital, fenilbutazona, fenitoína, rifampicina): el uso simultáneo con estrógenos puede resultar en concentraciones plasmáticas reducidas de estrógenos, disminuyendo sus efectos terapéuticos o cambios en el perfil de sangrado uterino.

Inhibidores de CYP450 3A4 (cimetidina, claritromicina, eritromicina, jugo de toronja, itraconazol, ketoconazol, ritonavir): el uso simultáneo con estrógenos puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos, aumentando sus efectos secundarios.

Medicamentos hepatotóxicos: dantrolene e isoniazida; el uso simultáneo puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad pudiendo ocurrir hepatitis fatal.

Medicamentos asociados a pancreatitis (didanosina, lamivudina y zalcitabina): los estrógenos deberían ser usados con cautela, especialmente si el paciente tiene factores predisponentes como concentraciones altas de triglicéridos.

Tamoxifeno: el uso simultáneo con estrógenos puede interferir con el efecto terapéutico del tamoxifeno.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente entre 20 a 25°C. Conservar en un recipiente hermético.

Información básica al paciente

Usar la dosis correcta, no duplicar la dosis. Realizar la visita a su médico una vez al año o más a menudo.

Advertencia complementaria

Dependiendo de la condición del paciente, monitorizar durante el tratamiento: presión arterial, determinación de edad ósea (radiografía de manos y muñecas cada 6 meses para niñas y adolescentes para determinar maduración ósea y efectos en centros epifisarios), examen de mamas (autoexamen y por el médico en cada consulta), biopsia endometrial periódicamente (riesgo de cáncer endometrial), prueba de función hepática (hepatotoxicidad), perfil lipídico (anualmente), mamografía, papanicolao cervico-vaginal, examen físico (especialmente abdomen mama y órganos pélvicos).

El uso combinado de estrógenos puede causar proliferación celular del útero, pero el riesgo de incrementar la incidencia de hiperplasia endometrial y consecuentemente carcinoma en mujeres postmenopáusicas no está bien definido. Esto puede prevenirse si se asocia con progestágenos y si el tratamiento es cíclico. La formación de otros cánceres como de mama u ovario no está establecido pero el adenocarcinoma vaginal se presenta en mujeres que durante el embarazo recibían estilbestrol.

Deben tomarse las medidas de diagnóstico adecuadas para descartar la malignidad en todos los casos de sangrado vaginal anormal recurrente, o persistente. Pueden aparecer problemas dentales como hinchazón, sangrado de encías; esto mejorará con un buen cepillado, masajes en las encías, y una limpieza dental por su dentista regularmente. Realice un examen de mamas a conciencia, teniendo

un examen clínico y mamografías según lo indique su médico.

**ESTRÓGENOS
CONJUGADOS +
MEDROXIPROGESTERONA
ACETATO**

R: X

Tabletas 625 µg (0,625 mg) + 2,5 mg (30 tabletas)

Indicaciones

En mujeres con útero intacto

(1) Síntomas vasomotores asociados a la menopausia. (2) Tratamiento de atrofia vulvar y vaginal vaginitis y uretritis atrófica, considerar productos vaginales). (3) Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. (4) Tratamiento de síntomas vasomotores asociados con la menopausia de síntomas de atrofia vulvar y vaginal, se deben considerar productos vaginales tópicos.

Dosis

Adultos: La administración de AMP continua consiste en 28 grageas de color rosa que contienen estrógenos conjugados de origen equino 0,625 mg y medroxiprogesterona 2,5 mg. La dosis inicial está indicada para pacientes en quienes se desea obtener ciclos sin sangrado.

Farmacocinética

Los estrógenos conjugados son solubles en agua y se absorben bien a partir del tracto gastrointestinal posterior a su liberación. La absorción del acetato de medroxiprogesterona (AMP) es rápida desde el tracto gastrointestinal, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 2 a 4. Los estrógenos conjugados de origen equino, pueden unirse a la albúmina y aquellos no conjugados se unen a la albúmina y a la globulina fijadora de hormona sexual (GFHS). La vida media de disposición de la fase terminal aparente de varios estrógenos es prolongada,

debido a la lenta absorción, y fluctúa entre 10 a 24 horas. El AMP se une en 90% a proteínas plasmáticas, pero no se une a la GFHS. El AMP tiene una vida media de 24 a 36 horas. El metabolismo y la inactivación se producen principalmente en el hígado. Algunos estrógenos son excretados por la bilis; sin embargo, son reabsorbidos en el intestino y vuelven al hígado a través del sistema venoso portal. Los estrógenos conjugados hidrosolubles son fuertemente ácidos y se ionizan en los fluidos corporales, lo que favorece la excreción a través de los riñones, ya que su reabsorción tubular es mínima. El metabolismo y eliminación del acetato de medroxiprogesterona ocurre principalmente en el hígado vía hidroxilación, con subsecuente conjugación; la excreción es a través de la orina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, este debe de interrumpirse inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a estrógenos no mostraron efectos teratogénos o fetotóxicos. (2) **Lactancia:** no está indicado durante la lactancia. (3) **Terapia de sustitución hormonal (THS):** no exceder las dosis recomendadas, solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer, realizar al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios. (4) **Cáncer de endometrio:** el riesgo de hiperplasia y de cáncer de endometrio se incrementa en mujeres que reciben estrógenos solos durante períodos prolongados. La adición de un progestágeno durante al menos 12 días por ciclo en mujeres no hysterectomizadas, reduce de manera importante este riesgo. (5) **Cáncer de mama:** el uso de THS se ha asociado con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama. Estudios epidemiológicos han revelado un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que

están tomando estrógenos, estrógenos combinados con progestágenos o tibolona como THS durante varios años. **(6) Efectos tromboembólicos arteriales y venosos:** la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRE) y THS se han asociado con un incremento en el riesgo de efectos cardiovasculares tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, así como trombosis venosa y embolia pulmonar (tromboembolismo venoso o TEV). Los pacientes que tengan factores de riesgo de trastornos tromboticos, deberán mantenerse bajo una cuidadosa observación. **(7) Tromboembolismo venoso:** la THS se asocia con un mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Deberá evaluarse cuidadosamente en consulta con la paciente el balance riesgo/beneficio de la THS cuando esté presente algún factor de riesgo de aparición de TEV que no constituya una contraindicación. **(8) Enfermedad cardiovascular:** no deberá utilizarse la THS para prevenir enfermedades cardiovasculares. **(9) Cáncer de ovario:** en mujeres histerectomizadas el tratamiento a largo plazo con THS (al menos de 5 a 10 años) con productos que solo contienen estrógenos, se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario. No está claro si el uso a largo plazo de THS combinada supone un riesgo diferente al de los productos que sólo contienen estrógeno.

Contraindicaciones

Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo. Tumores estrógeno-dependientes malignos o sospecha de los mismos (cáncer de endometrio). Hemorragia vaginal no diagnosticada. Hiperplasia de endometrio no tratada. Tromboembolismo venoso (TEV) idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar). Alteración trombofílica conocida. Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (angina, infarto de miocardio). Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Enfermedad

hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas. Porfiria.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor en las mamas, mastalgia, sangrado irruptivo/dismenorrea, artralgias, calambres en las piernas, depresión, vaginitis, cambio de peso, aumento de triglicéridos.

Poco frecuentes: cambio en flujo menstrual, cambio en ectropción cervical y secreción, náuseas, dolor abdominal, ansiedad mareos, cefalea, cambio en la libido, alteración. Acné alopecia, prurito, trombosis venosas.

Raras: galactorrea, aumento en el tamaño de leiomiomas uterinos, hiperplasia endometrial, vómitos pancreatitis, exacerbación de epilepsia, de la corea, tromboflebitis superficial, embolia pulmonar, cloasma, hirsutismo, eritema multiforme, ictericia colestásica, elevación de presión arterial.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Numerosos informes sobre la ingestión por niños de grandes dosis de estrógeno/progestágeno de contraceptivos orales indican que no se han descrito graves efectos patológicos. La sobredosis de estrógenos puede producir náuseas y sangrado en mujeres. No existen casos notificados de sobredosificación con AMP. En el tratamiento de la sobredosificación, podrían ser necesarias las prácticas estándar de evacuación gástrica, administración de carbón activado y terapia general de apoyo.

Interacciones

Medicamentos

Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, meprobamato, fenilbutazona y antiinfecciosos como rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz: aumenta el metabolismo de los estrógenos y progestágenos.

Ritonavir y nelfinavir: son inhibidores potentes de las enzimas del citocromo P450, pero por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroides.

Preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos. es decir una reducción de sus efectos y cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

Cimetidina, eritromicina y ketoconazo: pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del 17- β -estradiol.

Se han presentado alteraciones en los siguientes parámetros de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, factores VII y X, antitrombina III y plasminógeno, por lo que deberá controlarse la administración concomitante de fármacos que influyan en esos parámetros.

Globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), hormona tiroidea total circulante: aumenta.

La captación de la resina T_3 disminuye, reflejando niveles elevados de TBG. Las concentraciones de T_4 libre y T_3 libre no se alteran.

Globulina transportadora de esteroides sexuales: se elevan en el suero produciendo un aumento en los corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente.

Sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina: pueden aumentar.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Desechar todo el medicamento que no haya utilizado, después de la fecha de vencimiento.

Información básica para el paciente

Si olvida una dosis, tómela lo antes posible. Si es casi la hora de su dosis siguiente, tome sólo esa dosis. No tome dosis adicionales o dobles. Si tiene algún motivo para pensar que está embarazada, deje de tomar estrógenos conjugados y medroxiprogesterona de inmediato. Fumar tabaco desencadena el riesgo de formación de coágulos o de sufrir un derrame cerebral, especialmente si tiene más de 35 años de edad. Si usa lentes de contacto y observa cambios en la visión, o si los lentes comienzan

a resultarles incómodos, consultar al especialista. Si va a someterse a una operación electiva, tal vez deba dejar de tomar sus estrógenos con un mes de anticipación. Manténgala fuera del alcance de los niños, en un recipiente que los niños pequeños no puedan abrir.

Advertencia complementaria

La administración continuada y a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos en ciertas especies animales incrementa la frecuencia de carcinomas de mama, cérvix, vagina e hígado. Cuando se combina AMP con estrógeno, AMP se une a unos pocos receptores glucocorticosteroides y, de esta manera, ejerce un efecto menor sobre la glucosa plasmática. En humanos, la respuesta diabotogénica frente a dosis terapéuticas de AMP es insignificante. Además, en una búsqueda bibliográfica extensa no se hallaron evidencias de que AMP fuese causante de tumores pancreáticos en humanos.

MEDROXIPROGESTERONA R: X ACETATO

Tableta 5mg

Indicaciones

(1) Carcinoma endometrial, renal y de mama (sólo en mujeres postmenopáusicas); solo se recomienda en carcinomas avanzados hormona dependiente inoperables, recurrentes o metastásicos. (2) Anticonceptivo (inyectable de depósito). (3) Amenorrea secundaria, sangrado uterino disfuncional o inducción de la menstruación. (4) Endometriosis.

Dosis

Adultos: Amenorrea secundaria, sangrado uterino disfuncional o inducción de la menstruación: 5 a 10 mg VO por 5 a 10 d; en amenorrea secundaria comenzados en cualquier momento del ciclo menstrual; en sangrado uterino disfuncional comenzando en el día calculado como 16 ó 21 del ciclo menstrual.

Farmacocinética

Se absorbe bien VO. Biodisponibilidad al 100% vía parenteral. Absorción VIM lenta. Se distri-

buye en todos los tejidos y se almacena en el tejido adiposo. La vida media de la medroxi-progesterona es de alrededor de 24 horas, se metaboliza principalmente en hígado hasta generar metabolitos hidroxilados y sus conjugados, sulfato y glucurónido, se eliminan en la orina. Eliminación en orina y heces; presenta circulación enterohepática.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, los estudios realizados indican que incrementa la teratogenicidad. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, pero no se han realizado estudios y no hay reportes que demuestren efectos adversos en el lactante. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios que demuestren su eficacia y seguridad. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas específicos. (5) **Insuficiencia renal:** mayor riesgo de retención de líquidos. (6) **Insuficiencia hepática:** no se recomienda su uso, requiere reducción de dosificación. (7) **Insuficiencia cardíaca, asma, epilepsia, hipertensión arterial y migraña:** pueden exacerbar la retención de líquidos, depresión del SNC, convulsiones. (8) **Diabetes mellitus.** (9) **Hiperlipidemia:** puede exacerbarse. (10) **Enfermedad tromboembólica (enfermedad cerebrovascular, embolismo pulmonar, tromboflebitis).**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a medroxi-progesterona y progestágenos, embarazo, tumores de mama en estado inicial (puede exacerbarlo), tromboembolismo o tromboflebitis activa, enfermedad hepática aguda (incluyendo neoplasias), sangrado vaginal o del tracto urinario de etiología desconocida.

Reacciones adversas

Frecuentes: amenorrea, metrorragia, menorragia, esterilidad, agrandamiento de ovarios, hiperglicemia, aumento de peso; dolor abdominal, edema facial, de pies y brazos; cefalea, cambios de comportamiento, nerviosismo; irritación de la piel, dolor en la zona de inyección.

Poco frecuentes: galactorrea, disminución de la libido, dolor de mamas, melasma, acné; depresión mental, insomnio, aumento o pérdida de bello del cuerpo (incluyendo cara) o cabello; náusea, rash.

Raras: tromboembolismo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Suspender ante cualquier síntoma o signo de desorden tromboembólico o disfunción hepática.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglutetimida: reduce concentración plasmática de medroxi-progesterona.

Inductores de las enzimas hepáticas (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina): disminuye la efectividad de la medroxi-progesterona por aumento de su metabolismo.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Altera la prueba de tolerancia a la glucosa, debe informarse el uso de medroxi-progesterona al evaluar biopsias endometriales.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar bajo 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Evitar refrigeración del inyectable.

Información básica para el paciente

Mantener una adecuada ingesta de calcio y vitamina D. Evaluar la densidad mineral ósea en tratamiento prolongado. Realizar periódicamente ginecológico minuciosos.

Advertencia complementaria

Se deberá ajustar la medicación hipolipemian-te en pacientes diabéticas, ya que se ha visto una disminución de la tolerancia a la glucosa. Existen algunos estudios que han encontrado aumento de la incidencia de cáncer de mama cuando los estrógenos se administran a mujeres postmenopáusicas añosas por un período mayor a tres años. Es probable que aparezca un sangrado abundante en aquellas pacientes que están siendo tratadas de endometriosis.

Si presenta historial de epilepsia o migrañas, asma o alteraciones cardíacas o renales, deberá comunicar al médico tratante, pues la retención de líquidos que puede producirse puede agravar su situación. Ante la sospecha de trastornos tromboembólicos (afecciones que pueden llevar a la formación de coágulos de sangre anormales), pérdida súbita o parcial de la visión, visión doble, dolor de cabeza, edema o lesiones vasculares de la retina suspender el tratamiento.

NORETISTERONA ENANTATO

R: X

Inyectable 200 mg/mL / 1mL

Indicaciones

Anticoncepción hormonal.

Dosis

Adultos: Vía IM profunda (de preferencia en la región glútea). La primera inyección IM se aplica el primer día de un ciclo menstrual. Se puede empezar también dentro de los días 2 al 5 del ciclo menstrual, pero se recomienda en estos casos usar un método de barrera durante los primeros 7 días después de la inyección. Las inyecciones siguientes se administran, independientemente del patrón de ciclo menstrual, en intervalos de 30 ± 3 d, es decir, como mínimo 27 y como máximo 33 d.

Farmacocinética

El enantato de noretisterona se absorbe completamente tras la inyección IM. Se determinaron niveles máximos de noretisterona unos 3 - 10 días después de la administración por vía IM alcanzaron en promedio cifras de $13,4 \pm 5,4$ hg/mL y $12,2 \pm 2,7$ hg/mL aproximadamente 7 días (mediana) después de la administración IM de 200 mg de enantato de noretisterona en 2 y 1 mL de solución oleosa, respectivamente. El enantato de noretisterona se metaboliza completamente y principalmente en el hígado por hidrólisis enzimática en noretisterona y ácido heptanoico. La mayoría

de los metabolitos encontrados en la orina eran conjugados, principalmente sulfatos, que se espera sean inactivos. La transformación de noretisterona en etinilestradiol *in vivo* se ha reportado durante muchos años, pero no ha sido determinada cuantitativamente. Investigaciones recientes han confirmado que la noretisterona/acetato de noretisterona son parcialmente metabolizados a etinilestradiol. Vida media de eliminación de 6 a 9 días.

Precauciones

(1) Embarazo: no usar. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se suspenderá la administración de las inyecciones. **(2) Lactancia:** no se recomienda como el método anticonceptivo de primera elección. No parecen existir efectos adversos sobre el crecimiento o desarrollo del niño cuando se emplea cualquier método con solo progestágeno después de 6 semanas postparto. Los métodos con solo progestágeno no parecen afectar la cantidad ni la calidad de la leche materna; sin embargo, pequeñas cantidades de la sustancia activa son excretadas en la leche. **(3) Trastornos circulatorios:** existe poca evidencia de una asociación entre las píldoras con solo progestágeno y un riesgo aumentado de infarto del miocardio y de tromboembolismo cerebral. El riesgo de presentar eventos cardiovasculares y cerebrales está relacionado más bien con una mayor edad, hipertensión y tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de un evento cerebrovascular puede verse ligeramente aumentado por el uso de inyectables con solo progestágeno. Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio. No se deben administrar más inyecciones si se presentan síntomas o hay sospecha de un evento trombótico arterial o venoso, si se presentan cefaleas similares a la migraña por primera vez, si se desarrollan cefaleas recurrentes, inusualmente severas o cefaleas con un nuevo patrón o si se presentan trastornos súbitos de percepción (por ejemplo, trastornos de la visión o de la audición). **(4) Tumores:** en usuarias de anticonceptivos hormonales se han observado en raras

ocasiones tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, que en casos aislados han provocado hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la vida de la paciente.

(5) Presión arterial: en mujeres normotensas. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados (AOC) y en un estudio en el cual se emplearon anticonceptivos inyectables.

Contraindicaciones

Embarazo conocido o sospecha del mismo. Trastornos tromboembólicos venosos activos. Enfermedad arterial y cardiovascular actual o antecedentes de las mismas (por ejemplo, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria isquémica). Aumento patológico de la presión arterial. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas). *Diabetes mellitus* con compromiso vascular. Trastornos del metabolismo de los lípidos. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Hemorragia vaginal sin diagnóstico.

Reacciones adversas

Frecuentes: hemorragia uterina/vaginal, amenorrea (de corta duración), aumento de peso, mareo, cefalea, náusea, trastorno cutáneo, reacción en el sitio de inyección.

Poco frecuentes: estados depresivos, pigmentación en la cara (cloasma), que se hace más marcada al tomar baños de sol.

Raras: en casos aislados, se ha observado una disminución de la tolerancia frente a lentes de contacto.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada. Ante la even-

tualidad de una sobredosificación, concurrir al centro médico más cercano.

Interacciones

Medicamentos

No existen datos disponibles acerca de interacciones medicamentosas con preparados inyectables de solo progestágeno. Por lo tanto, las siguientes interacciones se basan en hallazgos hechos con los anticonceptivos orales combinados:

Inductores de enzimas hepáticas (incluyendo la fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, oxcarbazepina, hierba de San Juan y rifabutina), griseofulvina: aumento de la depuración de las hormonas sexuales pueden producir hemorragia por disrupción y falla del anticonceptivo oral.

Ciclosporina: puede interferir con el metabolismo, es posible que se observen alteraciones de las concentraciones plasmáticas y tisulares.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede afectar los resultados de parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C.

Información básica para el paciente

Las mujeres bajo tratamiento con fármacos inductores de enzimas hepáticas deben usar temporalmente un método de barrera además del noretisterona, durante el tiempo de administración concomitante de los fármacos y durante 28 días después de su interrupción. También se debe aconsejar la utilización de

otro método anticonceptivo, especialmente en caso de hemorragia irregular persistente debida a las interacciones farmacológicas. Debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Advertencia complementaria

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, no debe mezclarse con otros medicamentos. Para asegurar la efectividad del método es indispensable que las inyecciones subcutáneas se apliquen con un intervalo máximo de 33 días. No se recomienda aplicar antes de 27 días.

18.5 Insulina y otros antidiabéticos

La diabetes mellitus es un trastorno endocrino crónico, caracterizado por un grupo heterogéneo de Síndrome que presentan hiperglicemia crónica como característica común, y que se presentan como dos entidades clínicas: la tipo 1 insulinodependiente o diabetes juvenil y la tipo 2 no insulinodependiente; el tratamiento farmacológico es con insulina e hipoglicemiantes orales respectivamente.

La insulina es una hormona polipeptídica secretada por las células beta de los islotes pancreáticos; estas células la producen en forma de un precursor activo denominado proinsulina que posteriormente pasará al aparato de Golgi donde se elimina una parte y se unen los dos fragmentos restantes mediante puentes de disulfuro. Actúan en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.

Los preparados de insulina se obtienen mediante técnicas de DNA recombinante además pueden diferenciarse por su tiempo de acción y concentración. La insulina actúa fijándose a receptores específicos de membrana situados en las células insulino-sensibles; estos receptores pertenecen al grupo que presentan actividad tirosinasa, sobre los que actúan diversos factores de crecimiento entre ellos el IGF. La acción celular de la insulina es pleio-

tópica, es decir se manifiesta en forma de un conjunto de acciones celulares que involucran muy diversas funciones, destacan entre ellas: a) la activación del transporte de iones, hexosas y aminoácidos a través de la membrana celular, y b) la activación y la inhibición de numerosas enzimas cuyo resultado final se resumen en la instalación de los procesos anabólicos y en la inhibición de los procesos catabólicos.

Entre los hipoglicemiantes orales se encuentran, las sulfonilúreas (clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida), que reducen la glicemia en pacientes que secretan insulina, su acción es a nivel del metabolismo de la glucosa estimulando la secreción endógena de insulina y disminuyendo la resistencia de los receptores periféricos a ella; se diferencian por su potencia, tiempo de acción y algunos efectos adversos; y las biguanidas (metformina) que actúan de modo diferente disminuyendo la gluconeogénesis e incremento de la utilización periférica de glucosa como actúan en presencia de insulina endógena, solo tiene efecto en aquellos pacientes con alguna función de las células beta de los islotes pancreáticos.

GLIBENCLAMIDA

R: C

Tableta 5 mg

Indicaciones

Diabetes mellitus no insulino dependiente que tiene una duración mayor de 24 horas, estable, leve o moderada, no cetónica, que no puede controlarse sólo con la dieta.

Dosis

Adultos: Inicial: 2,5 - 5 mg/d hasta 15 mg/d tomados en el desayuno, ajustar la dosis durante los siguientes 7 d hasta una dosis máxima de 15 mg/d; la máxima dosis recomendada es de 20 mg/d. Las dosis mayores a 10 mg/d pueden ser tomados 2 v/d. En ancianos 2,5 mg/d, y si están debilitados o mal

nutridos o con disfunción renal o hepática debe comenzarse con 1,25 mg 1 v/d. No es eficaz en el tratamiento de la diabetes juvenil (insulinodependiente).

Farmacocinética

La absorción es rápida y la UPP es muy elevada (90%). Su $t_{1/2}$ es 10 horas y la concentración plasmática pico ocurre de 2 - 4 horas. Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos inactivos se excretan por vía biliar en 50% y el resto por el riñón.

Precauciones

(1) **Lactancia:** se excreta en la leche materna por tal razón se debe evaluar su administración durante el periodo de lactancia. (2) **Geriatría:** los pacientes de edad avanzada y con función renal alterada son más sensibles a los efectos. Puede presentarse miopía dos días después de iniciado el tratamiento con 10 mg/d, este efecto desaparece al suspender el tratamiento. También puede ocasionar hipoglucemia severa, más que algunas sulfonilúreas tales como la tolbutamida.

Contraindicaciones

En pacientes con acidosis importantes, quemaduras severas, coma diabético, infección severa, cetoacidosis, traumatismos severos. Se debe evaluar la administración en insuficiencia suprarrenal, debilidad general, malnutrición, náuseas, vómitos, insuficiencia hipofisaria, disfunción renal y tiroidea.

Reacciones adversas

Frecuentes: los signos de sobredosis (hipoglucemia) son ansiedad, escalofríos, confusión, piel pálida y fría, somnolencia, taquicardia, cefalea, náuseas, agitación, nerviosismo, cansancio o debilidad no habituales.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En sobredosis aguda administrar 50 mL de dextrosa al 50% IV rápida seguido de una infusión IV de Dextrosa al 10% lo suficiente hasta valores de glicemia que no excede los 100 mg/dL.

Interacciones

Medicamentos

Los corticoides, ACTH, adrenalina, danazol, difenilhidantoína, hormonas tiroideas y el triamtereno: aumentan la liberación de glucosa en sangre.

Alcohol: el uso simultáneo puede producir un efecto semejante al disulfiram (calambres abdominales, náuseas, vómitos, cefalea).

Alopurinol: puede inhibir la secreción tubular renal.

AINE, cloranfenicol, clofibrato, insulina, IMAO, probenecid, salicilatos o sulfamidas: potencian el efecto hipoglicemiante.

Anticonceptivos orales estrogénicos: disminuyen el efecto hipoglicemiante.

Ketoconazol: no se recomienda su uso porque puede producir hipoglucemia severa.

Rifampicina: disminuye el efecto hipoglicemiante de la glibenclamida.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura no mayor a 25°C. Conservar en envase hermético. Proteger del calor, la humedad y la luz.

Información básica al paciente

No use más medicamento que el indicado por su médico. Tome el medicamento con el desayuno o con su primera comida principal. Si olvida una dosis tómela en cuanto la recuerda; si su siguiente dosis está muy próxima salte la dosis olvidada.

Advertencia complementaria

Usted podría desarrollar una hipoglucemia mientras toma este medicamento. Puede sentirse débil, adormecido, confundido, ansioso o muy hambriento, o sentir algún problema de visión o dolor de cabeza; consulte a su médico que debería hacer si esto ocurre. Algunas cosas podrían conllevar a una hipoglucemia como ejercitándose más de lo normal o está esperando mucho tiempo para comer.

Su piel puede volverse más sensible a la luz del sol, use un bloqueador solar cuando esté al aire libre. Evite las lámparas solares y las cámaras de bronceado.

Puede tener problemas de visión mientras toma este medicamento, evite conducir maquinarias.

INSULINA

R: B

Inyectable 100 UI /mL / 10 mL

Insulina Humana ADN recombinante

Insulina Isofarina humana (NPH) (ADN recombinante)

Indicaciones

Diabetes mellitus de inicio agudo, cetoacidosis, en emergencias diabéticas, durante las cirugías.

Dosis

De acuerdo al requerimiento del paciente, por infusión IV, SC, IM, de 2 - 4 v/d para diabetes de inicio agudo. Para la mayoría de pacientes ambulatorios con menor severidad se prepara una mezcla de insulina de acción corta con una intermedia y se administra 8 unidades 2 v/d. Los requerimientos de insulina pueden ser afectados por las variaciones en el estilo de vida, la infección concurrente y el uso de los corticosteroides. En el embarazo los requerimientos de insulina deben ser evaluados frecuentemente por un médico especialista en diabetes.

Farmacocinética

VO es inactivada por las enzimas gastrointestinales por tal razón es administrada por vía parenteral, siendo la vía SC la ideal en la mayoría de circunstancias, aumentando su absorción desde una extremidad si ésta se utiliza en ejercicio vigoroso. Se distribuye en todo el organismo especialmente músculo, hígado, riñón y tejido adiposo; el volumen de distribución es 0,1 L/kg. Se metaboliza principalmente vía renal y hepática. Su excreción es renal, es parcialmente reabsorbida a nivel tubular.

Precauciones

(1) Embarazo: es esencial mantener un buen control de la diabetes durante todo el período del embarazo en pacientes que reciben insuli-

na (diabetes gestacional o insulinodependiente). Los requerimientos de insulina usualmente disminuyen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Las pacientes diabéticas deberían informar a su médico si están embarazadas o están planificando un embarazo. **(2) Lactancia:** las pacientes diabéticas pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta. **(3) Enfermedad de las suprarrenales, tiroides o hipófisis, o en presencia de insuficiencia renal o hepática.** **(4) Enfermedad o disturbios emocionales:** los requerimientos de insulina pueden variar. **(5) Cambios en la actividad física y/o dieta:** ajustar dosis si es necesario en aquellos pacientes que cambien sus hábitos alimentarios o nivel de actividad física. **(5) Habilidad para conducir vehículos motorizados o utilizar máquinas:** puede estar disminuida como resultado de una hipoglucemia. Esto puede ser riesgoso en situaciones en que estas habilidades son de especial importancia, como conducir un vehículo motorizado u operar una máquina.

Contraindicaciones

En hipoglucemia. En reacciones alérgicas sistémicas: está indicada la desensibilización antes de su uso; la reacción no es eliminada cambiando de insulina.

Reacciones adversas

Frecuentes: hipoglucemia moderada, incluyendo hipoglucemia nocturna, hipoglucemia grave (coma, convulsiones), ganancia de peso. Se presenta la hipoglucemia en el 10% de los casos debido a una sobredosis de insulina, retraso en la ingestión de alimentos o por el desarrollo de ejercicio físico inesperado.

Poco frecuentes: enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de inyección de la insulina. Estos efectos, generalmente, desaparecen en pocos días o algunas semanas. Visión borrosa luego de la aplicación de inyección SC volviendo a la normalidad en 2 - 4 semanas, también se puede presentar retinopatías.

Raras: edema, lipoatrofia en el sitio de la inyección, lipohipertrofia en el sitio de la in-

yección. Alergia sistémica es menos común, pero potencialmente más seria, es la alergia generalizada a la insulina, la cual puede producir erupción cutánea por todo el cuerpo, dificultad para respirar (disnea), sibilancia, reducción de la presión arterial, pulso rápido o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden amenazar la vida.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En caso de hipoglicemia sin pérdida de la conciencia se procede a administrar de 10 - 15g de carbohidratos orales y si en 15 minutos sigue igual se administra 10g más de carbohidratos. En caso de hipoglicemia grave con pérdida de la conciencia se debe administrar glucosa en bolo IV 20 - 50 mL de solución hipertónica al 50% a una velocidad de 10 - 20 mg/kg/min o glucagón IM 1mg.

Interacciones

Medicamentos

Con drogas que alteran la concentración de glucosa, disminuyéndola: esteroides anabólicos, aspirina, fenfluramina, inhibidores de monoaminoxidasa, octreótide, captopril, clofibrato, enalapril, guanetidina, mebendazol y oxitretaciclina.

Con drogas que alteran la concentración de glucosa, aumentándola: adrenalina, clorpromazina, anticonceptivos orales, diuréticos tiazídicos, hormonas tiroideas, clordiazepóxido, diltiazem, dobutamina y genfibrozilo.

Con drogas que alteran la concentración de glucosa; aumentando o disminuyendo: beta-bloqueadores, alcohol, ciclofosfamida, isoniazida.

Potencian el efecto hipoglicémico: la acarbosa inhibiendo la absorción de carbohidratos del intestino, los AINE aumentando la secreción basal de insulina, el alcohol aumenta el efecto de la insulina inhibiendo la gluconeogénesis hepática; la cloroquina, quinidina, disminuyen la degradación metabólica de la insulina en diabetes mellitus no insulino dependiente; los esteroides anabolizantes au-

mentan la sensibilidad del tejido a la insulina; disminuyen la hiperglicemia; los salicilatos, sulfonamidas, hipoglicemiantes orales, IMAO, tetraciclinas.

Almacenamiento y estabilidad

La insulina bajo la forma de polvo debe almacenarse en recipientes bien herméticos y protegidos de la luz y a baja temperatura, según la Farmacopea Británica sugiere un almacenamiento a -20°C y según la Farmacopea Norteamericana de 10 - 20°C, esto es exclusivo para la insulina en polvo; las soluciones preparadas de insulina, según las dos farmacopeas, deben almacenarse entre 2 - 8°C, no deben ser expuestas al calor o a la luz solar directa y nunca deben congelarse. El frasco en uso puede mantenerse a temperatura ambiente no mayor a 25°C y deben ser usados hasta en un mes.

Información básica para el paciente

No use la insulina si está coloreada, con grumos, decolorada, espesa o pegajosa. La insulina debe ser desechada inmediatamente después de su fecha de caducidad. Los frascos de insulina pueden mantenerse a temperatura ambiente por sólo un mes luego de lo cual debe ser desechada. Factores como baños calientes, sauna o la exposición prolongada al sol aceleran la absorción de la inyección subcutánea.

Advertencia complementaria

Controle sus niveles de glucosa en sangre mientras recibe insulina ya que podría desarrollar hipoglicemia si olvida una comida, ejercicio por tiempo prolongado o consumo de bebidas alcohólicas.

Los pacientes deben ser advertidos de tomar las precauciones necesarias para evitar un episodio de hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes incapaces de reconocer los síntomas de hipoglucemia o en aquellos que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. Cambiar los lugares de administración para evitar hipertrofia de grasas. Cuando los pa-

cientes se monitorizan el nivel de glucemia deben procurar mantenerla entre 4 - 10 nmol/L, porque se provocaría una hipoglucemia lesionante. Recordar a los pacientes ajustar sus dosis una o dos veces a la semana de acuerdo a los "picos" y "caídas" de la glucosa sanguínea.

METFORMINA CLORHIDRATO

R: B

Tableta 850 mg

Tableta 500 mg

Indicaciones

(1) Diabetes mellitus no insulino dependiente, coadyuvante de la diabetes mellitus tipo 1. (2) Indicada como coadyuvante en pacientes que reciben < 40 UI/d de insulina.

Dosis

Adultos: Se inicia con 500 mg 2 v/d ó 850 mg/d, VO con o después de los alimentos. Al usar la dosis de 500 mg, ésta puede ser aumentada en una semana de acuerdo a la respuesta de la glicemia. Dosis de 850 mg diario puede ser incrementada en un lapso de dos semanas, gradualmente hasta un máximo de 2 g/d, si fuera necesario, dividida en dos dosis iguales.

Niños: La dosis inicial recomendada en niños de 10 a 16 años, es de 500 mg 2 v/d con los alimentos. La dosis puede ser aumentada hasta en 500 mg semanalmente hasta un máximo de 2 000 mg/d. La metformina no es recomendable en niños menores de 10 años ya que no se ha establecido su seguridad ni eficacia.

Farmacocinética

Su biodisponibilidad es de 50 - 60%. Tiene absorción incompleta desde el TGI, los alimentos disminuyen y retrasan la absorción. Distribución, alcanza sus concentraciones plasmáticas de equilibrio a las 24 - 48 h. Atraviesa la placenta. Su $t_{1/2}$ de eliminación es 17,6 h. Su $t_{1/2}$ plasmática es de 3 h. No se une a proteínas plasmáticas. Metabolismo, no sufre metabo-

lismo hepático. Excreción renal 90% en 24 h, en forma inalterada, no hay excreción biliar.

Precauciones

(1) **Embarazo:** la diabetes crónica o gestacional que no es controlada adecuadamente ha sido asociada con la alta incidencia de anomalías congénitas y mortalidad perinatal. Los estudios clínicos, incluyendo pequeñas series, no han mostrado evidencia de malformación del feto relacionada a la administración de metformina. El control adecuado de la glucosa sanguínea permite a las pacientes proseguir normalmente con el embarazo. (2) **Lactancia:** debido a la ausencia de información con relación a la excreción de metformina en la leche materna, este medicamento está contraindicado en madres en periodo de lactación. (3) **Insuficiencia hepática:** evaluar la función hepática antes y durante el tratamiento, especialmente en pacientes gerontes. (4) **Insuficiencia renal:** evaluar la función renal antes y durante el tratamiento, especialmente en pacientes gerontes. (5) **Diabetes mellitus:** monitorizar glicemia y hemoglobina glicosilada. Suspender el tratamiento si se presenta acidosis láctica, diarrea o en condición asociada a hipoxemia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, insuficiencia renal (varones con creatinina > 1,5 mg/dL; y mujeres > 1,4 mg/dl), insuficiencia hepática, deshidratación, desnutrición grave, alcoholismo, embarazo y lactancia.

Reacciones adversas

Frecuentes: anorexia, diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor de cabeza, sabor metálico, náusea, vómitos, pérdida de peso.

Raras: rash, dermatitis, anemia megaloblástica, hipoglucemia, acidosis láctica, vasculitis, neumonitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Suspender el fármaco si se presentan estados hipóxicos, establecer medidas de soporte. Es hemodializable.

Interacciones**Medicamentos**

Sulfonilúreas: pueden mejorar la eficacia del tratamiento antidiabético.

Alcohol: mayor riesgo de acidosis metabólica.

Cimetidina: eleva las concentraciones plasmáticas de metformina.

Medicamentos que causan hiperglicemia: anticonceptivos (conteniendo estrógenos), corticosteroides, diuréticos (tiazídicos), estrógenos, isoniazida, niacina, fenotiazinas (clorpromazina), agentes simpaticomiméticos, hormonas tiroideas: puede ser necesario una dosis incrementada de metformina o un cambio a otro agente hipoglicemiante.

Medicamentos que causan hipoglicemia: clofibrato, IMAO, probenecid, propranolol, rifabutina, rifampicina, salicilatos, sulfonamidas: puede ser necesario disminuir la dosis de metformina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Acetonas en orina: metformina puede dar resultados falsos positivos.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar las tabletas a temperatura ambiente. Proteger del calor, la humedad y la luz directa.

Información básica para el paciente

Tomar este medicamento con la comida o con leche. Si olvida una dosis tomarla tan pronto la recuerde, si su siguiente dosis está muy próxima espere hasta entonces y saltee la dosis olvidada. No use una dosis adicional.

Advertencia complementaria

Anticipo a su médico si Ud. está embarazada o dando de lactar, si padece del hígado, corazón, enfermedad renal o suprarrenal, o algún desorden de la glándula pituitaria.

Podría ser necesario suspender este medicamento varios días antes de tener una cirugía, o algunos exámenes médicos; este medicamento puede interactuar con el medio de contraste usado en la TAC.

18.6 Inductores de la ovulación

En el tratamiento de la infertilidad femenina debida a oligomenorrea o amenorrea secundaria con función hipofisiaria intacta, el fármaco de elección es el clomifeno que actúa induciendo la ovulación mediante estimulación directa de la actividad gonadotropina ocupando receptores estrogénicos en el hipotálamo este agente bloquea la señal inhibitoria en el eje hipotálamo -hipofisiario incrementando la secreción FSH, la cual estimula la secreción de estrógenos; estos a favor de un mecanismo de feedback positivo, provoca la descarga de LH y la ovulación. Es decir, al antagonizar los receptores estrogénicos en el área hipotálamo-hipofisiario se provoca un aumento en los niveles de gonadotropinas que pone en marcha el normal funcionamiento del eje hipotálamo-ovario.

**CLOMIFENO
CITRATO**

R: X

Tableta 50 mg**Indicaciones**

(1) Coadyuvante en el tratamiento de la infertilidad femenina. **(2)** Tratamiento de la insuficiencia del cuerpo lúteo. **(3)** Tratamiento de la infertilidad en varones con oligosperma. **(4)** Estudios de la función ovárica.

Dosis

Iniciar el 5° día del ciclo menstrual o cualquier día en caso de amenorrea con 50 mg/d VO / 5d. En caso de presentarse menstruación indicar 50 mg/d VO/ 5d, desde el 5° día del ciclo menstrual. En caso de no presentarse ovulación, aumentar a 100 mg/d VO / 5d /ciclo, en algunas pacientes puede incrementarse a 200 mg/d VO bajo supervisión del especialista. El tratamiento debe suspenderse ante cualquier evidencia de concepción.

Farmacocinética

La absorción es rápida en el TGI. La distribución es enterohepática y es almacenado en el

tejido graso. Tiene un metabolismo hepático. Su excreción es biliar y puede prolongarse durante 6 semanas. Tiene un $t_{1/2}$ de 5 - 7 d.

Precauciones

(1) **Embarazo:** puede causar una disminución en cantidad o cambios en calidad del mucus cervical, el cual puede interferir con la función del esperma, fertilización y subsecuentemente ocurre el embarazo. No se recomienda durante el embarazo. Se han reportado malformaciones congénitas y muerte, se recomienda monitorizar al paciente durante el embarazo. Su uso está asociado con un incremento de embarazos múltiples y posibles partos prematuros, así como embarazos ectópico y heterotópico. (2) **Lactancia:** no se ha demostrado que se distribuya en la leche materna. Sin embargo su uso puede inhibir la lactancia. (3) **Gineco-obstetricia:** evaluar riesgo-beneficio en caso de endometriosis, fibromas uterinos, síndrome de ovario poliquístico, sensibilidad a las gonadotropinas hipofisarias, diabetes, hipertensión, migraña, epilepsia, depresión. (4) **Pruebas de laboratorio:** dosar periódicamente gonadotropina coriónica humana, hormona luteinizante uterina, pruebas de función hepática y exámenes oftalmológicos.

Se debe controlar la temperatura basal desde el primer día del ciclo menstrual. Puede comprometer la capacidad de manejar vehículos y operar máquinas pesadas.

Contraindicaciones

En hipersensibilidad al medicamento, antecedentes o cuadro activo de insuficiencia hepática, tromboflebitis activa, quiste ovárico, excepto síndrome de ovario poliquístico, hemorragia uterina no diagnosticada, lesión orgánica intracerebral, insuficiencia adrenal o tiroidea no controlada, embarazo.

Reacciones adversas

A dosis recomendada, los efectos adversos usualmente son raros, la incidencia y severidad de los efectos adversos tienden a estar relacionadas con la dosis y la duración del

tratamiento y, normalmente, son reversibles.

Frecuentes: formación de quistes ováricos, agrandamiento ovárico, síndrome premensual; crecimiento del fibroma uterino. Hipertensión, rash, urticaria, alopecia, náuseas, vómitos.

Raras: hepatotoxicidad, visión borrosa especialmente con dosis largas; diplopía, fotofobia, escotoma (visión disminuida), ginecomastia, mastalgia, cefalea, mareo, aturdimiento, nerviosismo, inquietud, cansancio, insomnio, depresión, rinitis, sinusitis, disnea, tos, otros tumores.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte; inducir emesis o realizar lavado gástrico.

Interacciones

Medicamentos

Gonadotropina coriónica humana: puede administrarse para favorecer la ovulación.

Alteraciones en pruebas de Laboratorio

Puede alterar los valores de las pruebas de Demosterol, globulina ligadora de hormona sexuales y aumentar los niveles de FSH y LH.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de los 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

La prescripción debe realizarse bajo estricta supervisión médica.

Advertencia complementaria

Debe intentarse la concepción cuando se espera la ovulación en promedio de 5 a 10 días luego de la última dosis de clomifeno.

18.7 Progestágenos

MEDROXIPROGESTERONA R: X
ACETATO

Tableta 5mg

Indicaciones

(1) Carcinoma endometrial, renal y de mama (sólo en mujeres post menopáusicas); solo se recomienda en carcinomas avanzados hormona dependiente inoperables, recurrentes o metastásicos. (2) Anticonceptivo (inyectable de depósito). (3) Amenorrea secundaria, sangrado uterino disfuncional o inducción de la menstruación. (4) Endometriosis.

Dosis

Adultos: Amenorrea secundaria, sangrado uterino disfuncional o inducción de la menstruación: 5 a 10 mg VO por 5 a 10 d; en amenorrea secundaria comenzados en cualquier momento del ciclo menstrual; en sangrado uterino disfuncional comenzando en el día calculado como 16 ó 21 del ciclo menstrual

Farmacocinética

Se absorbe bien VO y parenteral. Absorción IM lenta. Se distribuye en todos los tejidos y se almacena en el tejido adiposo. La vida media de la medroxiprogesterona es de alrededor de 24 horas. Se metaboliza principalmente en hígado hasta generar metabolitos hidroxilados y sus conjugados, sulfato y glucurónido, se eliminan en la orina. Eliminación en orina y heces; presenta circulación enterohepática.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, los estudios realizados indican que incrementa la teratogenicidad. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, pero no se han realizado estudios y no hay reportes que demuestren efectos adversos en el lactante. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios que demuestren su eficacia y seguridad. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas específicos. (5) **Insuficiencia renal:** mayor riesgo de retención de líquidos. (6) **Insuficiencia hepática:** no se recomienda su uso, requiere reducción de dosificación. (7) **Insuficiencia cardíaca, asma, epilepsia, hipertensión arterial y migraña:** pueden exacerbar la retención de líquidos, depresión del SNC, convulsiones. (8) **Diabetes mellitus.** (9) **Hiperlipidemia:** pue-

de exacerbarse. (10) **Enfermedad tromboembólica (enfermedad cerebrovascular, embolismo pulmonar, tromboflebitis).**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a medroxiprogesterona y progestágenos, embarazo, tumores de mama en estado inicial (puede exacerbarlo), tromboembolismo o tromboflebitis activa, enfermedad hepática aguda (incluyendo neoplasias), sangrado vaginal o del tracto urinario de etiología desconocida.

Reacciones adversas

Frecuentes: amenorrea, metrorragia, metrorragia, esterilidad, agrandamiento de ovarios, hiperglicemia, aumento de peso; dolor abdominal, edema facial, de pies y brazos; cefalea, cambios de comportamiento, nerviosismo; irritación de la piel, dolor en la zona de inyección.

Poco frecuentes: galactorrea, disminución de la libido, dolor de mamas, melasma, acné; depresión mental, insomnio, aumento o pérdida de bello del cuerpo (incluyendo cara) o cabello; náusea, rash.

Raras: tromboembolismo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales: suspender ante cualquier síntoma o signo de desorden tromboembólico o disfunción hepática.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglutetimida: reduce concentración plasmática de medroxiprogesterona.

Inductores de las enzimas hepáticas (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina): disminuye la efectividad de la medroxiprogesterona por aumento de su metabolismo.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Altera la prueba de tolerancia a la glucosa, debe informarse el uso de medroxiprogesterona al evaluar biopsias endometriales.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar bajo 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Evitar refrigeración del inyectable.

Información básica para el paciente

Mantener una adecuada ingesta de calcio y vitamina D. Evaluar la densidad mineral ósea en tratamiento prolongado. Realizar periódicamente ginecológico minuciosos.

Advertencia complementaria

Se deberá ajustar la medicación hipolipemian- te en pacientes diabéticas, ya que se ha visto una disminución de la tolerancia a la glucosa. Existen algunos estudios que han encontrado aumento de la incidencia de cáncer de mama cuando los estrógenos se administran a mujeres postmenopáusicas añosas por un período mayor a tres años. Es probable que aparezca un sangrado abundante en aquellas pacientes que están siendo tratadas de endometriosis. Si presenta historial de epilepsia o migrañas, asma o alteraciones cardíacas o renales, deberá comunicar al médico tratante, pues la retención de líquidos que puede producirse puede agravar su situación. Ante la sospecha de trastornos tromboembólicos (afecciones que pueden llevar a la formación de coágulos de sangre anormales), pérdida súbita o parcial de la visión, visión doble, dolor de cabeza, edema o lesiones vasculares de la retina suspender el tratamiento.

PROGESTERONA**R: X****Tableta 100 mg****Indicaciones**

(1) Irregularidades del ciclo menstrual por disovulación o anovulación. (2) Síndrome premenstrual. (3) Premenopausia. (4) Terapia de reemplazo hormonal durante la menopausia, como complemento del tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto.

Dosis

Adultos: *Vía oral:* 200 a 300 mg de progesterona por día (es decir 200 mg por la noche al

acostarse o 100 mg por la mañana y 200 mg por la noche al acostarse).

Insuficiencias lúteas (irregularidades del ciclo, síndrome premenstrual, premenopausia) el tratamiento será utilizado 10 días por ciclo, normalmente desde el día 17º hasta el 26º ambos inclusive, a razón de 200 a 300 mg al día. *Tratamiento estrogénico en la menopausia en mujeres no hysterectomizadas*, la Progesterona será asociada durante las dos últimas semanas de cada secuencia mensual de tratamiento estrogénico, siendo la posología de 200 mg por día. Se considera tratamiento a dosis baja, en una toma única por la noche de 100 mg a lo largo de la duración del tratamiento estrogénico (21 a 25 días/mes). Este tratamiento permite obtener una amenorrea en la mayoría de las pacientes

Farmacocinética

La progesteronemia se eleva desde la 1ª hora y las concentraciones plasmáticas más elevadas se observan entre 1 y 3 horas después de la toma del producto. La progesterona sufre un primer paso hepático. Los principales metabolitos hallados en plasma son la 20 alfa-hidroxi-delta-4-alfa-pregnanolona, la 5 alfa-dihidroprogesterona, la 5-alfa-pregnanolona y la 5 beta-pregnanolona. Estos dos últimos son los responsables del efecto tranquilizante de la progesterona. El 95% de la hormona se elimina por orina en forma de metabolitos glucuro-conjugados, de los cuales el principal es el 3,5-pregnanediol (pregnandiol), siendo estos metabolitos plasmáticos idénticos a los que se encuentran en la eliminación fisiológica de la hormona natural del cuerpo amarillo del ovario.

Precauciones

(1) **Embarazo:** la progesterona es la hormona protectora del embarazo por lo que su administración durante el mismo no induce efectos adversos. (2) **Lactancia:** no se aconseja su empleo en mujeres lactando. (3) **Pruebas de laboratorio:** antes de someterse a pruebas de laboratorio o a una biopsia debe comunicar que usted está tomando progesterona

Contraindicaciones

Sangrado vaginal no diagnosticado. Alteraciones graves de la función hepática, historial de desórdenes tromboembólicos. (Vía oral)

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia o sensaciones vertiginosas fugaces que sobrevienen de 1 a 3 horas tras la ingestión del producto, cefalea, mayor sensibilidad o dolor en los senos, malestar estomacal, vómitos, diarrea, estreñimiento, cansancio, dolor en los músculos, las articulaciones o en los huesos, estado de ánimo variable, irritabilidad, preocupación excesiva, rinorrea, estornudos, tos, secreción vaginal problemas al orinar.

Poco frecuentes: bultos en los senos, migraña, mareos o debilidad grave, dificultad y lentitud para hablar, debilidad o adormecimiento de un brazo o pierna, falta de coordinación o pérdida del equilibrio, disnea, aumento de la frecuencia cardíaca, dolor repentino en el pecho, tos con sangre, hinchazón o dolor en las piernas, pérdida de la visión o visión borrosa, ojos hinchados, visión doble, hemorragia vaginal inesperada, temblor incontrolable en las manos, crisis convulsivas, dolor e hinchazón del estómago, depresión, urticarias, erupciones cutáneas, prurito, dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la cara, garganta, lengua, labios, ojos, manos, pies, tobillos o piernas, ronquera.

Raras: reducción de la duración del ciclo menstrual ó sangrados intercurrentes en la insuficiencia lútea, debiendo retrasar el comienzo del tratamiento en cada ciclo (por ejemplo: empezar el día 19º en vez del 17º). Estos efectos testimonian por lo general una sobredosificación.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

La dosis terapéutica utilizada en la mujer (6 mg/kg/d de progesterona micronizada para una mujer que pese 50 kg) es 50 veces inferior a la dosis tóxica (toxicidad aguda), por lo tanto, para alcanzar la dosis tóxica debería ingerirse 150 cápsulas de progesterona de 100 mg,

cantidad que no se encuentra en un envase normal. Una sobredosificación induce efectos relacionados con las propiedades intrínsecas de la hormona, como desórdenes menstruales capaces de llegar hasta amenorreas. También sedación y repercusión hepática con la vía oral. Estos efectos son reversibles y desaparecen con la supresión del medicamento.

Interacciones

Medicamentos

En los estudios clínicos realizados no se ha observado ninguna interacción clínica significativa.

Alimentos

De acuerdo con los estudios realizados se deduce que la ingestión de alimentos después de la toma de las cápsulas incrementa la biodisponibilidad de la progesterona natural micronizada. Por ello, se recomienda tomar la medicación a la misma hora en relación a las comidas (por ejemplo: todos los días al acostarse después de la cena), evitando las variaciones en la pauta de administración de un día a otro.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente y lejos del calor excesivo y la humedad. Conservar en su envase, bien cerrado y fuera del alcance de los niños. Desechar si el medicamento esta vencido.

Información básica para el paciente

Existe riesgo de somnolencia y/o sensaciones vertiginosas relacionadas con el empleo del medicamento, por lo que debe advertirse de esta posibilidad a conductoras de vehículos y utilizadoras de máquinas. En mujeres que presenta somnolencia se recomienda ingerir las cápsulas por la noche al acostarse. El tratamiento según las dosis y condiciones establecidas no es de uso contraceptivo. Comunicar a su médico, qué medicamentos con y sin prescripción está tomando o ha dejado de tomar recientemente, incluidas las vitaminas, los suplementos nutritivos y los productos herbarios. Tome la dosis que olvidó tan pronto como

lo recuerde, sin embargo, si es hora para la siguiente, sátese aquella que no tomó y siga con la dosificación regular. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó.

Advertencia complementaria

Procesos infecciosos o mecánicos pueden también ser la causa del aborto. En estos casos, la administración de progesterona sólo tendría como efecto el retrasar la expulsión del embrión muerto o retrasar la interrupción de un embarazo no evolutivo. La utilización de progesterona debe estar reservada para los casos en que la secreción del cuerpo lúteo es insuficiente.

18.8 Hormonas tiroideas y antitiroideas

LEVOTIROXINA
SÓDICA

R: A

Tableta 50 µg (0,05mg), 100 µg(0,1mg)

Indicaciones

Hipotiroidismo.

Dosis

Inicialmente de 50 - 100 mg/d (50 mg para los mayores de 50 años), de preferencia antes del desayuno, ajustados en dosis de 50 mg c/3 - 4 sem hasta que el metabolismo se mantenga (usualmente 100 - 200 mg/d).

En cardiopatías iniciar con 25 mg/d ó 50 mg en días alternos, ajustados en dosis de 25 mg c/2 - 4 sem.

En hipotiroidismo congénito 25 mg/d ajustados en dosis de 25 mg c/2 - 4 sem hasta que aparezcan síntomas tóxicos leves luego reducir la dosis ligeramente.

En mixedema juvenil (niños > 1 año), iniciar con 2,5 - 5 mg/kg/d.

Farmacocinética

No tiene buena absorción a nivel del TGI y se absorbe mejor con el estómago vacío, pero una administración SC o IM se absorbe completamente, pero estas vías son poco usadas porque son muy alcalinas. Se distribuye en la

mayoría de los fluidos y tejidos corporales, atraviesa pobremente la placenta y la excreción en leche materna es limitada, una vez en sangre se unen a proteínas plasmáticas: a la a- globulina en un 60%, a la prealbúmina fijadora de tiroxina en un 30% y a la seroalbúmina en un 10%. En tejidos periféricos, principalmente hígado, riñones e intestinos donde el 30% se convierte en T₃, escasamente en hígado, presenta secreción biliar. Su excreción es fecal en un 20 - 40% inalterado.

Precauciones

(1) **Embarazo y lactancia:** evaluar continuamente los valores séricos de tirotrópina. (2) **Pediatría:** no se han reportado problemas, administrar con precaución. (3) **Hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal:** iniciar el tratamiento previa administración de corticoides. (4) **Geriatría:** pueden ocasionar problemas cardíacos. (5) **Diabetes mellitus:** aumentan la demanda de hipoglucemiantes.

Contraindicaciones

Insuficiencia adrenal no tratada. Enfermedad cardiovascular, incluyendo angina pectoris, arterioesclerosis, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, infarto de miocardio. Diabetes mellitus. Historia de hipertiroidismo. Estados de malabsorción (enfermedad celiaca). Hipopituitarismo. Sensibilidad a hormonas tiroideas. Tirotoxicosis.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: reacciones alérgicas, hipertiroidismo por sobredosis, pseudo tumor cerebral en niños.

Raras: hipotiroidismo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Si los síntomas de hipertiroidismo ocurren, es recomendable que la terapia con la hormona tiroidea sea retirada por 2 a 6 años, luego tomar a dosis bajas. Inducción del vómito, seguida de un lavado estomacal hasta 3 ó 4 horas después de la ingestión oral de cantidades tóxicas de hormonas tiroideas.

Tratamiento específico con glucósidos cardiotónicos si se presenta falla cardíaca congestiva. Bloqueadores beta adrenérgicos tales como propranolol para disminuir la actividad simpática. La administración IV de hidrocortisona inhibe parcialmente la conversión de T_4 a T_3 .

Cuidado y de soporte: la administración de oxígeno, control de la temperatura, hipoglucemia o pérdida de fluidos corporales.

Interacciones

Medicamentos

Corticoides y warfarina: pueden requerir reajuste de dosis.

Insulina o hipoglicemiantes orales: pueden aumentar sus requerimientos.

Beta-bloqueadores: pueden disminuir la conversión periférica de T_4 a T_3 .

Antidepresivos tricíclicos: pueden aumentar los efectos terapéuticos y tóxicos de las hormonas tiroideas.

Inductores hepáticos como alcohol, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, griseofulvina, primidona, rifampicina, dexametasona: pueden aumentar los requerimientos de hormonas tiroideas.

Yodo radiactivo: las hormonas tiroideas pueden disminuir la captación de yodo radiactivo por la tiroides.

Ketamina: mayor riesgo de hipertensión y taquicardia.

Colestipol: puede retrasar o disminuir la absorción de levotiroxina.

Estrógenos: aumenta las necesidades de hormonas tiroideas.

Somatropina: interfiere con su efecto.

Simpaticomiméticos: potencian los efectos mutuamente, mayor riesgo de insuficiencia coronaria en pacientes predispuestos.

Teofilina: puede requerir ajuste de ésta.

Fenitoína: evitar su aplicación IV.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15°C y 30°C, o según las especificaciones del fabricante. Proteger de la luz y la humedad.

Información básica para el paciente

Paciente con historia de intolerancia de lactosa, puede ser sensible a levotiroxina que contiene lactosa.

Advertencia complementaria

Se recomienda la individualización de la dosis en pacientes geriátricos.

TIAMAZOL
(METIMAZOL)

R: D

Tableta 5 mg, 20 mg

Indicaciones

(1) Hipertiroidismo. (2) Tirotoxicosis.

Dosis

Adultos: Hipertiroidismo leve: 15 mg/d VO divididos en 1 - 3 dosis c/ 8 h. Hipertiroidismo moderadamente severo: 30 - 40 mg/d VO divididos en 1 - 3 dosis c/8 h. Hipertiroidismo severo: 60 mg/d VO divididos en 1 - 3 dosis c/8 h. Terapia de mantenimiento: continuar con las dosis iniciales durante 2 meses después de controlar los síntomas de la enfermedad, 5 - 30 mg/d VO divididos en 1 - 3 dosis c/8 h. Tirotoxicosis: 15 - 20 mg VO c/4 h durante los primeros días ajustando las dosis posteriormente y dependiendo de la respuesta del paciente.

En pacientes con falla renal, no está disponible el ajuste de dosis, pero que el ajuste de la dosis no es necesario.

Niños: Hipertiroidismo: 0,4 mg/kg/d VO divididos en 1 - 3 dosis c/8 h.

Terapia de mantenimiento: continuar con las dosis iniciales durante 2 meses después de controlar los síntomas de la enfermedad, 0,2 mg/kg/d VO divididos en 1 - 3 dosis c/8 h.

Farmacocinética

VO absorción rápida en el TGI, la concentración pico sérico se presenta de 1 - 2 h después de la administración. El metimazol es activamente concentrado por la glándula tiroidea. Su unión a proteínas es significativa, como resultado, el metimazol es más rápidamente

excretado en la leche materna que otra de las drogas de su clase. Esta droga además cruza la barrera placentaria en cantidades suficientes como para causar daño fetal. Se metaboliza en el hígado hasta metabolitos inactivos y es excretado por vía renal. La vida media de eliminación es aproximadamente de 5 horas, sin embargo, la duración de acción es de 40 horas debido a la acumulación de la droga en las células tiroideas. Una reducción de dosaje en pacientes con enfermedades hepáticas o renales está indicado, pero aún la dosis específica no está bien establecida.

Precauciones

(1) **Embarazo:** puede causar daño fetal. El tiamazol atraviesa fácilmente la barrera placentaria, está reportado el desarrollo de bocio y casos de cretinismo en el feto. Se ha detectado casos de aplasia de piel que se traduce en defectos del cuero cabelludo de recién nacidos de madres que recibieron el producto durante el embarazo. (2) **Lactancia:** el ingrediente activo es secretado en la leche materna. Existe un riesgo teórico de causar hipotiroidismo o agranulocitosis en aquellos infantes con altas dosis maternas de agentes antitiroideos. (3) **Pediatría:** los agentes antitiroideos son frecuentemente usado en el tratamiento de hipertiroidismo en niños, y responden a estos agentes tan bien como los adultos. (4) **Pacientes con depresión de la médula ósea:** ocurre leucopenia en 10% de pacientes con hipertiroidismo. Puede incrementarse el riesgo de infección microbiana bucal, sangrado gingival. Si la leucopenia o la trombocitopenia ocurren, los trabajos dentales deben ser postergados hasta retornar a los valores normales. (5) **En pacientes mayores de 40 años:** podría provocar agranulocitosis con dosis mayores a 40 mg/d.

Contraindicaciones

Historia de hipersensibilidad conocida hacia los derivados de tiocarbamida. Deterioro de la función hepática (la vida media de eliminación podría estar prolongada, en proporción al grado de insuficiencia hepática).

Usado durante la lactancia, pero con dosis menores a 10 - 15 mg/d puede ser usado monitorizando las funciones tiroideas del lactante.

Reacciones adversas

Frecuentes: fiebre moderada y transitoria. Leucopenia. Rash y picazón de la piel.

Poco frecuentes: agranulocitosis. Artralgias, artritis o vasculitis. Síndrome similar al lupus. Neuropatía periférica. Náuseas y vómitos. Dolor de estómago.

Raras: anemia aplásica. Hipoprotrombinemia o trombocitopenia. Necrosis hepática. Neumonitis intersticial. Linfadenopatías. Sialadenopatía. Vasculitis renal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas pueden incluir cambios en los periodos menstruales, resfrío, constipación, piel reseca, hinchada, bocio, cefalea, apatía o somnolencia, dolores musculares, náuseas o vómito severo, cansancio inusual o debilidad, aumento de peso inusual. Soporte sintomático, inducción de émesis por lavado gástrico, administrar de ser necesario corticoides, antibióticos y transfusión de sangre fresca en caso de depresión de médula ósea, no existe información disponible de la dosis letal media o de la concentración de tiamazol en fluidos biológicos asociada con toxicidad o muerte.

Interacciones

Medicamentos

Aminofilina, oxtrifilina, teofilina: pueden tener un incremento del metabolismo del clearance de aminofilina o teofilina que retornan a valores.

Amiodarona, glicerol ionadado, yodo, yoduro de potasio: pueden reducir los efectos de los agentes antitiroideos.

Anticoagulantes, cumarina o derivados idandione: pueden reducir la respuesta a los anticoagulantes.

Bloqueadores beta-adrenérgicos: puede causar hipertiroidismo incrementando el clearance de los betabloqueadores.

Glucósidos digitálicos: pueden incrementar-se las concentraciones de digitálicos.

Ioduro sódico: los agentes antitiroideos pueden disminuir la distribución del I^{131} .

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Con Ioduro sódico (I_{123} , I_{131}), pertecnectato sódico Tc 99m: los agentes antitiroideos pueden disminuir la concentración de estos.

Las concentraciones séricas de alanina amino transferasa, fosfatas alcalina, aspartato aminotrasferasa, bilirrubina, deshidrogenasa láctica, tiempo de protrombina: pueden ser incrementadas las concentraciones, pueden indicar hepatotoxicidad y estar asociada con esplenomegalia.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15° y 30°C. Conservar en envases bien cerrados y protegidos de la luz.

Información básica para el paciente

Comunicar inmediatamente al médico tratante si de pronto se presenta dolor de garganta, dificultades para tragar, fiebre, inflamación de la mucosa oral o forúnculos al inicio del tratamiento o aun semanas o meses después.

Advertencia complementaria

Tiamazol no interfiere con las acciones de las hormonas tiroideas exógenas y tampoco inhibe la liberación de hormonas tiroideas. De este modo, las reservas de hormonas tiroideas deberán ser agotadas previamente para evidenciar la respuesta clínica al tratamiento.

18.9 Inhibidores de la prolactina

La bromocriptina es un derivado del ergot o ergolina, agonista dopaminérgico que actúa en los receptores del SNC, sistema cardiovascular, eje hipotálamo-hipofisario y TGI. Es usada para suprimir fisiológicamente la secreción láctea, en trastornos endocrinos asociados con hiperprolactinemia; actúa inhibiendo la secreción de prolactina de la hipófisis anterior. Además por su actividad dopaminérgica puede ser usada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

BROMOCRIPTINA (COMO MESILATO)

R: B

Tableta 2,5 mg

Indicaciones

- (1) Amenorrea, galactorrea, infertilidad o hipogonadismo asociado a hiperprolactinemia.
- (2) Acromegalia.
- (3) Síndrome de Parkinson.
- (4) Prevención de la lactancia postparto.

Dosis

En amenorrea, galactorrea, infertilidad o hipogonadismo asociado a hiperprolactinemia: iniciar con 1,25 - 2,5 mg/d VO incrementar en 2,5 mg/d c/3 - 7d hasta obtener respuesta clínica; dosis de mantenimiento de 5 - 7,5 mg/d VO puede variar de 2,5 - 15 mg/d.

En acromegalia: iniciar con 2,5 - 3,5 mg/d VO por 3 d; incrementar en 1,25 - 2,5 mg/d c/3 - 7 d hasta obtener respuesta clínica; las dosis de mantenimiento son de 20 - 30 mg/d VO.

En el tratamiento de síndrome de Parkinson: iniciar con 1,25 mg/d VO con alimentos, incrementar en 1,25 mg/sem, hasta obtener respuesta clínica.

En prevención de la lactancia postparto: 2,5 mg VO c/12 h con alimentos por 2 semanas.; prolongar hasta por 3 semanas. Según necesidad clínica; iniciar el tratamiento no antes de 4 h del postparto.

Farmacocinética

Su biodisponibilidad es de 3 - 6%. Su $t_{1/2}$ es de 7h \pm 5h. Su absorción es 28% en el TGI. La UPP es alta, 90 - 96%. Metabolismo hepático. Su excreción es biliar 95%, renal 2,5 - 5%, en ambos casos como metabolitos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no es recomendado su uso, sin embargo es bien usado en el tratamiento de la acromegalia, enfermedad de Parkinson o prolactinomas en pacientes embarazadas que requieren de la medicación. No debe usarse la bromocriptina después del parto, mujeres con historia de enfermedades arteriales coronarias u otras condiciones cardiovasculares severas.

(2) **Lactancia:** no administrar durante este periodo. (3) **Pediatría:** la seguridad y la eficacia no está establecida. (4) **Adolescentes:** la seguridad y la eficacia no está establecida en adolescente menores a 15 años de edad. (5) **Geriatría:** no se han realizado estudios de la edad y los efectos de la bromocriptina, sin embargo la experiencia clínica con el uso de Bromocriptina pueden presentarse efectos sobre el SNC con más frecuencia. (6) **Dental:** el uso de largas dosis de bromocriptina (por ejemplo en el tratamiento de acromegalia o parkinson) pueden disminuir o inhibir el flujo salival y así contribuir con el desarrollo de la caries, enfermedades periodontales, candidiasis oral.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento y a otros derivados del cornezuelo de centeno, en pacientes hipertensos, hipertensión inducida por el embarazo o puerperal, alteraciones psiquiátricas, cardiopatías o enfermedad coronaria severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: hipotensión, especialmente ortostática; náuseas.

Poco frecuentes: constipación, diarrea, sudoración y temblor, sequedad de la boca, calambres nocturnos en la pierna, pérdida del apetito, depresión mental, fenómeno Raynaud, dolor estomacal; congestión nasal, vómitos, confusión, desequilibrio, alucinación.

Raras: infarto al miocardio, temblores.

A elevadas dosis: rinorrea del fluido cerebroespinal, desmayo, hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica, fibrosis retroperitoneal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte. Inducir el vómito o realizar lavado gástrico, indicar carbón activado y catártico salino. Controlar la hipotensión con vasopresores, si fuese necesario.

Interacciones

Medicamentos

Otros derivados del cornezuelo de centeno (dihidroergotamina, ergonovina, metiler-

gonovina, metisergida): mayor riesgo de hipertensión, no emplear simultáneamente en el puerperio.

Anticonceptivos orales, estrógenos o progestágenos: producen amenorrea y galactorrea e interfieren con el efecto de la bromocriptina.

Alcohol: riesgo de reacción de disulfiram.

MAO, Metildopa, Haloperidol, Metoclopramida, fenotiazinas, pimósido, reserpina, risperidona: aumentan los niveles de prolactina.

Levodopa: efectos aditivos, hipotensión aditiva.

Macrólidos, troleandomicina: pueden aumentar los niveles de bromocriptina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Hormona del crecimiento: las concentraciones plasmáticas de esta puede incrementarse transitoriamente en individuos normales, y reducida en pacientes con acromegalia.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15°C y 30°C. Conservar en un recipiente hermético. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Administrar con las comidas o con productos lácteos para disminuir la irritación gástrica.

Advertencia complementaria

Monitorizar la presión arterial. Evaluar la función hipofisaria y adrenal y la posibilidad quirúrgica en macroedemas.

CABERGOLINA

R: B

Tableta 500 µg (0,5mg)

Indicaciones

(1) En el tratamiento de trastornos asociados con hiperprolactinemia, incluyendo amenorrea, oligomenorrea, anovulación y galactorrea. (2) En adenomas secretores prolactínicos de la hipófisis (micro y macroprolactinomas), hiperprolactinemias idiopáticas o síndrome de la silla turca vacía incluyendo disfunciones, oligomenorrea, anovulación y galactorrea. (3) **Aceptación no estableci-**

da: no hay suficientes datos para demostrar que cabergolina es seguro y efectivo para la supresión de la lactancia posparto. Asimismo no hay suficientes datos para demostrar que cabergolina es seguro y efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Dosis

Adultos: trastornos hiperprolactinémicos: dosis de inicio: oral, 0,25 mg 2 v/sem. De acuerdo con el nivel de prolactina sérica del paciente, la dosificación puede ser aumentada en incrementos de 0,25 mg 2 v/sem, esperando por lo menos cuatro semanas entre cada incremento de dosificación. La dosis terapéutica es generalmente 1 mg/sem y en rangos que pueden variar desde 0,25 a 2 mg/sem. En pacientes hiperprolactinémicos pueden usarse dosis hasta 4,5 mg. La dosis semanal puede administrarse como dosis única o dividida entre 2 o más dosis por semana. Se aconseja dividir la dosis semanal en regímenes con dosis mayores de 1 mg, ya que la tolerabilidad con dosis únicas semanales mayores de 1 mg ha sido evaluada en pocos pacientes.

Farmacocinética

La velocidad y la extensión de la absorción no son afectadas por los alimentos. Extensa distribución tisular; las concentraciones de cabergolina son al menos 100 veces mayores en la pituitaria que en sangre. Estudios hechos en ratas mostraron que hay concentraciones significativas de cabergolina en las glándulas mamarias y paredes uterinas y que cabergolina atraviesa la placenta. Se une a las proteínas en un 40 a 42%. Experimenta un metabolismo hepático significativo de primer paso después de su absorción sistémica, un deterioro de la función hepática severa, puede incrementar sustancialmente los valores de la $C_{máx}$ y del área bajo la curva del tiempo vs concentración en el plasma (ABC). Vida media de eliminación: 63 a 69 horas.

Precauciones

(1) Embarazo: los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos o efec-

tos en el desempeño reproductivo global, sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas por lo que este fármaco solo se debe utilizar durante el embarazo si es realmente necesario. Cabergolina no deberá ser utilizado en mujeres con preclampsia o hipertensión posparto. Si ocurre la concepción durante la terapia con cabergolina, se debe considerar la discontinuación de la terapia después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios para la madre. **(2) Lactancia:** la cabergolina interfiere con la lactancia como resultado de la inhibición de la prolactina. Por lo tanto, la cabergolina no deberá ser empleada durante la lactancia o mujeres que proyectan iniciar lactancia. **(3) Pediatría:** la seguridad y eficacia de la cabergolina en los niños no ha sido establecida. **(4) Geriatria:** la experiencia con cabergolina en una población heterogénea de ancianas no ha indicado ningún riesgo especial. No hay información disponible sobre la relación de edad y los efectos de cabergolina en pacientes geriátricos. **(5) Insuficiencia hepática:** las dosis bajas deberán ser consideradas en pacientes con insuficiencia hepática severa, y con tratamiento prolongado, ya que la principal vía de eliminación es la excreción biliar. **(6) Enfermedad cardiovascular severa, disfunción renal, síndrome de Raynaud, úlcera péptica o sangrado gastrointestinal, em padecimientos mentales serios o particularmente psicóticos:** administrar cuidadosamente con agentes hipotensores y otros derivados de la ergotamina. **(7) Salud mental:** pacientes con psicosis o con desórdenes psicóticos, puede exacerbar los síntomas de esquizofrenia como las alucinaciones. La cabergolina ha originado alucinaciones y confusión en pacientes de Parkinson; por lo tanto, deberá ser utilizado con precaución en estos pacientes que muestren signos de demencia

Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad al fármaco u a otros alcaloides del ergot. No

administrar a pacientes con hipertensión descontrolada. La medicación deberá ser discontinuada si se manifiesta hipertensión, cefaleas severas, u otros efectos adversos sobre el sistema nervioso central. En antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales. No está indicada para inhibición de la lactancia postparto dado que el uso de otros agonistas dopaminérgicos ha ocasionado hipertensión, e incluso convulsiones. Las agonistas dopaminérgicos son utilizados en ocasiones como alternativas a los anticolinérgicos para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales asociados con fármacos antipsicóticos. No usar en eclampsia, eclampsia o hipertensión posparto, a menos que se juzgue que el beneficio potencial supera al posible riesgo. No utilizar en desórdenes severos de la función hepática y en pacientes con patología conocida a nivel valvular cardíaco o en quienes existen antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.

Reacciones adversas

Efectos secundarios comunes observados en pacientes con Parkinson, tratados con cabergolina: confusión, discinesia, alucinaciones, y edema periférico.

Frecuentes: náusea, dolor de cabeza, mareo, vértigo, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, astenia, cansancio, estreñimiento, vómito, dolor de las mamas, bochornos, diarreas, sequedad de la boca, flatulencia.

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, úlcera hepática, bochornos, insomnio, depresión mental, dolor muscular o articular, parestesia, prurito, somnolencia, dolor de muelas, acné, aumento de la libido.

Raras: al igual que con otros derivados de la ergotamina, la cabergolina ha sido asociada a cambios pleuropulmonares, efusión pleural y fibrosis pulmonar. Anorexia, edema periorbital, edema periférico, concentración alterada, hipotensión ortostática, síncope o hipotensión.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En caso de sobredosis, acuda a un centro médico asistencial. Efectos clínicos de sobredosis: náusea, vómito, molestias gástricas, hipotensión postural, confusión, psicosis, alucinaciones, congestión nasal, síncope (desmayo, desorientación, palpitaciones). El tratamiento incluye monitorizar presión sanguínea.

Interacciones

Medicamentos

Antihipertensivos, incluyendo metildopa, reserpina: puede presentar efectos hipotensivos, pudiendo requerirse ajuste de dosaje de agentes antihipertensivos).

Derivados de los alcaloides del ergot (dihidroergotamina, ergotamina, metisergida): puede ocasionar toxicidad con el uso concomitante de cabergolina.

Dopamina, antieméticos, antipsicóticos tipo fenotiazina (prometazina, trietilperazina, etc): puede disminuir la eficacia.

Cimetidina, el haloperidol, la loxapina, la metildopa, la molindona, metoclopramida, olanzapina, fenotiazinas, pimozida, reserpina, risperidona, tiotixeno, y antidepressivos tricíclicos: los efectos reductores sobre la prolactina de la cabergolina pueden ser antagonizados por estos medicamentos que si aumentan los niveles de prolactina.

Levodopa: aumenta la función dopaminérgica central. La cabergolina se utiliza como adyuvante de la terapia levodopa/carbidopa en los pacientes con parkinsonismo que experimentan las fluctuaciones motoras. Se han observado alucinaciones con el uso concurrente simultáneo de cabergolina y levodopa.

Antibióticos macrólidos (eritromicina): incrementa la biodisponibilidad sistémica de la cabergolina.

Metoclopramida, haloperidol, fenotiazinas, tioxantinas y butirofenonas: puede interferir con los efectos de bloqueo de la dopamina de estos medicamentos reduciendo su efectividad, pudiendo requerirse ajustes de la dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura inferior a 25°C. Proteger de la luz directa, calor y humedad. Mantener lejos del alcance de los niños y mantener en su envase original.

Información básica para el paciente

Pacientes que estén en tratamiento con cabergolina y que presenten somnolencia y/o episodios de accesos súbitos de sueño; deben abstenerse de conducir, utilizar máquinas o de realizar actividades en las que un estado de alerta deteriorado pueda ponerles en grave riesgo tanto a ellos mismos como a otras personas. La mayor parte de las reacciones adversas observadas con la cabergolina son ligeras o moderadas y pueden ser minimizadas con la administración del fármaco con el alimento y siguiendo una pauta de dosis crecientes. La administración crónica produce una tolerancia a la mayor parte de los efectos secundarios.

Advertencia complementaria

El uso de cabergolina por más tiempo que 24 meses no ha sido establecido. Después de que el nivel de prolactina sérica del paciente es normal por seis meses, la cabergolina puede ser discontinuada. El tratamiento de la hiperprolactinemia puede ser sintomático más que curativo; el reinicio de un agente antihiperprolactinémico puede ser necesario. Se ha reportado ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo a la cabergolina. Esto ha sido usualmente reversible luego de la reducción de la dosis o discontinuación del tratamiento. Mujeres que desean evitar el embarazo deben usar anticoncepción de barrera durante el tratamiento con cabergolina; después de suspender el medicamento hasta la recurrencia de la anovulación. Como medida de precaución, las mujeres que se embarazan deben someterse a vigilancia para detectar signos de aumento de tamaño de la hipófisis ya que es posible la expansión de tumores preexistentes de la hipófisis durante la gestación.

18.10 Hormonas gonadotrópicas e inhibidores gonadotrópicos

La gonadotropina coriónica, hormona placentaria extraída de la orina de mujeres gestantes con actividad biológica similar a la hormona luteinizante, además tiene efecto similar a la hormona foliculoestimulante pudiendo estimular la producción de esteroides gonadales tanto en varones como mujeres. Como inhibidores gonadotrópicos revisaremos a Danazol, Leuprorelina acetato, menotropina.

DANAZOL**R: X****Tableta 200 mg****Indicaciones**

(1) Endometriosis, excepto cuando el proceso requiere un tratamiento quirúrgico. **(2)** Tratamiento paliativo de la enfermedad fibroquística de la mama. **(3)** Tratamiento preventivo del angioedema hereditario. **(4)** Púrpura trombocitopénica idiopática. **(5)** Mastalgia asociada al síndrome premenstrual. **(6)** Contracepción postcoital de emergencia.

Dosis

Adultos: *Endometriosis:* casos leves: 200 - 400 mg 2 v/d. Comenzar el tratamiento durante la menstruación para asegurarse de que la paciente no está embarazada. Casos moderados o graves: iniciar con 800 mg 2v/d. Estas dosis podrán ser reducidas en función de la respuesta del paciente. El tratamiento debe ser continuo durante 3 a 6 meses pero no debe superar los 9 meses.

Fibroquística mamaria: 100 - 400 mg 2 v/d. Se recomienda seis meses de tratamiento ininterrumpido para eliminar todos los nódulos. Dado que la ovulación no es suprimida administrar un contraceptivo no hormonal durante todo el tiempo.

Tratamiento preventivo del angioedema hereditario: iniciar por VO con 200 mg 2 ó 3 v/d. Si se tiene una respuesta favorable, estas dosis pueden reducirse a la mitad a intervalos de 1

a 3 meses. En el caso de respuesta es desfavorable (es decir se presenta algún ataque de angiodema durante el tratamiento) la dosis puede ser aumentada en 200 mg.

Púrpura trombocitopénica idiopática: 200 mg 4 v/d por seis meses.

Mastalgia asociada al síndrome premenstrual: 50 a 100 mg 2v/d. Las dosis pueden ser ajustadas hasta conseguir el efecto deseado.

Contracepción postcoital de emergencia: 800 a 1 200 mg 2v/d. Sin embargo, la eficacia de este fármaco en este uso ha ocasionado resultados contradictorios.

Farmacocinética

Danazol se administra VO, mostrando una cinética no lineal, las concentraciones plasmáticas no aumentan proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones más elevadas se obtienen 2 horas después de la administración, pero el efecto terapéutico (anovulación o amenorrea) sólo tienen lugar después de aproximadamente 6 - 8 semanas de tratamiento. En la enfermedad fibroquística mamaria, el dolor empieza a reducirse al cabo de un mes alcanzando un máximo a los dos o tres meses. El danazol se metaboliza extensamente en el hígado produciendo el 2-hidroximetiltisterona. Se excreta en la orina y muestra una semivida de eliminación de 4 - 5 horas.

Precauciones

(1) Embarazo: se ha asociado efectos teratogénicos con el uso de danazol, por lo que las mujeres deberán utilizar métodos contraceptivos eficaces. Si se produjera el embarazo, los pacientes deben de ser advertidos del riesgo potencial sobre el feto, discontinuar inmediatamente el tratamiento. **(2) Lactancia:** se excreta en la leche materna, y debido a sus posibles efectos androgénicos sobre el lactante, su uso está contraindicado. **(3) Pediatría:** hable con su pediatra para informarse acerca del uso de este medicamento en niños. Puede requerir atención especial. **(4) Geriatría:** los pacientes de la tercera edad deben de ser tratados con precaución, debido a que los enfermos varones pueden desarrollar una hipertro-

fia prostática. **(5) Insuficiencia renal:** no se han descrito pautas de tratamiento para estos enfermos. No parecen necesarios reajustes de las dosis. **(6) Diabetes:** puede afectar los niveles de glicemia.

Contraindicaciones

En pacientes con epilepsia, cefaleas migrañosas, enfermedad cardíaca, o enfermedad renal ya que el fármaco puede inducir una retención de fluidos que puede exacerbar estas condiciones. No debe utilizarse en los pacientes con porfiria intermitente. Contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Danazol puede ocasionar irregularidades del ciclo menstrual, hemorragias y agudizar otras condiciones vaginales preexistentes, estando contraindicado en el caso de hemorragias vaginales no identificadas. No debe ser utilizado en el tratamiento de los quistes fibrosos mamarios hasta que se haya excluido la posibilidad de un cáncer de mama.

Reacciones adversas

Frecuentes: disminución del tamaño de los senos; períodos menstruales irregulares; aumento de peso, acné; orina de color oscuro; aumento de la grasa en la piel o el pelo; calambres o espasmos musculares; hinchazón de los pies o la parte baja de las piernas; cansancio o debilidad inusuales; urticaria, prurito, rash maculopapular, efectos androgénicos que pueden ser irreversibles como aumento de peso, acné vulgaris, seborrea, hirsutismo, edema, alopecia, faringitis y voz más grave.

Poco frecuentes: papilla edema, náuseas, vómitos, deterioro visual, elevación de las enzimas hepáticas, irregularidad en la menstruación, hemorragias, reducción del tamaño de las mamas, cambios o alteraciones de la ovulación, sequedad marginal, sofocos, fluctuaciones emocionales y diafóresis. La mayoría de estos efectos son reversibles. Reducción de la espermatogenesis, con disminución del volumen del semen, recuento de espermios y motilidad, en tratamiento a largo plazo.

Raras: ecias sangrantes; hinchazón, dolor o sensibilidad en el abdomen o estómago; he-

maturia; entumecimiento, dolor o cosquilleo en los dedos; cambios en la visión; escalofríos; adormecimiento total o parcial o debilidad corporal; tos; diarrea; taquicardia; fiebre; malestar general; cefaleas; dolor articular y/o muscular; eritema multiforme (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson), fotosensibilizado y síndrome de Guillain-Barre, tromboembolismos y episodios trombóticos, hipertrofia del clítoris o atrofia testicular, ronquera o voz más gruesa; crecimiento antinatural del vello, cambios en el semen.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Una sobredosis de danazol puede resultar peligrosa. Consultar a su médico o ir al hospital más cercano.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, o agentes trombolíticos: disminuye la síntesis hepática de los factores procoagulantes, incrementando la posibilidad de hemorragias.

Carbamazepina, sirolimus, tacrolimus: inhibe el metabolismo hepático.

Lovastatina: se ha comunicado un caso de miositis posiblemente debido a una interferencia sobre el metabolismo de esta última.

Epoyetina alfa: estimulan a la eritropoyesis, aumentando la respuesta antianémica.

Monascus purpureus: tiene unos efectos farmacológicos parecidos a los de la lovastatina, se debe tener en cuenta la posibilidad de una interacción entre este suplemento alimenticio y el danazol.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Mantener este medicamento en su envase, bien cerrado y fuera del alcance de los niños. Conservar lejos del calor, luz directa y humedad. Desechar cualquier medicamento que esté vencido o que ya no se utilice.

Información básica para el paciente

Cuando inicie el uso de este medicamento, evite el exceso de sol y el uso de lámparas bronceadoras, hasta que sepa cual es su reacción al sol. Durante el tiempo que usted dure tomando danazol; es posible que sus períodos menstruales se vuelvan irregulares o que no se presenten en absoluto. Esto es de esperarse. Si la menstruación regular no comienza entre los 60 y 90 días de haber suspendido el uso del medicamento, consulte con su médico. Si sospecha que pudo haber quedado embarazada, deje de usar este medicamento y consulte con su médico. El uso continuado de danazol durante el embarazo, puede ocasionar cambios tipo masculino en los bebés de sexo femenino. Durante el tiempo que esté tomando el danazol, deberá usar anticonceptivos que no contengan hormonas. Use el medicamento exactamente como se indica. No use más ni menos que la dosis indicada ni tampoco más seguido que lo prescrito por su doctor. Tome la dosis que olvidó tan pronto como lo recuerde, sin embargo, si es hora para la siguiente, sátese la que no tomó y siga con la dosificación regular. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó. En caso de que vaya a someterse a algún tipo de intervención, indique a su médico que toma danazol. Este medicamento puede aumentar el efecto de algunos anestésicos. No debe ingerir alcohol durante el tratamiento con danazol. En caso contrario, puede encontrarse mal e incluso presentar sensación de falta de aire. Si está en edad fértil debe iniciar el tratamiento durante la menstruación, para eliminar la posibilidad de iniciarlo estando embarazada. Debe utilizar un método contraceptivo no hormonal durante el tratamiento con danazol.

Advertencia complementaria

Los pacientes tratados con carbamazepina, sirolimus y tacrolimus, deben ser monitorizados por si se produjeran síntomas de toxicidad. Por otra parte, en el caso de discontinuar el tratamiento con danazol, las dosis de los fármacos anteriores deberán ser reajusta-

das. Aviso a deportistas: este medicamento se utiliza de forma no autorizada en gimnasios y otros centros de práctica deportiva. El consumo de danazol fuera de las indicaciones autorizadas y la posología establecida puede acarrear consecuencias muy graves para la salud, incluyendo lesiones irreversibles o, en casos extremos, la muerte.

LEUPRORELINA ACETATO

R: X

Inyectable 3,75 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento paliativo del carcinoma de próstata avanzado. (2) Infertilidad femenina. (3) Tratamiento complementario asociado a la administración de gonadotropinas exógenas, para la inducción de la ovulación en técnicas de reproducción asistida.

Dosis

Adultos: Endometriosis: IM o SC 3,75 mg en una sola dosis durante los primeros 5 días del ciclo menstrual y luego cada mes durante un máximo de 6 meses (no se debe repetir el tratamiento).

Adelgazamiento endometrial antes de la cirugía intrauterina: 3,75 mg en una sola dosis (administrada entre el 3^{er} y 5^o día del ciclo menstrual) de 5 a 6 sem antes de la cirugía.

Reducción del tamaño de los fibromas uterinos y de la hemorragia asociada antes de la cirugía: 3,75 mg en una sola dosis cada mes durante 3 - 4 meses por lo general (6 meses como máximo).

Carcinoma de próstata: La dosis recomendada es de 1mg administrada diariamente en inyección subcutánea. El lugar de inyección debe cambiarse de forma periódica.

Infertilidad femenina: protocolo largo: la dosis diaria máxima recomendada es de 1 mg de leuporelina, administrados por vía subcutánea. El tratamiento se iniciará durante la fase lútea (aproximadamente el día 20 del ciclo anterior al que se pretenda la inducción

de la ovulación) y continuará hasta la administración de HCG. La duración del tratamiento oscila entre 24 y 28 días, dependiendo de la respuesta ovárica al estímulo con gonadotropinas exógenas. Protocolo corto: la dosis diaria máxima recomendada es de 1 mg de leuporelina, administrados por vía subcutánea. El tratamiento se iniciará al comienzo de la fase folicular (aproximadamente el día 1^o del ciclo) y continuará hasta la administración de hCG. La duración del tratamiento oscila entre 12 y 14 días, dependiendo de la respuesta ovárica al estímulo con gonadotropinas exógenas. En ambos protocolos, cuando se inicia la estimulación con gonadotropinas exógenas, la dosis de leuporelina se puede reducir a una dosis diaria de 0,5 mg.

Farmacocinética

El acetato de leuporelina no es activo cuando se administra VO. La biodisponibilidad de este fármaco por vía subcutánea es comparable a la vía intravenosa. Tiene una vida media plasmática de 3 horas aproximadamente. El Vd. después de la administración de un bolo intravenoso a voluntarios varones sanos, fue de 27 litros. La unión a proteínas plasmáticas osciló entre el 43% y 49%. Los estudios en animales han mostrado que la leuporelina radio marcada se metaboliza en péptidos inactivos más pequeños que pueden ser catabolizados de nuevo.

Precauciones

(1) **Embarazo:** el acetato de leuporelina puede causar daño fetal en gestante. No administrar los efectos en la mortalidad fetal son consecuencia lógica de las alteraciones hormonales ocasionadas por el producto. Existe la posibilidad de que se produzca un aborto cuando se administra esta sustancia a mujeres embarazadas. En estudios teratogénicos realizados en ratas y conejos gestantes el acetato de leuporelina demostró ser embriotóxico pero no teratogénicos. (2) **Lactancia:** se desconoce si el acetato de leuporelina se excreta por la leche materna, por lo que no debe administrarse durante la

lactancia. (3) **Carcinoma de próstata:** en casos aislados se han observado signos y síntomas de empeoramiento del carcinoma de próstata durante las primeras semanas de tratamiento con análogos de la LH-RH. El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a la aparición de parálisis, con o sin complicaciones. (4) **Pacientes con obstrucción de las vías urinarias y/o lesiones metastásicas vertebrales:** deben ser monitorizados cuidadosamente durante las primeras semanas de tratamiento. (5) **Pruebas de laboratorio:** medir los niveles plasmáticos de testosterona así como del antígeno específico prostático y de la fosfatasa ácida prostática. (6) **Infertilidad femenina:** la inducción de la ovulación en las técnicas de reproducción asistida debe ser realizada bajo monitorización de un especialista en esta área. En algunas mujeres predispuestas y particularmente en mujeres con síndrome del ovario poliquístico, el tratamiento puede causar una respuesta folicular excesiva. En caso de hiperestimulación ovárica, debe interrumpirse la administración de gonadotropinas mientras continúa durante unos días el tratamiento con acetato de leuporelina, para prevenir una elevación de hormona luteinizante (LH). La respuesta del ovario a la combinación de acetato de leuporelina-gonadotropinas administradas a las mismas dosis, puede diferir de una mujer a otra y de un ciclo a otro en la misma mujer. (7) **Osteoporosis:** pacientes con antecedentes familiares. (8) **Uso crónico de los fármacos que reducen la densidad ósea:** entre ellos el alcohol y el tabaco; diabetes.

Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad conocida al acetato de leuporelina o nonapéptidos similares y a cualquiera de los excipientes. En pacientes con hemorragia vaginal no diagnosticada. En mujeres embarazadas, o que puedan quedarse embarazadas mientras estén recibiendo el fármaco. Está contraindicado también, en pacientes pediátricos.

Reacciones adversas

Frecuentes: incremento inicial transitorio de los niveles séricos de fosfatasa ácida y andrógenos en pacientes no tratados previamente con terapia hormonal. Después de la administración de leuporelina generalmente se presenta sofocos, menorrea, hipermenorrea, dolor de cabeza, inestabilidad emocional, insomnio relacionado con la hiperestrogenia que generalmente es de corta duración después de un tratamiento de hiperovulación.

Poco frecuentes: impotencia, debilidad, irritación cutánea pasajera, eritema, ardor, prurito, hinchazón y endurecimiento en el punto de inyección. Fiebre, náuseas, vómitos, erupción cutánea, hinchazón y sudoración, debilidad en las piernas, vértigo y disnea; jaquecas, mareos, palpitaciones, diarrea, estreñimiento, visión borrosa, depresión, pérdida de apetito, sudoración nocturna, sudoración fría, caída del pelo, somnolencia y tinnitus.

Raras: hematuria, obstrucción de las vías urinarias, debilidad y parestesia de los miembros inferiores. Aumento temporal de los niveles de creatinina en el suero. Después de iniciar el tratamiento, los ovarios pueden estar híper estimulados por un efecto inicial rebote de las gonadotropinas endógenas. En un 20 - 30% de los ciclos aparecen quistes ováricos después de 1 - 3 semanas de tratamiento. Estos quistes pueden suprimirse con la simple continuación del tratamiento con leuporelina o en caso de fracaso, con una punción transvaginal asistida con ecografía.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuporelina. En los ensayos clínicos iniciales se observó que la administración subcutánea de dosis tan elevadas como 20 mg/d durante más de 2 años, no dio lugar a efectos secundarios distintos a los que se manifiestan con dosis de 1 mg/d.

Interacciones**Medicamentos**

No se han efectuado estudios de interacción medicamentosa con acetato de leuporelina. Sin embargo, como el acetato de leuporelina es un péptido degradado principalmente por la peptidasa y no por los enzimas del citocromo P-450 y solo se une un 46%, aproximadamente, a las proteínas plasmáticas, no se esperan interacciones medicamentosas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

La respuesta al acetato de leuporelina debe ser monitorizada a través de la medición de las concentraciones plasmáticas de testosterona y antígeno prostático-específico. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona se incrementan por encima de los valores basales durante la primera semana, y declinan al final de la segunda semana.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente no mayor de 30°C. Conservar en lugar seco. Evitar la congelación. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

La administración del inyectable en el horario seleccionado, debe mantenerse constante durante todo el tratamiento. Como para todos los productos administrados por vía subcutánea durante largos periodos de tiempo, el lugar de la inyección se debe cambiar periódicamente. Inyectar por vía subcutánea según la técnica habitual. Para proteger la piel inyectar la dosis en un punto distinto cada día. Realizada la mezcla, adminístrese de inmediato.

Advertencia complementaria

El disolvente contiene 1,8 mg de alcohol bencílico como agente conservador por unidad de dosis (0,2 mL). No debe ser administrado a niños prematuros o recién nacidos. Puede causar reacciones tóxicas y reacciones anafilácticas en niños menores de 3 años.

En humanos, la administración subcutánea de dosis simples diarias de acetato de leuporelina provoca un aumento inicial de los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH)

y de la hormona foliculo estimulante (FSH), produciendo un aumento transitorio de los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en los varones y estrona y estradiol en las mujeres pre-menopáusicas). Sin embargo, la administración diaria continuada de acetato de leuporelina da lugar a un descenso de los niveles de LH y FSH en todos los pacientes.

MENOTROPINA**R: X****Inyectable 75 UI****Indicaciones**

(1) Esterilidad en mujeres con insuficiencia ovárica hipo o normogonadotrópica: estimulación del crecimiento folicular. Inducción de la ovulación, seguida o no de inseminación artificial (IA) (anovulación, incluyendo síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. **(2)** Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en técnicas de reproducción asistida (TRA) (p.ej. fecundación *in vitro* transferencia embrionaria (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). **(3)** Esterilidad en hombres con hipogonadismo hipo o normogonadotrópico: en combinación con hCG para estimular la espermatogénesis.

Dosis

Adultos: *Esterilidad en mujeres:* dosis inicial 75 - 150 UI diarias, que podrá mantenerse durante 7 días, se ajustará la dosis de acuerdo a la respuesta individual, debiendo realizarse los ajustes una vez cada 7 días. El incremento de dosis recomendada es 37,5 UI por ajuste y no deberá exceder 75 UI. La dosis máxima diaria no deberá ser mayor de 225 UI. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, se deberá abandonar el ciclo y la paciente volverá a comenzar el tratamiento con una dosis inicial mayor que la del ciclo interrumpido.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se administrará una inyección única de 5 000 a 10 000 UI hCG, 1 día después de la última inyección de menopropina.

Hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo folicular múltiple en técnicas de reproducción asistida (TRA):

El tratamiento con menopropina deberá comenzar aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento agonista. La dosis inicial es 150 - 225 UI diariamente durante al menos los 5 primeros días de tratamiento. Basados en la monitorización clínica (incluyendo solo ecografía ovárica o preferiblemente en combinación con determinaciones de niveles de estradiol) las dosis posteriores se deberán ajustar de acuerdo a la respuesta individual de la paciente, y no deberán exceder 150 UI por ajuste. La dosis máxima diaria no deberá ser mayor de 450 UI y en la mayoría de los casos no se recomienda la dosis durante más de 20 días. En protocolos que no conllevan supresión, el tratamiento con menopropina deberá comenzar el día 2 o 3 del ciclo menstrual. Se recomienda usar los intervalos y régimen de dosis de administración sugeridos anteriormente para los protocolos bajo supresión con agonistas de GnRH.

Cuando un número adecuado de folículos hayan alcanzado un tamaño adecuado, se administrará una inyección única de hasta 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final previamente a la recuperación de los ovocitos. Se debe seguir un estrecho control de los pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG. Si se obtiene una respuesta excesiva a menopropina el tratamiento deberá detenerse y retirar hCG, y los pacientes usarán métodos anticonceptivos de barrera o abstinencia hasta el comienzo del próximo ciclo menstrual.

Esterilidad en hombres: inicialmente, se administran 1 000 - 3 000 UI de hCG 3 veces a la semana hasta alcanzar un nivel sérico de testosterona normal. Después se administra una dosis adicional, por vía IM, de 75 - 150 UI de hMG alta pureza 3 veces a la semana durante varios meses

Farmacocinética

Las gonadotropinas de origen hipofisario o placentario sólo son efectivas si se administran por vía parenteral. La supervivencia de las hormonas inyectadas y presumiblemente de las secretadas endógenamente está determinada en gran medida por el índice de degradación en el organismo, porque es poco lo que se excreta por la orina excepto en el caso de la gonadotropina coriónica. Los estudios sobre el índice de desaparición de LH, FSH y gonadotropina coriónica humanas endógenas indican remoción del plasma con vidas medias de 30 minutos, 60 minutos y 8 horas, respectivamente. Tiempo hasta el efecto máximo: mujeres: la ovulación generalmente se produce 18 horas después de la administración de gonadotropina coriónica. Eliminación: renal, 8% inalterado.

No se han investigado la farmacocinética de menopropina en pacientes con fallo renal o hepático.

Precauciones

(1) Embarazo y lactancia: no está indicado en ningún caso para tratar mujeres embarazadas o en período de lactancia. Hasta el momento no se ha descrito ningún riesgo de teratogenicidad, cuando se usaron clínicamente gonadotropinas para la hiperestimulación ovárica controlada. **(2) Tratamiento de estimulación del crecimiento folicular, infertilidad debida a ciclos anovuladores o bien dentro de técnicas de reproducción asistida:** pueden presentar un agrandamiento de los ovarios o desarrollar una hiperestimulación. **(3) Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):** se produce un marcado compromiso local debido al agrandamiento del ovario, altos niveles séricos de esteroides sexuales y un incremento en la permeabilidad vascular, el cual puede conllevar una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y más raramente en la pericárdica. **(4) Embarazo múltiple:** para disminuir el riesgo de embarazo múltiple, es necesaria una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

La paciente deberá ser advertida del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento. (5) **Pérdida de embarazo:** la incidencia de pérdida de embarazo por aborto es más alta en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para inducción de la ovulación o TRA que en la población normal. (6) **Embarazo ectópico:** las mujeres con historia de enfermedad tubaria tienen riesgo de embarazo ectópico, si el embarazo se consigue espontáneamente o con tratamientos de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico después de FIV se sitúa alrededor del 2 al 5%, comparada con el 1 al 1,5% de la población general. (7) **Neoplasias del aparato reproductor:** se han notificado neoplasias de los ovarios o de otras zonas del aparato reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han sido sometidas a tratamientos de infertilidad con diferentes regímenes terapéuticos. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles. (8) **Malformaciones congénitas:** la prevalencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente más alta que después de la concepción espontánea. Se piensa que esto puede ser debido a diferentes características parentales (edad materna, características del semen, etc.) y también a los embarazos múltiples. (9) **Procesos tromboembólicos:** mujeres con factores de riesgo conocidos de enfermedad tromboembólica tales como historia personal o familiar, obesidad severa (Índice de Masa Corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia, pueden incrementar el riesgo de efectos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas necesitan ser evaluados frente a los riesgos.

Contraindicaciones

Tumores en el área hipotálamo-hipofisaria, tumor en el útero, ovarios o mamas, embarazo y lactancia y hemorragia ginecológica

de causa desconocida, hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, aumento de los ovarios o quistes no provocados por el síndrome del ovario poliquístico. En las siguientes situaciones el resultado del tratamiento raramente es favorable, y por lo tanto menopina no deberá administrarse: fallo ovárico primario malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo miomas uterinos incompatibles con el embarazo, En hombres: carcinoma de próstata, tumores en los testículos.

Reacciones adversas

Frecuentes: son dolor abdominal, dolor de cabeza, reacciones y dolor en el lugar de inyección con un índice de incidencia de hasta el 10%. Trastornos del sistema nervioso Trastornos del aparato reproductor y de la mama, dolor pélvico.

Poco frecuentes: se han notificado síntomas gastrointestinales asociados con SHO tales como distensión y molestia abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Raras: pueden ocurrir como complicaciones raras de SHO, eventos tromboembólicos venosos y torsión ovárica. Se han notificado casos muy raros de reacciones alérgicas, localizadas o generales, incluyendo reacción anafiláctica tras la inyección de menopina.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se conocen los efectos de una sobredosis, sin embargo puede tener lugar el síndrome de hiperestimulación ovárica. El tratamiento con hMG puede conducir a la hiperestimulación de los ovarios. Sin embargo, este hecho generalmente adquiere significación clínica relevante sólo tras la administración de hMG para inducir la ovulación cuando la paciente presenta una ligera hiperestimulación (Nivel I) acompañada de un ligero aumento de los ovarios (tamaño del ovario 5 - 7 cm), secreción esteroidea excesiva y dolor abdominal, no es preciso aplicar ninguna terapia. Sin embargo, es necesario informar a la paciente, y mantenerla controlada. Si la hiperestimulación alcanza el

Nivel II, se encuentran presentes quistes ováricos (tamaño del ovario 8 - 10 cm), además de síntomas abdominales, náuseas y vómitos, entonces es preciso una supervisión clínica y tratamiento sintomático, y quizá sea necesario si se encuentran concentraciones de hemoglobina elevadas reemplazar el volumen por vía intravenosa. Es absolutamente necesario hospitalizar a la paciente si se alcanza una hiperestimulación seria (Nivel III) con grandes quistes ováricos (tamaño del ovario superior a 10 cm) acompañada de ascitis, hidrotórax, abdomen aumentado, dolor abdominal, disnea, retención salina, aumento de la concentración de hemoglobina, aumento de la viscosidad sanguínea, y agregación plaquetaria con riesgo de producir tromboembolismos. No se conocen efectos tóxicos de la hMG alta pureza en personas. No existe evidencia de actividad teratogénica, mutagénica o carcinogénica de la hMG alta pureza. En casos aislados se pueden crear anticuerpos frente a la hMG alta pureza tras una administración cíclica repetida de ésta. En estos casos el tratamiento no es efectivo.

Interacciones

Medicamentos

Citrato de clomifeno: puede mejorar la respuesta folicular.

Uso de un agonista de GnRH para desensibilizar la hipófisis: puede ser necesaria una mayor dosis de menotropina para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

La hMG alta pureza se puede administrar conjuntamente con la hCG cuando se tratan hombres infértiles.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar temperatura no mayor a 25°C. No utilizar después de la fecha de caducidad. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Para uso inmediato y único tras la reconstitución.

Información básica para el paciente

Puede causar reacciones adversas leves o severas en las mujeres. Se requiere una moni-

torización estricta por parte del médico durante el uso del medicamento. Este producto debe ser empleado inmediatamente después de reconstituido.

Advertencia complementaria

No se debe administrar menotropina por que es una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas de moderadas a severas, y sólo debe utilizarse bajo la supervisión de un médico especialista en problemas de fertilidad y su manejo. El tratamiento con gonadotropinas requiere un cierto tiempo de dedicación a los médicos y profesionales de la salud, y llamadas para la monitorización de la respuesta ovárica con ecografía, solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes en la respuesta a la administración de menotropina, con una respuesta pobre a la menotropina en algunos pacientes.

GONADOTROFINA CORIÓNIC

R: C

Inyectable 5 000 UI

Indicaciones

(1) Hipogonadismo hipogonadotrópico masculino. (2) Retraso en la pubertad por deficiencia gonadotrófica hipofisiaria. (3) Infertilidad anovulatoria o trastorno en la maduración folicular (régimen de hiperestimulación controlada). (4) Inducción de espermatogénesis en infertilidad. (5) Inducción de la ovulación o técnicas reproductivas asistidas.

Dosis

Adultos: En hipogonadismo hipogonadotrópico masculino: 1 000 - 4 000 UI IM 2 - 3 v/sem más Gonadotropina Menopáusica Humana la cual está compuesta de 75 UI FSH más 75 UI LH, administrar diariamente o 2 - 3 v/sem durante 3 meses como mínimo, puede continuar indefinidamente hasta que la respuesta ocurra.

Infertilidad anovulatoria o trastorno en la maduración folicular (régimen de hiperestimulación controlada): IM, 1500 U/d a partir del día de la ovulación hasta la época de menstruación o del embarazo confirmado.

Inducción de espermatogénesis en infertilidad: el tratamiento es continuado usualmente por 6 meses a más. Si las cantidades de esperma no son aún adecuadas (menor a 5 millones/mL), menotropinas o urofolitropinas pueden ser adicionadas al régimen aún insuficiente, si fuera necesario, continuar con la terapia combinada hasta 12 meses.

Inducción de la ovulación o técnicas reproductivas asistidas: IM, 5 000 a 10 000 U/d siguiendo con las dosis de menotropin o urofotropin por 5 a 9 días continuando con la dosis de clomifeno.

Niños: Retraso en la pubertad por deficiencia gonadotrófica hipofisiaria, IM, niños: 1 000 a 5 000 UI 2 - 3 v/sem por un máximo de 10 dosis, descontinuar cuando se observe respuesta deseada.

Farmacocinética

No tiene buena absorción GI es aplicada por vía IM. Se distribuye principalmente en testículos y ovarios. Su metabolismo no está aún determinado. Su excreción se da en 24 h por vía renal en forma inalterada en 10 - 12%. Su t_{1/2} es 23 h.

Precauciones

(1) Embarazo: el uso de gonadotropinas juntamente con menotropinas o urofolitropinas para inducir la ovulación está asociado con una alta incidencia de gestaciones múltiples o nacimientos múltiples, teniendo como consecuencia el nacimiento prematuro, así como otras complicaciones asociadas con embarazos múltiples. Puede presentarse el caso del síndrome de hiperestimulación ovárica. **(2)**

Lactancia: no se sabe si la gonadotropina coreónica humana se distribuye en la leche materna; sin embargo debe tenerse cuidado.

(3) Pediatría: la seguridad y efectividad en niños menores de 4 años, no está bien establecida. Puede presentarse pubertad precoz

en pacientes tratados por criptorquismo. **(4)**

Geriatría: no se reporta información. **(5)**

Insuficiencia renal: prescribir con cautela.

(6) Insuficiencia hepática: sin información específica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, hipertrofia o tumor de hipófisis, pubertad precoz en el tratamiento del criptorquismo, hemorragia ginecológica no diagnosticada, tromboflebitis activa, fibromas uterinos, quistes o hipertrofia ovárica no relacionada a ovario poliúístico, en carcinoma hormono dependiente.

Reacciones adversas

Frecuentes: solo para la inducción de la ovulación: quistes ováricos de leve a moderado, con ampliación ovárica no complicada. Disminución de la frecuencia respiratoria, dolor de cabeza, irritabilidad, depresión mental, dolor en el sitio de inyección, escalofríos.

Poco frecuentes: sólo para la inducción de la ovulación: síndrome severo de hiperestimulación ovárica. Edema periférico. Sólo para el tratamiento de Criptocritismo: pubertad precoz.

Raras: reacciones de hipersensibilidad: angioedema, disnea, eritemas, dificultad respiratoria, rash dérmico, urticaria.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Hiperestimulación en ovarios: no es necesaria una terapia cuando una ligera hiperestimulación se presenta (Nivel 1) acompañado por un ligero alargamiento de los ovarios (tamaño de ovario 5 - 7 cm) excesiva excreción esteroideal y dolor abdominal. El paciente debe ser informado, sin embargo, debe ser monitoreado cuidadosamente.

Supervisión clínica y tratamiento sintomático y tal vez un volumen intravenoso de reposición en caso de una elevada concentración de hemoglobina es necesaria si una hiperestimulación (Nivel II) con quistes en ovarios (tamaño de ovario 8 - 10 cm) se presenta acompañado con síntomas abdominales, náuseas y vómi-

to. Hospitalización es imperativa cuando hay hiperestimulación seria (Nivel III) con largos ovarios y quistes (tamaño de ovario más de 10 cm) se presentan acompañados con retención de agua en el tórax, alargamiento del abdomen, dolor abdominal, disnea retención de sal, concentración de hemoglobina, viscosidad sanguínea incrementada e incremento en la agregación plaquetaria con peligro a tromboembolia.

Interacciones

Medicamentos

No se ha reportado la interacción con otros medicamentos.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Resultados pruebas de diagnóstico: las pruebas del embarazo deben realizarse 10 días después o más de administrado. Con pruebas de laboratorio: las concentraciones urinarias de 17-hidroxycorticosteroides y la 17-cetoesteroides pueden incrementarse.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15°C y 30°C, bajo las especificaciones del fabricante. La solución reconstituida es estable en refrigeración por 30 o 60 días o según las especificaciones del fabricante.

Información básica para el paciente

Administrarse inmediatamente después de reconstituida por vía IM.

Advertencia complementaria

Para la inducción de la ovulación es importante seguir las instrucciones del médico recordando la temperatura corporal, basal y la sincronización de las relaciones sexuales. El uso crónico de gonadotropinas coriónicas, considerado junto a otros agentes inductores de la ovulación, está asociado con un incremento de riesgo de eventos tromboembólicos, posiblemente porque incrementa las concentraciones séricas de estrógenos.

8.11 Modificadores del metabolismo del calcio

ÁCIDO ALENDRÓNICO

R: C

Tableta 10 mg (como alendronato sódico)

Indicaciones

(1) Antiosteoporosis. (2) Regenerador óseo. (3) Prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

Dosis

Adultos: Osteoporosis inducida por glucocorticoides, en hombres y mujeres: VO, 5 mg/d en la mañana, antes de 30 minutos de la primera comida, bebidas o medicaciones. En mujeres postmenopáusicas que no reciben estrógenos, la dosis es 10 mg/d en la mañana, por lo menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicación. La administración debe darse con 6 a 8 onzas de agua.

Osteoporosis en varones: VO, 10 mg/d en la mañana, por lo menos 30 min antes de la primer comida, bebida o medicación. El tratamiento puede continuar por 6 meses.

Enfermedad ósea de Paget: VO, 40 mg/d en la mañana, por lo menos 30 min antes de la primera comida, bebida o medicación. El retratamiento se puede considerar en ciertos pacientes después de 6 meses del tratamiento, previa evaluación.

Osteoporosis postmenopáusica: VO, 10 mg/d o 70 mg 1 v/sem en la mañana, por lo menos 30 min., antes de la primera comida, bebida o medicación. La administración debe darse con 6 a 8 onzas de agua.

Profilaxis de osteoporosis postmenopáusica: VO, 5 mg/d o 35 mg 1 v/sem en la mañana, administrada por lo menos 30 min antes de la primera comida, bebida o medicación. La administración debe darse con 6 a 8 onzas de agua.

Niños: la seguridad y la eficacia no han sido bien establecidos.

Farmacocinética

La absorción luego de la administración oral, con un ayuno nocturno, fue del 75% (bio-disponibilidad oral). La absorción oral y la disponibilidad se correlacionaron en forma lineal con la dosis de 5 a 80 mg. Se aconseja su administración luego de un ayuno nocturno con agua, retrasando la comida por lo menos 30 minutos. La farmacocinética plasmática y la disponibilidad sistémica del alendronato ¹⁴C fue estudiada, después de la infusión IV a lo largo de 2 horas, en pacientes con cáncer metastásico de mama. Las concentraciones plasmáticas disminuyen 95% a las 6 horas luego de la infusión. La eliminación se produjo en múltiples fases y no se detectó nivel plasmático más allá de las 12 horas. En la orina se recuperó casi el 50% de la dosis administrada en un período de 72 horas. No hubo esencialmente excreción fecal, lo cual es compatible con una ausencia de eliminación biliar. El alendronato administrado en dosis simples o repetidas IV (125 g a 10 mg), a mujeres posmenopáusicas, se excretó por la orina en una proporción del 40 al 56% de la dosis, porcentajes que no dependieron de la dosis ni de la duración de la infusión.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios en mujeres embarazadas, no debe ser administrada. (2) **Lactancia:** no hay estudios en mujeres que estén amamantando, no debe ser administrado; no se conoce que el alendronato se distribuya en la leche materna. (3) **Pediatría:** no ha sido estudiado en niños, no debe ser administrado. La seguridad y la eficacia no están bien establecidas. (4) **Geriatría:** no existen problemas que se hayan presentado. En los estudios clínicos no hubo ninguna diferencia, y la eficacia o la seguridad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco, úlcera gastroduodenal activa, hipocalcemia, insuficiencia renal severa. Anormalidades en el esófago que retarden el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia. Incapacidad para mantener-

se de pie o en posición sentada erguida, por lo menos 30 minutos. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal.

Poco frecuentes: disfagia, rubor, irritación, dolor o ulceración del esófago, dolor de estómago, constipación, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, náuseas.

Rara: rash dérmico, eritema.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con alendronato. Hipocalcemia, hipofosfatemia y experiencias adversas gastrointestinales, tales como molestia estomacal, ardor, esofagitis, gastritis o úlcera pueden ser el resultado de la sobredosis oral. Debe administrarse leche o antiácidos que puedan unirse al alendronato. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito y el paciente debe permanecer en posición totalmente erguida.

Interacciones

Medicamentos

Suplementos de calcio, antiácidos: pueden interferir con la absorción.

Con sucralfato y las sales biliares: pueden interferir la absorción del alendronato.

TRH, estrógeno / progesterona: recientemente se reporta mayores incrementos en la masa ósea, además de mayores decrementos en el recambio óseo.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15° y 30°C o bajo las especificaciones del fabricante.

Información básica para el paciente

El paciente no debe masticar o disolver el comprimido en la boca debido a una posible ulceración de la orofaringe. Posterior a la ingesta se debe esperar por lo menos media hora antes de tomar cualquier otro medicamento oral. No tomar a la hora de acostarse

o antes de levantarse en la mañana, la omisión de estas instrucciones puede favorecer la aparición de problemas esofágicos. Si presentan síntomas de trastorno esofágico (como disfagia u odinofagia, dolor retroesternal, aparición o aumento de acidez estomacal), dejar de tomar y consultar a su médico.

Si se olvida tomar una dosis una vez a la semana deben tomar el comprimido la siguiente mañana, después de recordar que omitieron su dosis. No deben tomarse dos comprimidos el mismo día, pero sí volver a tomar el comprimido una vez a la semana en el día que originalmente habían seleccionado.

Advertencia complementaria

No se recomienda usar en pacientes con depuración de creatinina < 35 mL/min. Se deben considerar otras causas de osteoporosis distintas de la deficiencia de estrógenos y del envejecimiento. Antes de iniciar el tratamiento, se debe corregir la hipocalcemia y otros trastornos del metabolismo de los minerales (como la deficiencia de vitamina D).

PAMIDRONATO DISÓDICO

R: C

Inyectable 90 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento de los trastornos asociados a una actividad osteoclástica incrementada: Hipercalcemia inducida por tumor, Osteítis de Paget. (2) Lesiones osteolíticas en pacientes con metástasis ósea asociada a cáncer de mama. (3) Mieloma múltiple en estadio III.

Dosis

Adultos: Infusión IV: diluir en solución libre de Ca y perfundir lentamente. La velocidad de perfusión no debe exceder de 60 mg/h (1 mg/min) y la concentración de solución no exceder de 90 mg en 250 mL durante 2 h.

Mieloma múltiple y con hipercalcemia inducida por tumor: no exceder 90 mg en 500 mL durante 4 h.

Lesiones osteolíticas en pacientes con metástasis óseas asociadas al cáncer de mama: 90 mg/4 sem con metástasis óseas que reciban quimioterapia c/3 sem, administrar 90 mg c/3 sem.

Mieloma múltiple en estadio III: 90 mg/4 sem.

Hipercalcemia inducida por tumor: hidratar antes o durante tratamiento con solución salina; dosis según niveles de Ca sérico. Administrar como perfusión única o múltiples durante 2 - 4 días de tratamiento consecutivos: máximo en c/período: 90 mg. En hipercalcemia, la infusión de pamidronato disódico debe ser efectuada juntamente con una adecuada hidratación, la cual debe comenzarse tan pronto como sea posible, tratando de llevar la diuresis aproximadamente a 2 litros diarios. Evitar la sobrehidratación especialmente en casos con insuficiencia cardíaca.

La dosis total recomendada de pamidronato sódico depende de los niveles de calcio sérico iniciales del paciente. Las siguientes guías se derivan de datos clínicos sobre los valores de calcio sin corregir. Sin embargo, las dosis dentro de los rangos proporcionados también son aplicables para los valores de calcio corregidos para albúmina y proteínas séricas en pacientes rehidratados:

Calcio sérico Inicial (mmol/l)	Dosis total recomendada		Concentración de Infusión (mg/ml)	Rango máximo de infusión (mg/h)
	(mg %)	(mg)		
Hasta 3.0	Hasta 12.0	30	30/125	22.5
3.0 a 3.5	12.0 a 14.0	30 a 60	30/125	
			60/250	
3.5 a 4.0	14.0 a 16.0	60 a 90	60/250	
			90/500	
Mayor a 4.0		90	90/500	

Enfermedad de Paget refractaria a otros tratamientos: dosis total 180 - 210 mg administrados 30 mg/sem, 6 dosis ó 60 mg/cada 2 sem, 3 dosis (en este caso iniciar: 30 mg); repetir después de 6 meses, hasta remisión o tras recaída. IR leve o moderada: velocidad de perfusión máxima: 90 mg/4 h; IR grave: no administrar salvo en hipercalcemia inducida por tumor con riesgo vital. En metástasis óseas interrumpir tratamiento si hay deterioro renal, reanudar cuando la creatinina sérica recupere hasta un 10% de su valor basal.

Osteólisis malignas: en las investigaciones clínicas se han administrado dosis de 90 mg, por infusión IV lenta, durante 2 a 4 horas, repetidas cada 3 a 4 semanas en las metástasis óseas del cáncer de mama o 1 vez al mes en el mieloma. **Insuficiencia renal:** los estudios farmacocinéticos indican que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. Sin embargo, hasta contar con una mayor experiencia se recomienda una velocidad de infusión de 20 mg/h.

Farmacocinética

El pamidronato disódico se administra por infusión intravenosa. Por definición, la absorción es completa al final de la infusión. Las concentraciones plasmáticas del pamidronato se elevan rápidamente después del inicio de una infusión y descienden rápidamente cuando la infusión se detiene. La vida media aparente en plasma es de aproximadamente 0,8 horas. Las concentraciones plasmáticas, en el estado estacionario, se logran con infusiones de duración aproximada más de 2 a 3 horas. Las concentraciones pico del pamidronato en plasma de aproximadamente 10 η mol/mL se alcanzan después de una infusión intravenosa de 60 mg administrada durante 1 hora. El porcentaje de pamidronato circulante unido a proteínas plasmáticas es relativamente bajo (alrededor de 54%), se incrementa cuando las concentraciones de calcio están elevadas patológicamente. Eliminación: pamidronato no parece eliminarse por biotransformación

después de la infusión intravenosa, se recupera aproximadamente de 20 a 55% de la dosis en la orina, en un lapso de 72 horas como pamidronato sin cambios. La eliminación por la orina es bioexponencial, con vida media aparente de aproximadamente 1,6 y 27 horas. La depuración aparente total del plasma es aproximadamente de 180 mL/min y la depuración renal aparente es de aproximadamente 54 mL/min. Hay una tendencia de correlación de la depuración renal y del pamidronato con la depuración de creatinina.

Precauciones

(1) Embarazo: no existe experiencia clínica, no administrar excepto en casos graves de hipercalcemia con riesgo vital de la gestante. **(2) Lactancia:** un estudio en ratas lactantes ha demostrado que pamidronato pasa a la leche materna. Madres tratadas con pamidronato no deben amamantar a sus hijos. **(3) Pediatría:** no hay experiencia en niños. **(4) Insuficiencia hepática:** precaución en IH grave. No ha sido estudiado. **(5) Insuficiencia renal leve o moderada:** velocidad de perfusión máxima: 90 mg/4 h; IR grave: no administrar salvo en hipercalcemia inducida por tumor con riesgo vital. En metástasis óseas interrumpir tratamiento si hay deterioro renal, reanudar cuando la creatinina sérica recupere hasta un 10% de su valor basal. Los pacientes que reciben infusiones frecuentes, durante un periodo prolongado, especialmente los que padecen enfermedad renal previa o con una predisposición al deterioro renal, deben tener evaluaciones periódicas de las pruebas estándares de laboratorio y de los parámetros clínicos de la función renal, ya que se ha reportado deficiencia de la función renal (incluyendo falla renal) después del tratamiento a largo plazo, en pacientes con mieloma múltiple. **(6) Insuficiencia cardíaca:** especialmente en los ancianos, la sobrecarga salina adicional puede acelerar una insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva). **(7) Cirugía de tiroides:** pueden

ser particularmente susceptibles al desarrollo de hipocalcemia relacionada con hipoparatiroidismo. **(8) Enfermedad de Paget ósea:** estos pacientes están en riesgo de sufrir una deficiencia de calcio o vitamina D, se les debe administrar suplementos orales de calcio y vitamina D para minimizar el riesgo de hipocalcemia. **(9) Geriatria:** debe administrarse con precaución en pacientes hipertensos o con insuficiencia ventricular debido a la sobrecarga de líquido producida por la infusión.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al pamidronato disódico o a otros bifosfonatos. Pamidronato forma complejos, con los cationes divalentes y no debe añadirse a las soluciones intravenosas que contengan calcio. Úlcera gastroduodenal activa.

Reacciones adversas

Frecuentes: fiebre y síntomas parecidos a los de la gripe, algunas veces acompañados por malestar, escalofrío, fatiga y bochornos, hipocalcemia asintomática, hipofosfatemia.

Poco frecuentes: reacciones en el sitio de la infusión: dolor, enrojecimiento, hinchazón, induración, flebitis, tromboflebitis. Dolor óseo transitorio, artralgia, mialgia, dolor generalizado, náusea, vómito. Dolor de cabeza, hipomagnesemia, linfocitopenia.

Raras: hipocalcemia sintomática, calambres. Anorexia, dolor abdominal, diarrea, constipación, dispepsia, gastritis, agitación, confusión, mareos, insomnio, somnolencia, letargo. Crisis epilépticas, alucinaciones visuales, hipotensión, hipertensión. Insuficiencia ventricular izquierda (disnea, edema pulmonar), insuficiencia cardiaca congestiva (edema) debido a una sobrecarga de fluidos. Hematuria, insuficiencia renal aguda, deterioro de enfermedad renal previa; exantema, prurito. Conjuntivitis, uveítis (iritis, iridociclitis), escleritis, epiescleritis, xantopsia. Reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas, broncospasmos/disnea o edema de Quincke (angioneurótico). Shock anafiláctico. Reactivación de herpes simple y herpes zoster.

Hipopotasemia, hipopotasemia, hipernatremia. Pruebas de función hepática anormales, incremento de la creatinina y la urea sérica. Anemia, leucopenia. Trombocitopenia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los pacientes que hayan recibido dosis mayores a las recomendadas deben vigilarse cuidadosamente. Una sobredosis de pamidronato disódico por administración intravenosa produce desde hipocalcemia aguda sintomática o hipocalcemia leve asintomática según la dosis administrada, en el primer caso se requiere la administración intravenosa de calcio (acetato, cloruro o gluconato) que rápidamente incrementa el calcio iónico sérico. En caso de hipocalcemias de grado leve asintomática, pueden ser tratados con administración oral de Calcio con o sin vitamina D. Cuando se presenta hipotensión y fiebre elevada $> 39^{\circ}\text{C}$ puede ser controlado con la administración de corticosteroides. Las hipocalcemias agudas sintomáticas (tetania) requieren la administración parenteral de sales de calcio (acetato, cloruro, gluconato, etc) capaces de lograr un rápido incremento del calcio iónico sérico. Las hipocalcemias de grado leve no sintomáticas pueden ser tratadas mediante la administración oral de suplementos de calcio, con o sin el agregado de vitamina D. Las reacciones asociadas con trastornos de tipo inmunológico con fiebre elevada ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) e hipotensión pueden ser corregidas mediante la administración de corticosteroides. La toxicidad del pamidronato se caracteriza por sus efectos indirectos (citotóxicos) en órganos con una copiosa irrigación sanguínea, particularmente los riñones, después de la exposición por vía IV. El compuesto no es mutagénico y no parece tener potencial carcinogénico.

Interacciones

Medicamentos

Agentes antineoplásicos: de uso común sin observar interacciones.

Calcitonina: en pacientes con hipercalcemia grave, proporciona un efecto sinérgico que

provoca un descenso más rápido del calcio sérico.

Nefrotóxicos: aumenta toxicidad, tener precaución.

Talidomida: aumento del riesgo de disfunción renal.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente, no mayor de 25°C. Proteger los viales del calor. Una vez abierta, administrar de inmediato y desechar el sobrante.

Información básica para el paciente

Pamidronato disódico es una solución que debe ser diluida y administrada por goteo IV lento. Los pacientes deben ser advertidos que puede producirse somnolencia y/o mareo tras la perfusión, en cuyo caso no deberá conducir, manejar maquinaria peligrosa o llevar a cabo actividades que requieran un estado especial de alerta. No debe administrarse como una inyección en bolo, sino que siempre debe administrarse como infusión intravenosa lenta. No debe administrarse con otros bifosfonatos, debido a que sus efectos combinados no han sido investigados. Deben controlarse los electrolitos séricos, calcio y fosfato después de haber iniciado la infusión.

Advertencia complementaria

Insuficiencia hepática grave e insuficiencia renal, hipercalcemia, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, intervención quirúrgica de la glándula tiroides, enfermedad cardíaca (sobre todo ancianos) no administrar en inyección en bolo. Puede producir irritación ocular. Control de calcio y fosfato séricos durante el tratamiento; evaluación periódica hematológica y renal. Administrar suplementos de calcio oral y vitamina D para minimizar riesgo de hipocalcemia. Riesgo de osteonecrosis maxilar, asociada a una extracción dental, considerar examen dental antes de iniciar tratamiento en pacientes con cáncer (cáncer, quimioterapia, corticosteroides) o higiene dental pobre. No hay experiencia en niños. Pamidronato disódico inyectable debe administrarse bajo

supervisión médica. Previo a su dilución debe inspeccionarse visualmente el contenido de la ampolla y desechar la misma si se detectan partículas o cambios de coloración. Pamidronato forma complejos con cationes divalentes, por lo que no debe añadirse a soluciones intravenosas que contengan calcio. Las soluciones de pamidronato disódico no son solubles en soluciones nutricionales lipófilas tales como soluciones de aceite de soja. Caducidad después de la dilución en una solución de glucosa al 5% ó en una solución de cloruro sódico al 0,9%. Se ha demostrado estabilidad física y química durante 96 horas a 25°C en condiciones de uso. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Normalmente no deben superar las 24 horas entre 2° y 8°C, siempre que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Inmunidad activa

La **inmunidad activa** se puede inducir con la administración de microorganismos o sus productos que actúan como antígenos para estimular la producción de anticuerpos y conferir una respuesta inmune protectora en el huésped. La vacunación puede consistir en: **(a)** una forma con virus o bacterias **vivas atenuadas**, **(b)** preparados **inactivados** de los virus o bacterias, o **(c)** **extractos de exotoxinas** o **toxinas detoxificadas**. Las vacunas vivas atenuadas suelen conferir inmunidad de larga duración con una sola dosis. Las vacunas inactivadas pueden requerir primero una serie de inyecciones para producir una respuesta de anticuerpos adecuada y en muchos casos, se necesitan dosis de refuerzo. La duración de la inmunidad varía desde meses a muchos años. Los extractos de exotoxinas o exotoxinas detoxificadas requieren una serie de inyecciones principales seguidas por dosis de refuerzo.

Inmunidad pasiva

La **inmunidad pasiva** se confiere con la inyección de preparados procedentes del plasma de individuos inmunes con niveles adecuados de anticuerpos a la enfermedad para la que se busca protección. Para que sea eficaz, el tratamiento se debe administrar pronto después de la exposición. Esta inmunidad dura solo pocas semanas pero la inmunización pasiva se puede repetir cuando sea necesario.

19.1 Agentes de diagnóstico

La **prueba de la tuberculina** tiene un valor diagnóstico limitado. Una prueba de tuberculina positiva indica exposición previa a antígenos de micobacterias por la infección con un bacilo tuberculoso, o por la vacuna BCG. La prueba de la tuberculina no distingue entre TBC y otra infección micobacteriana, entre enfermedad activa o latente, o entre infección adquirida y sero conversión inducida por vacuna BCG.

**DERIVADO PROTEICO R: C
PURIFICADO DE
TUBERCULINA**

Inyectable

Indicaciones

(1) Diagnóstico de TBC. **(2)** Está indicado cuando la vacunación con BCG o profilaxis con isoniazida está siendo considerada.

Dosis

Colocar en la superficie flexora del antebrazo, realizando la medición 72 h después de la inyección, considerando solo el área indurada para la lectura, la que se informará en milímetros.

Adultos y Niños: TBC (diagnóstico), aplicar 5 UT (Unidades tuberculina) intradérmico.

Farmacocinética

La reacción es tardía, se inicia entre 5 - 6 h luego de la administración, siendo máx nivel

más de 24 h normalmente entre las 48 - 72 h, y permanece por algunos días.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que demuestre problemas en el feto, cuando se administra a una mujer embarazada. (2) **Lactancia:** no se sabe si la tuberculina PPD se distribuye en la leche materna. Sin embargo, no han sido documentadas problemas en seres humanos. (3) **Pediatría:** estudios adecuados sobre la relación de la población pediátrica y los efectos de la tuberculina PPD no se han realizado, no se han documentado hasta la fecha problemas específicos. (4) **Geriatría:** las reacciones pueden desarrollar lentamente y su nivel máx puede alcanzar hasta después de 72 h. (5) **Insuficiencia renal o hepática:** los estudios realizados no han documentado problemas. (6) **La sensibilidad a la tuberculina:** se encuentra disminuida en SIDA, malnutrición; infecciones bacterianas alergia, dermatitis atópica o piel con quemadura solar, infección por VIH, condiciones que afectan el sistema linfoide (enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia linfocítica crónica), tratamiento con corticoides o inmunosupresores. (7) **Evitar el contacto con heridas abiertas:** piel enferma o erosionada, ojos o boca. (8) **En la gestación y estrés severo:** pueden dar resultados falso o negativo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la tuberculina, riesgo de necrosis local con uso SC en pacientes hipersensibles. Solo usar vía intradérmica y no SC. No se debe utilizar durante las 3 primeras sem de recibir una vacuna con virus vivos. Conocida reacción a la tuberculina, en personas muy sensibles, la reacción en el sitio de la prueba puede ser grave, resultando vesículas, ulceración o necrosis.

Reacciones Adversas

Poco frecuentes: reacción eritematosa (enrojecimiento en el sitio de la inyección); granuloma (llagas en y alrededor del sitio de

la inyección), dolor, prurito (picor), malestar y hemorragia transitoria se puede observar en el sitio de punción PPD.

Raras: reacción alérgica (erupción cutánea o comezón), necrosis, ulceración o vesículas en el lugar de inyección (enrojecimiento, ampollas, descamación o distensión de la piel).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para las reacciones como vesículas, ulceración o necrosis, se administran compresas frías o preparaciones tópicas de esteroides para el alivio sintomático del dolor asociado a prurito.

Interacciones

Medicamentos

Bacilo de Calmette-Guerin (BCG): los individuos previamente tratados con la vacuna BCG por lo general muestran una reacción positiva a la tuberculina.

Corticosteroides o agentes inmunosupresores: la reactividad a la prueba de tuberculina puede ser suprimida o mejorada.

Vacunas de virus muertos o vivos: la reacción a la tuberculina PPD puede ser suprimida si la prueba se da en un plazo de 4 a 6 sem tras la vacunación.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar y transportar entre 2 - 8°C. Proteger de la luz del sol. No congelar. Permanece estable hasta por 4 d a T° ambiente (no mayor de 37°C).

Información básica para el paciente

Regresar al establecimiento de salud a las 72 h luego de la administración para realizar la lectura. La administración es exclusivamente por vía intradérmica. Condiciones que afectan el uso: sensibilidad a la tuberculina PPD, contraindicaciones reacción positiva a la tuberculina, efectos adversos: reacciones alérgicas, en especial necrosis, ulceración o vesículas en el lugar de la inyección.

Advertencia complementaria

La dosis de ensayo se utiliza para los individuos sospechosos de estar altamente sensibilizados, ya que mayores dosis pueden causar reacciones cutáneas graves. La preparación de 250 UT por cada prueba de dosis se debe utilizar exclusivamente para la prueba de los individuos que no pueden reaccionar a una inyección previa de 5 UT, bajo ninguna circunstancia se utilizarán para la inyección inicial.

19.2 Sueros e inmunoglobulinas

Los anticuerpos de origen humano se denominan habitualmente **inmunoglobulinas**. El material procedente de animales se denomina **antisuero**. Dado el riesgo de enfermedad del suero u otro tipo de reacciones alérgicas asociado a la inyección de antisuero, donde ha sido posible la administración de inmunoglobulinas ha sustituido a esta terapia.

La anafilaxia, aunque es rara, puede ocurrir, y durante la inmunización, se debe disponer de epinefrina (adrenalina) de manera inmediata. Las inmunoglobulinas pueden interferir con la respuesta inmune a las vacunas con virus vivos, que se deben administrar habitualmente por lo menos 3 semanas antes o bien 3 semanas después como mínimo después de la administración de la inmunoglobulina.

La inyección IM puede producir reacciones locales como dolor y sensibilidad en el punto de inyección. También pueden provocar reacciones de hipersensibilidad y, raramente, anafilaxia.

Inyección IV. Pueden asociarse a reacciones sistémicas como fiebre, escalofríos, enrojecimiento facial, cefalea y náusea, sobre todo tras infusión a alta velocidad. Pueden provocar reacciones de hipersensibilidad y, raramente, anafilaxia.

**SUERO
ANTIRRÁBICO****R: NO SE
REPORTA****Inyectable****Indicaciones**

Profilaxis post-exposición de herida.

Dosis

Administrar de preferencia por infiltración local.

Adultos y niños: la dosis usual es de 20 UI/kg de peso corporal, administrado conjuntamente con la vacuna antirrábica. Administrar una sola vez.

Farmacocinética

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere para las vacunas.

Precauciones

(1) Administración: las dosis repetidas de suero antirrábico están contraindicadas cuando la inmunización activa con la vacuna de la rabia ya se ha iniciado, repetir la dosis parcial, puede suprimir la producción activa de anticuerpos e interferir con la respuesta inmunológica máxima a la vacuna. **(2) Alergias:** debe administrarse con precaución en individuos con un historial previo de reacciones alérgicas. **(3) Deficiencia de IgA específica:** administrar con precaución a individuos con una deficiencia de IgA específica, ya que estos individuos pueden tener anticuerpos séricos de IgA (o el desarrollo de anticuerpos tras la administración de RIG) y podría resultar una anafilaxia después de la administración de RIG u otros productos sanguíneos que contengan IgA.

Contraindicaciones

En casos de deficiencia de IgA.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: fiebre, secuelas en el sitio de inyección.

Interacciones**Medicamentos**

Vacunas antirrábica: supresión parcial del anticuerpo de la vacuna antirrábica. Adminis-

trar conjuntamente si no se encuentra vacunado aún el individuo.

Vacunas activas, vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela: interferencia en la respuesta inmune.

Agentes inmunosupresores, corticosteroides y agentes antimaláricos: interferencia de en la respuesta activa del anticuerpo.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar refrigerado entre 2 a 8°C. Evitar la congelación. Suero antirrábico que se haya congelado debe desecharse.

Información básica para el paciente

El suero antirrábico es un suero estéril, solución concentrada, no pirogénica que contiene anticuerpos antirrábicos preparados a partir de plasma de adultos inmunizados con la vacuna de la rabia.

Advertencia complementaria

La administración en el embarazo debe realizarse solo cuando sea necesario y claramente indicado.

SUERO ANTIBOTRÓPICO

Inyectable

Indicaciones

Mordedura de serpiente del género *Bothrops*. (Jergón de la selva, jergón shushupe, jergón de costa, macanche, jergón).

Dosis

Prevía a la administración de esta medicación es necesario adoptar medidas para detectar la sensibilidad peligrosa, especialmente en pacientes con antecedentes de asma, urticaria u otras manifestaciones alérgicas, quienes deben ser tratados muy cuidadosamente. Debe realizarse una prueba de sensibilidad cutánea administrando suero equino o el antídoto y solución salina estéril bajo supervisión médica previa a la aplicación de la medicación.

La prueba consiste en la administración de una solución intradérmica de 0,02 a 0,03 mL de una dilución 1:10 de suero equino normal (1:100 en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este suero) o del suero polivalente, y cloruro de sodio al 0,9% en la extremidad opuesta que servirá de control; el resultado positivo debe ocurrir en 5 - 30 min.

El procedimiento de desensibilización consiste en la administración SC de 0,1, 0,2 y 0,5 mL de suero polivalente al 1:1 000 en intervalos de 15 min. Este proceso debe repetirse, administrando las mismas cantidades pero con una dilución 1:10, si ocurre alguna reacción después de alguna de estas inyecciones, aplicar un torniquete y epinefrina 1:1 000, próximo al sitio de inyección. Después de 30 min continuar el procedimiento con la última dosis del suero polivalente que no dio resultado positivo. Si no se observa reacción después de la administración de 0,5 mL del suero polivalente sin diluir, entonces puede administrarse la dosis usual terapéutica.

Adultos y Niños: Inicialmente 20 a 40 mL ó 50 a 90 mL ó 100 a 150 mL IV según el envenenamiento sea leve, moderado o severo respectivamente. La necesidad de dosis adicionales se basa en la respuesta clínica a la dosis inicial; si la inflamación continúa y los signos y síntomas progresan en severidad o aparecen otras manifestaciones, entonces será necesario administrar dosis adicionales de 10 a 50 mL o más IV.

Farmacocinética

Información no disponible.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios que demuestren problemas en el feto, el veneno de esta víbora puede precipitar aborto espontáneo. (2) **Lactancia:** no se han documentado problemas. (3) **Pediatría:** un estudio demostró que esta población presenta menor incidencia de efectos adversos y mejor tolerancia que los adultos. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios, ni señalado problemas que limiten su uso. (5) **Insuficiencia renal o hepática:** los estudios realizados no han do-

documentado problemas. **(6) Hipersensibilidad al suero de caballo.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al suero antibotrópico. Mordedura por serpiente no venenosa.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacción anafiláctica (23%) y enfermedad del suero (80%) el que se caracteriza por crecimiento de ganglios linfáticos, fiebre, eritema generalizado, prurito e inflamación en las articulaciones. Las reacciones son de diversos grados, la reacción anafiláctica, puede ser fatal y se inicia con un brusco malestar, sensación de calor, caída de la presión arterial.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se han reportado efectos por sobredosis. Para anafilaxia: si es infusión IV, disminuir la velocidad o suspender la medicación y administrar adrenalina, diluir 1 mL de solución de adrenalina (1:1 000) a 10 mL, de este volumen inyectar lentamente de 1 - 3 mL por IV, controlando el pulso y la presión sanguínea, si es necesario se puede repetir la administración de adrenalina. Si es inyección IM, aplicar torniquete próximo al sitio de inyección o en la otra extremidad. Para la enfermedad del suero administrar salicilatos, antihistamínicos o corticoides.

Interacciones

No se conoce interacciones con otros medicamentos o productos biológicos.

Información básica para el paciente

Es muy importante obtener los antecedentes del paciente, conocer si ha recibido con anterioridad suero heterólogo (antirrábico, antiofídico, antitetánico) o si tiene antecedentes alérgicos a medicamentos o alimentos, o si ha sido desensibilizado, en estos casos las reacciones adversas son mayores, durante la administración del suero y en especial cuando hay alguna reacción el paciente debe estar bajo observación directa por 2 h y supervisión cercana por 24 h.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar el suero líquido entre 2 - 8°C. Evitar la congelación y exposición a la solución. El suero liofilizado no requiere refrigeración y debe conservarse en un lugar fresco y seco. La solución reconstituida tiene una estabilidad de 48 h y la diluida solo 12 h. Es compatible con SF o dextrosa al 5%.

Advertencia complementaria

Se aplica solo por IV, no utilizar en casos de mordedura por serpiente no venenosa y por serpiente venenosa de otro género. La administración del suero debe iniciarse lo más pronto posible. Se deja a criterio del médico tratante llevar a cabo la prueba de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento, considerando que esta prueba tiene nulo valor predictivo y se pierde tiempo valioso que podría comprometer la vida del paciente.

SUERO ANTICROTÁLICO

Inyectable

Indicaciones

Para el tratamiento de envenenamiento causado por la mordedura de la serpiente *Crotalus durissus terrificus* (cascabel).

Dosis

Adultos y Niños: Inicialmente 20 a 40 mL o 50 a 90 mL o 100 a 150 mL IV según el envenenamiento sea leve, moderado o severo respectivamente. La necesidad de dosis adicionales se basa en la respuesta clínica a la dosis inicial; si la inflamación continúa y los signos y síntomas progresan en severidad o aparecen otras manifestaciones, entonces será necesario administrar dosis adicionales de 10 a 50 mL o más vía IV.

Farmacocinética

Información no disponible.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios que demuestren problemas en el feto. **(2)**

Lactancia: no se han documentado problemas. (3) **Pediatría:** no se han demostrado problemas específicos. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios, ni señalado problemas que limiten su uso. (5) **Insuficiencia renal o hepática:** los estudios realizados no han documentado problemas. (6) **Hipersensibilidad al suero de caballo.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al suero anticrotálico monovalente. Mordedura por serpiente no venenosa.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacción anafiláctica (23 - 56%) y enfermedad del suero (75%), linfadenopatía, fiebre, eritema generalizado, edema, artralgia, náusea y vómitos. Meningitis o neuritis periférica. **Poco frecuentes:** urticarias, temores, erupción cutánea, dolor abdominal, sibilancias.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se han reportado efectos por sobredosis. Para anafilaxia si es infusión IV, disminuir la velocidad o suspender la medicación y administrar adrenalina. Si es inyección IM, aplicar torniquete próximo al sitio de inyección o en la otra extremidad. Para la enfermedad del suero administrar salicilatos, antihistamínicos o corticoides.

Interacciones

No se conoce interacciones con otros medicamentos o productos biológicos.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar el suero líquido entre 2 - 8°C. Evitar la congelación y exposición al sol. El suero liofilizado no requiere refrigeración y debe conservarse en un lugar fresco y seco. La solución reconstituida tiene una estabilidad de 48 h y la diluida solo 12 h. Es compatible con SF o dextrosa al 5%.

Información básica para el paciente

Se aplica solo por vía IV, no utilizar en casos de mordedura por serpiente no venenosa y por serpiente venenosa de otro género.

Advertencia complementaria

La administración del suero debe iniciarse lo más pronto posible. Se deja a criterio del médico tratante llevar a cabo la prueba de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento.

SUERO ANTILACHÉSICO

Inyectable

Indicaciones

Para el tratamiento de envenenamiento causado por la mordedura de la serpiente Lache-sis muta muta (Shushupe).

Dosis

Adultos y Niños: Inicialmente 20 a 40 mL o 50 a 90 mL o 100 a 150 mL IV según el envenenamiento sea mínimo, moderado o severo respectivamente. La necesidad de dosis adicionales se basa en la respuesta clínica a la dosis inicial; si la inflamación continúa y los signos y síntomas progresan en severidad o aparecen otras manifestaciones, entonces será necesario administrar dosis adicionales de 10 a 50 mL o más IV.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios que demuestren problemas en el feto, el veneno de esta víbora puede precipitar aborto espontáneo. (2) **Lactancia:** no se han documentados problemas. (3) **Pediatría:** un estudio demostró que esta población presenta menor incidencia de efectos adversos y mejor tolerancia que los adultos. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios, ni señalado problemas que limiten su uso. (5) **Insuficiencia renal o hepática:** los estudios realizados no han documentado problemas. (6) **Hipersensibilidad al suero de caballo.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al suero antilachésico. Mordedura por serpiente no venenosa.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacción anafiláctica (23%) y enfermedad del suero (80%) el que se caracteriza por crecimiento de ganglios linfáticos, fiebre, eritema generalizado, prurito e inflamación en las articulaciones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se han reportado efectos por sobredosis. Para anafilaxia: Si es infusión IV, disminuir la velocidad o suspender la medicación y administrar adrenalina. Si es inyección IM, aplicar torniquete próximo al sitio de inyección o en la otra extremidad. Para la enfermedad del suero administrar salicilatos, antihistamínicos o corticoides.

Interacciones

No se conoce interacciones con otros medicamentos o productos biológicos.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar el suero líquido entre 2 - 8°C. Evitar la congelación y exposición al sol. El suero liofilizado no requiere refrigeración y debe conservarse en un lugar fresco y seco. La solución reconstituida tiene una estabilidad de 48 h y la diluida solo 12 h.

Información básica para el paciente

Se aplica solo por IV, no utilizar en casos de mordedura por serpiente no venenosa y por serpiente venenosa de otro género.

Advertencia complementaria

La administración del suero debe iniciarse lo más pronto posible. Se deja a criterio del médico tratante llevar a cabo la prueba de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento, es compatible con SF o dextrosa al 5%.

**SUERO
ANTILOXOSCÉLICO****Inyectable****Indicaciones**

El suero está indicado en el tratamiento de envenenamientos causados por las arañas del género *Loxoseles* (araña casera o violín).

Dosis

Adultos y Niños: 5 mL IM, SC o IV.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios que demuestren problemas en el feto, el veneno de la *Loxosceles reclusa* puede precipitar aborto espontáneo. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta a través de la leche materna, no se han documentados problemas. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestran problemas, sin embargo la toxicidad de la mordedura de este arácnido es más severa en niños que en adultos. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestran problemas; sin embargo, la toxicidad de la mordedura de este arácnido es más severa en esta población. (5) **Insuficiencia renal o hepática:** los estudios realizados no han documentado problemas. (6) **Hipersensibilidad al suero de caballo.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al suero antiloxoscélico, picaduras de arañas de otros géneros.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacción anafiláctica (23%) y enfermedad del suero (80%) el que se caracteriza por crecimiento de ganglios linfáticos, fiebre, eritema generalizado, prurito e inflamación en las articulaciones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se han reportado efectos por sobredosis. Para anafilaxia: si es infusión IV, disminuir la velocidad o suspender la medicación y administrar adrenalina. Si es inyección IM, aplicar torniquete próximo al sitio de inyección o en la otra extremidad. Para la enfermedad del suero administrar salicilatos, antihistamínicos o corticoides.

Interacciones

No se conocen interacciones con otros medicamentos o productos biológicos.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar el suero líquido entre 2 - 8°C. Evitar la congelación y exposición al sol. El suero liofilizado no requiere refrigeración y debe conservarse en un lugar fresco y seco. La solución reconstituida tiene una estabilidad de 48 h y la diluida solo 12 h.

Información importante para el paciente

No utilizar en casos de mordedura por serpiente no venenosa y por serpiente venenosa de otro género.

Advertencia complementaria

El suero antiloxoscélico es un producto biológico heterólogo para el ser humano y puede desencadenar reacciones alérgicas severas en algunos sujetos sensibles. La administración del suero debe iniciarse lo más pronto posible.

ANTITOXINA
TETÁNICA

R: NO SE
REPORTA

Inyectable**Indicaciones**

(1) Profilaxis post-exposición contra tétanos en caso de heridas. (2) Inmunización pasiva contra tétanos, en conjunto con inmunización activa que contiene el toxoide tetánico. (3) Profilaxis contra tétanos en conjunto con agentes anti-infectivos contra *Clostridium tetani*.

Dosis

Adultos: Profilaxis post-exposición: 250 UI en 1 sola dosis. Tratamiento del tétanos: 3 000 - 6 000 UI de acuerdo a la severidad de la infección.

Niños: Profilaxis post-exposición: Mayores de 7 años: 250 UI en 1 sola dosis. Menores de 7 años: 4 UI/kg.

Tratamiento del tétanos: 3 000 - 6 000 UI de acuerdo a la severidad de la infección.

Neonatos: 500 UI en conjunto con la terapia anti-infectiva

Farmacocinética

El t½ es aproximadamente 28 días.

Precauciones

(1) **Reacciones de hipersensibilidad:** administrar con cuidado a pacientes que hayan presentado reacciones alérgicas a preparaciones de inmunoglobulinas. (2) **Riesgo de agentes transmisibles en los preparados derivados del plasma:** en individuos con inmunocompetencia alterada. (3) **Administración:** No debe ser administrado con la misma jeringa o en el mismo sitio de inyección del toxoide tetánico. (4) **Trombocipenia:** administrar sólo si el beneficio supera el riesgo.

Contraindicaciones

No se han reportado contraindicaciones para la antitoxina tetánica.

Reacciones adversas

Raras: anafilaxia.

Interacciones**Medicamentos**

Vacunas inactivas y toxoides: Toxoide tetánico: administrar en diferente sitio, para asegurar la correcta inmunización antitetánica pasiva.

Vacunas activas: Vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela, vacunas contra rotavirus: interferencia en la respuesta inmune.

Almacenamiento y estabilidad

Refrigerar las antitoxinas tetánicas entre 2 a 8°C. Evitar la congelación. Antitoxina tetánica que se haya congelado no debe utilizarse.

Información básica para el paciente

Inmunoglobulina antitetánica es una globulina inmune específica (globulina hiperinmune) que contiene antitoxina tetánica y se utiliza para proporcionar inmunidad pasiva temporal para el tétanos.

Advertencia complementaria

La administración en el embarazo debe realizarse solo cuando sea necesario y claramente indicado.

**ANTITOXINA
DIFTÉRICA****R: C****Inyectable****Indicaciones**

(1) Difteria (profilaxis). (2) Difteria (tratamiento).

Dosis

Adultos: Adultos y adolescentes, difteria (profilaxis), IM, 1 000 UI. (Una inyección IM de 1 000 UI de antitoxina diftérica protegerá a cualquier persona, independientemente de su edad, que ha estado expuesto a la difteria) La protección concedida de este modo es, sin embargo, de carácter temporal, si existe riesgo de infección después de 2 sem, se debe administrar un adicional de 1 000 UI de antitoxina diftérica.

Difteria (tratamiento), faríngea o laríngea, con duración 48 h: IM, 20 000 - 40 000 UI, difteria nasofaríngea: IM, 40 000 y 60 000 UI, difteria amplia de 3 o más d con inflamación difusa del cuello: IM, 80 000 - 120 000, UI.

Niños: Niños difteria (profilaxis) y en difteria (tratamiento), ver dosis usual de adultos y adolescentes.

Precauciones

(1) **Embarazo:** administrar la combinación de toxoides antitetánico y antidiftérico preferentemente a partir del segundo trimestre. No se han realizado estudios en humanos. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna. Sin embargo, los problemas en los seres humanos no han sido documentados. (3) **Pediatría:** no usar en menores de 6 meses, debido al alto riesgo de reacciones adversas. Estudios adecuados sobre la relación de la edad y los efectos de la antitoxina diftérica no se han realizado en la población pediátrica.

No obstante, no se espera problemas específicos que limiten la utilidad de este medicamento en niños. (4) **Geriatría:** no hay información disponible sobre la relación de edad a los efectos de la antitoxina diftérica en pacientes geriátricos. (5) **Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (7) **Terapia Inmunesupresora:** vacunar después de 3 meses a 1 año, después del retiro de medicación. (8) **Infecciones agudas.** (9) **Prueba de hipersensibilidad previa:** para la antitoxina de producción equina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al suero antitoxina diftérica. Profilaxis de difteria (contactos no inmunes deben recibir profilaxis con eritromicina y vacuna).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos

Para la reacción de hipersensibilidad leve, administrar antihistamínicos y corticoides si es necesario, en anafilaxia leve administrar antihistamínicos o adrenalina SC puede ser necesario si la condición progresa lentamente y no está en peligro la vida.

En caso de hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica administrar adrenalina, antihistamínicos o corticosteroides también pueden ser administrados según sea necesario, si la condición del paciente no es estable, la epinefrina debe ser infundida, la norepinefrina de preferencia si no hay broncoespasmo, si lo hubiera, la epinefrina debe administrarse con un corticosteroide, asimismo otros broncodilatadores como albuterol aminofilina IV o por nebulización deben ser considerados.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacción anafiláctica (dificultad para respirar y para tragar, urticaria, picazón, especialmente de las manos o los pies, enrojecimiento de la piel, especialmente alrededor de los oídos, inflamación de los ojos, cara o en el interior de la nariz, cansancio o debilidad inusual, súbita y severa), enfermedad del

suelo (sensación de malestar, fiebre, inflamación de las articulaciones, picazón, dolores musculares, erupción cutánea, hinchazón de glándulas linfáticas); reacción térmica (sensación de frío, ligera dificultad para respirar, aumento rápido de la T° corporal) usualmente se desarrolla 20 min o hasta 1 h después de la inyección.

Interacciones

Medicamentos

Corticosteroides, ciclosporina, inmunoglobulinas: alteran respuesta inmune.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C. Proteger de la luz. Evitar la congelación, no debe utilizarse si ha estado expuesto a T° de congelación.

Información básica para el paciente

Condiciones que afectan el uso: hipersensibilidad a antitoxina diftérica, efectos adversos: reacción anafiláctica, enfermedad del suero y reacción térmica.

Advertencia complementaria

Los riesgos asociados con la administración de adrenalina IV son superiores a los beneficios. La condición de los pacientes con difteria puede deteriorarse rápidamente. Por lo tanto, una sola dosis de la antitoxina diftérica se debe administrar sobre la base del diagnóstico clínico, incluso antes de que los resultados del cultivo estén disponibles. En difteria laríngea grave una combinación de inyecciones IM e IV debe utilizarse en adultos y niños.

INMUNOGLOBULINA R: C
(ANTI - D/RHO)

Inyectable

Indicaciones

(1) Prevención pre y postnatal de enfermedad hemolítica en el RN por incompatibilidad Rh (D). (2) Transfusión inadvertida, administración de componentes sanguíneos o donación de órganos Rh-positivos a mujeres Rh-nega-

tivas en edad fértil. (3) Aborto u otras condiciones obstétricas, isoimmunización Rh que afecta el embarazo, sensibilización de mujeres Rho (D) negativas a sangre Rho (D) positivo. (4) Infección por VIH púrpura trombocitopénica inmune, secundaria a infección por VIH en pacientes Rho (D) positivos no esplenectomizados. (5) Reacción de incompatibilidad Rh, isoimmunización Rh en Rho (D) negativo, niñas y mujeres adultas en edad de procrear transfusión de hematíes Rho (D) positivos; Profilaxis - Transfusión.

Dosis

Aborto, isoimmunización que afecta el embarazo, aborto u otras condiciones obstétricas, isoimmunización Rh que afecta el embarazo, sensibilización de mujeres Rho (D) negativas a sangre Rho (D) positivo; Profilaxis: MicRho-GAM (R): hasta el aborto incluyendo 12 sem de gestación, 250 UI (50 µg) IM.

Infección por VIH, púrpura trombocitopénica inmune, secundaria a infección por VIH en pacientes Rho (D) positivos no esplenectomizados: IV WinRho (R): dosis inicial, 250 UI/kg, terapia de mantenimiento: 125 - 300 UI/kg, según sea necesario; si el paciente no respondió a dosis inicial y hemoglobina sea de 8 - 10 g/dL adicionar 125 - 200 UI/kg, si hemoglobina es mayor de 10 g/dL adicionar 250 - 300 UI/kg, si hemoglobina es menor de 8 g/ usar con precaución.

Isoimmunización Rh que afectan el embarazo, sensibilización mujeres de Rho (D) negativa a sangre Rho (D) positivo; Profilaxis: IV o IM WinRho (R): 1 500 UI (300 µg) a las 28 sem de gestación.

Reacción de incompatibilidad Rh, isoimmunización Rh en Rho (D) negativo, niñas y mujeres adultas en edad de procrear transfusión de hematíes Rho (D) positivos; Profilaxis - Transfusión IM RhoGAM (R) dentro de 72h de exposición de glóbulos rojos a Rho (D) positivo, 300 µg.

Farmacocinética

No existe diferencia con la Ig normal del individuo en cuanto a farmacocinética. Cuando

se administra por IV se distribuye rápidamente alcanzando niveles pico en minutos. Cuando la administración es por vía IM la absorción es más lenta y pierde algo de actividad por la acción proteolítica en el sitio de inyección. Los niveles pico se alcanzan a las 48 h. Los niveles pico son 2,5 veces mayores con la IV, pero a los 3 d estos niveles se equilibran. La concentración plasmática promedio luego de 100 ug es de 15 ug/L a las 72 h. El $t_{1/2}$ es de 21 días. Niveles detectables de Ig anti D son encontrados hasta 6 meses de la administración. No cruza la barrera placentaria.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no administrar durante el primer trimestre. (2) **Lactancia:** anticuerpos anti-Rho están presentes en el calostro y leche humana; ninguno es absorbido desde el intestino del neonato; no se han detectado anticuerpos en el suero de niños alimentados con leche que contuviera altas concentraciones de anti-Rho, riesgo es mínimo. (3) **Pediatría:** nunca administrar al neonato. (4) **Geriatría:** no está indicado su uso. (5) **Insuficiencia renal:** sin indicación de ajuste de dosis, o predisposición a la insuficiencia renal aguda. (6) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de ajuste de dosis. (7) **Para uso exclusivo en gestantes Rh negativas:** impide formación activa de anticuerpos contra eritrocitos fetales Rh-positivos que puedan ingresar en circulación materna durante parto o aborto; administrar preferentemente dentro de las siguientes 72 h post-parto; no es efectiva en mujeres con anticuerpos anti-D. (8) **Anemia pre-existente.** (9) **Medición de glucosa en sangre** en pacientes que reciben inmunoglobulina Rho (D) IV. (10) **Deficiencia de IgA,** aumenta el riesgo de hipersensibilidad en pacientes con anticuerpos IgA porque la vacuna puede contener trazas de IgA. (11) **Deficiencia de la inmunoglobulina,** posible interferencia con vacunas de virus vivos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a inmunoglobulina anti-D o inmunoglobulina humana. Pacientes Rh-

positivos. Deficiencia de IgA asociada a anticuerpos anti-IgA circulantes. No administrar al neonato. Hipersensibilidad a timerosal. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática en pacientes Rh negativo o esplenectomizados, anafilaxia o reacción sistémica grave a la globulina humana, deficiencia de IgA, potencial para el desarrollo de anticuerpos IgA y reacciones anafilácticas, no administrar a los niños cuando se utilizan para la represión de la isoimmunización Rh.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hipotensión, hipertensión, dolor de cabeza, fiebre, malestar general, astenia, somnolencia, mareos, dolor de espalda, artralgia, mialgia, prurito, erupción cutánea, sudoración, dolor en el sitio de la inyección, raramente taquicardia, anafilaxia, disnea, hipotensión, urticaria (por los efectos secundarios asociados con inmunoglobulinas IV, disminución de la hemoglobina, hemólisis, dolor de espalda, mareos, hemólisis intravascular, anafilaxia, insuficiencia renal aguda.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La incidencia de efectos adversos no está relacionada a la dosis sino a la respuesta idiosincrática del paciente. La dosis límite es 10 000 UI/24h.

Interacciones

Medicamentos

Vacunas vivas: las vacunas vivas se puede administrar simultáneamente con o en cualquier momento antes o después de la administración de inmunoglobulina Rho (D).

Vacuna antirrubéola: pueden administrarse conjuntamente, una en c/nalga.

Vacuna contra sarampión, paperas y rubéola, no administrarla juntas sino hasta 3 meses después.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Interferencia con test de Coombs.

Almacenamiento y estabilidad

Soluciones Rho (D) deben ser refrigerados entre 2 a 8°C y no congelados, las soluciones de Rho (D) que han sido congelados no se debe utilizar.

Información básica para el paciente

Aconseje al paciente evitar las vacunas durante el tratamiento, puede causar dolor de cabeza, los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune deben informar inmediatamente los signos y síntomas de insuficiencia renal aguda o hemólisis intravascular (fiebre, escalofríos, dolor de espalda, orina oscura o decolorada, hinchazón, dificultad para respirar), hemólisis intravascular es más probable que ocurra en las 4 h de la administración de la droga.

Advertencia complementaria

Utilizar la SC para pacientes con trastornos de la coagulación. Puede ser administrada IV o IM, administrar IV sólo en púrpura trombocitopénica inmune, monitorear: PTI: CBC, supresión de la isoimmunización Rh: prueba antiglobulina indirecta (Coombs) para anticuerpos anti RhO (D), la función renal basal y periódicamente después de la administración, signos y síntomas de hemólisis intravascular: considerar hemólisis, tira reactiva de orina, función hepática, coagulación intravascular diseminada (CID).

INMUNOGLOBULINA R: C CONTRA EL TÉTANOS

Inyectable

Indicaciones

La inmunoglobulina antitetánica está indicado para profilaxis contra la infección por *Clostridium tetani* y las complicaciones graves que se derivan de toxinas producidas por *Clostridium tetani*, después de una lesión en pacientes cuyo estado de inmunidad contra el tétanos es incierta o incompleta.

Dosis

Adultos y adolescentes: Agente inmunizante (pasivo), inyección IM profunda, 250 U.

Nota: En caso de heridas graves o muy contaminadas o cuando el tratamiento se retrasa más de 24 h, será necesarias una dosis de 500 U. Si la amenaza de la infección por tétanos persiste, repetir dosis de inmunoglobulina antitetánica a intervalos de 4 sem.

Niños: Ver dosis usual en adultos y adolescentes. Nota: La dosis pediátrica es la misma que para los adultos. Alternativamente, en los niños menores de 7 años de edad, puede administrarse inmunoglobulina tetánica en dosis de 4 U/kg de peso corporal.

Farmacocinética

Efecto protector: La inmunización pasiva terapéutica con inmunoglobulina antitetánica disminuye las muertes en seres humanos. Mientras que la dosis terapéutica de inmunoglobulina antitetánica no impide los efectos de la toxina ya vinculada al tejido nervioso, se debe dar sin demora, ya que puede modificar el curso de la toxina que aún no ha sido consolidada y luego pueden causar síntomas. Las concentraciones máximas en sangre de inmunoglobulina G (IgG) se obtienen aproximadamente 2 d después de la inyección IM. Duración del efecto de protección: corto, 1/2 de IgG en la circulación de las personas con concentraciones normales de IgG aproximadamente 23 d.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados, ni se han presentado reportes que demuestren problemas. (2) **Lactancia:** no se sabe si la inmunoglobulina tetánica se distribuye en la leche materna. Sin embargo, no han sido documentadas problemas en seres humanos. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados en la población pediátrica a los efectos de inmunoglobulina antitetánica. No obstante, no se espera problemas específicos que limiten la utilidad de la inmunoglobulina antitetánica en niños. (4) **Geriatría:** no hay información disponible de la relación entre la edad y los efectos de la inmunoglobulina antitetánica en pacientes geriátricos. Sin embargo, no hay pruebas que aumente el riesgo

o disminuya la eficacia de la inmunoglobulina antitetánica, o que sus efectos difieren de las personas más jóvenes. **(5) Insuficiencia renal o hepática:** los estudios realizados no han documentado problemas. **(6) Trombocitopenia severa** o cualquier otro desorden en el que se contraindique la administración de inyecciones IM.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la inmunoglobulina tetánica o alguno de sus componentes (Tiomersal). Trombocitopenia, desórdenes de la coagulación.

Reacciones adversas

Raras: reacción anafiláctica (dificultad para respirar o tragar, urticaria, picazón, especialmente de las plantas de los pies o palmas de las manos, enrojecimiento de la piel, especialmente alrededor de los oídos, inflamación de los ojos, cara o en el interior de la nariz, cansancio o debilidad inusual, súbita y severa).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos

Para reacción de hipersensibilidad leve, administrar antihistamínicos y corticoides si es necesario, en caso de hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica administrar adrenalina, antihistamínicos o corticosteroides.

Interacciones

Medicamentos

Vacunas con virus vivos: anticuerpos en preparados de inmunoglobulina pueden interferir con la respuesta a las vacunas de virus vivos, el uso de vacunas de virus vivos debe postergarse hasta aproximadamente 3 meses después de la administración de inmunoglobulina antitetánica.

Toxoide antitetánico: no aplicar en el mismo sitio de inyección.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Test de Coombs: falso positivo.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C. No congelar. No utilizar si se expone a T° de congelación.

Información básica para el paciente

Condiciones que afectan el uso: sensibilidad a la inmunoglobulina antitetánica, efectos adversos: signos de posibles efectos secundarios, especialmente reacción anafiláctica.

Advertencia complementaria

No administrar en la misma jeringa o en el mismo sitio del cuerpo que el toxoide tetánico.

INMUNOGLOBULINA CONTRA LA HEPATITIS B

Inyectable

Indicaciones

(1) Profilaxis después de la exposición al virus de la hepatitis B. **(2)** Profilaxis al virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado.

Dosis

Adultos: Profilaxis después de la exposición al virus de la hepatitis B: La exposición en el hogar (compartir cepillos de dientes, maquinillas, geles de afeitar), 0,06 mL/kg IM en una sola dosis dentro de los 14 d de exposición. Exposición percutánea o transmucosa, fuente HBsAg positivo en no vacunados individuales; 0,06 mL/kg IM una vez inmediatamente después de la exposición. Exposición percutánea o transmucosa, fuente HBsAg positivo en el individuo vacunado, si los anticuerpos son inadecuados en el paciente expuesta para anti-HBs, 0,06 mL/kg IM una vez inmediatamente después de la exposición, y un refuerzo o una segunda dosis de inmunoglobulina de hepatitis B un mes después. Exposición sexual, fuente HBsAg positivo, 0,06 mL /kg IM en una sola dosis dentro de 14 días del contacto sexual. Profilaxis al virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado: dosis inicial, 20 000 UI concurrentes con el injerto del hígado trasplantado IV 1 semana después de la operación, 20 000 UI IV 1 v/d los días 1 a 7 post-operatorio las semanas 2 al 12, después de la dosis de la operación: 20 000 UI IV c/2

semanas a partir del día 14. De 4 meses en adelante: 20 000 UI IV 1v/mes, la administración tiene la intención de alcanzar los niveles séricos de anticuerpos contra el antígeno de superficie de hepatitis B (anti-HBs) superior a 500 UI por litro.

Niños: Profilaxis después de la exposición al virus de la hepatitis B: La exposición en el hogar en niños menores de 12 meses de edad, infección aguda de hepatitis B por la madre o el cuidador: 0,5 mL IM en una sola dosis más de vacunas contra la hepatitis B. Profilaxis de transmisión perinatal en niños nacidos de madres HBsAg-positivas; 0,5 mL IM dentro de las 12 h de nacimiento, más adecuada la serie de vacunas de hepatitis B. La profilaxis de transmisión perinatal en niños nacidos de madres no seleccionados para el HBsAg, si la madre es HBsAg positivo, 0,5 mL IM tan pronto como sea posible y dentro de 1 sem de nacimiento es más apropiada la serie de vacunas de hepatitis B; la eficacia de la inmunoglobulina de hepatitis B administrada después de 48 horas de edad no se conoce.

Farmacocinética

Tras la administración IM de un título de (1/10 000), se detecta una biodisponibilidad completa e inmediata del producto en el torrente sanguíneo. Su distribución en el plasma y en los fluidos o líquidos extravasculares es relativamente rápida, y al cabo de 3-5 d, d, aproximadamente, se alcanza un equilibrio entre los compartimentos intra y extravasculares. Vd: $15,3 \pm 6,2$ L. Semivida de eliminación sistémico: $24,8 \pm 5,6$ d.

Precauciones

(1) Embarazo y lactancia: aún no se ha establecido en ensayos clínicos controlados, la seguridad de este producto medicinal para su uso durante el embarazo en seres humanos. Por consiguiente, este producto deberá ser administrado con suma precaución en mujeres embarazadas o en período de lactancia o amamantamiento. Sin embargo, la larga experiencia en inmunoglobulinas, ha permitido demostrar que no es de esperarse que se produzcan efectos perjudiciales durante el

embarazo, ni tampoco en el feto o en el RN. Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al RN. **(2) Control de la glucemia:** falso positivo en los niveles de glucosa en sangre basado en pirroloquinequinona glucosa deshidrogenasa (GDH-PQQ) método puede ocurrir con el uso de HepaGam B (TM). **(3) Trastorno de la coagulación:** riesgo de hemorragia debido a la inyección, agente infeccioso de riesgo incluido los virus y el riesgo teórico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Trombocitopenia severa, el riesgo de hemorragia debido a la inyección IM.

Contraindicaciones

Enfermedad febril aguda grave. Reacciones anafilácticas sistemáticas o graves a la globulina humana parenteral. Deficiencia de IgA, aumenta el riesgo de reacción anafiláctica. Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Puede administrarse en embarazadas.

Reacciones adversas

Frecuentes: eritema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección; náuseas, vómitos; equimosis, leucopenia (leve); AST / SGOT, fosfatasa alcalina nivel elevado (leve); rigidez articular, mialgia; cefalea; creatinina sérica elevada (leve); malestar.

Poco frecuentes: vértigo, cefaleas, parestesias, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alteración de pruebas de función hepática, artralgias, prurito y urticaria.

Raras: fiebre, cansancio, malestar y síntomas de tipo gripal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. De ser necesario pueden administrarse antihistamínicos, epinefrina o glucocorticoides.

Interacciones

Medicamentos

Vacunas de virus vivos atenuados: la administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados.

nados, como por ejemplo: las vacunas contra el sarampión, la rubeola, paperas y varicela, durante un período que puede oscilar de 6 semanas como mínimo hasta 3 meses.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Interferencia con análisis serológicos: tras la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio en la cantidad de anticuerpos transferidos pasivamente al torrente sanguíneo del paciente, puede ser motivo para que se obtengan resultados positivos confusos en los análisis serológicos.

Pruebas de funcionamiento hepático: anormales.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura no mayor de 25°C. No congelar. Mantener al abrigo de la luz. Conservar en su envase original.

Información básica para el paciente

Mantener alejado del alcance de los niños.

19.3 Vacunas

Las vacunas pueden contener formas vivas atenuadas de un virus (por ejemplo, rubéola o sarampión) o una bacteria (por ejemplo, vacuna BCG); un preparado inactivado de un virus (por ejemplo, vacuna antigripal) o una bacteria; un extracto de exotoxina o una exotoxina detoxificada producida por un microorganismo (por ejemplo, vacuna antitetánica).

La anafilaxia, aunque rara, puede ocurrir y la epinefrina (adrenalina) debe estar siempre inmediatamente disponible cuando se administra la inmunización. Si se produce un acontecimiento adverso grave (como anafilaxia, colapso, shock, encefalitis, encefalopatía, o convulsión no febril) tras una dosis de cualquier vacuna, no se debe administrar una dosis posterior. En caso de reacción grave a la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina, debe suprimirse el componente de la tosferina y completar la vacunación con vacuna contra la difteria y el tétanos.

Hay que retrasar la inmunización en caso de enfermedad aguda que puede limitar la respuesta a la inmunización, pero las infecciones menores sin fiebre ni afectación sistémica no son contraindicaciones. Una reacción clara a una dosis precedente es una contraindicación clara. Si el alcohol u otro agente desinfectante se utiliza para limpiar la zona de inyección, hay que dejar que se evapore, porque podría inactivar la vacuna viva.

La vía IM no se debe utilizar en pacientes con alteraciones hematológicas, como la hemofilia o la trombocitopenia. Algunas vacunas con virus contienen pequeñas cantidades de antibacterianos como la polimixina B o la neomicina; estas vacunas pueden estar contraindicadas en personas muy sensibles a estos antibacterianos. Algunas vacunas se preparan con la adición de huevos de gallina y un antecedente de anafilaxia a la ingesta de huevos es una contraindicación al uso de estas vacunas; se requiere precaución si estas vacunas se administran en personas con hipersensibilidad menos grave al huevo. Cuando se requieren dos vacunas con virus vivos (y no están disponibles en un preparado combinado) deben ser administradas o bien de manera simultánea en diferentes puntos mediante jeringas distintas o bien con un intervalo de 3 sem como mínimo. Las vacunas con virus vivos habitualmente se deben administrar o bien por lo menos 2 - 3 sem antes o 3 meses después como mínimo de la administración de inmunoglobulina. Las vacunas vivas habitualmente no se deben administrar en mujeres gestantes debido al posible riesgo para el feto, pero donde hay un riesgo importante de exposición, la necesidad de inmunización puede superar cualquier posible riesgo para el feto. Las vacunas vivas no se deben administrar en pacientes con enfermedad maligna, como leucemias o linfomas u otros tumores del sistema reticuloendotelial. Las vacunas vivas no se deben administrar a personas con respuesta inmunológica alterada causada por enfermedad, radioterapia o tratamiento farmacológico (por ejemplo, dosis altas de corticoides).

Actividad complementaria de inmunizaciones

Son todas aquellas actividades que se realizan con un objetivo específico de vacunación, para fortalecer y complementar la vacunación regular, sea para mejorar las coberturas o implementar una vacunación específica. Se establecen en razón a prioridades de vacunación las cuales pueden ser 1 o más veces al año de acuerdo a la programación establecida el año anterior.

Están orientadas a una población objetivo, se desarrollan en un tiempo definido, y se programan dependiendo del impacto que se quiere lograr en el control de una determinada enfermedad.

Son acciones que generalmente se han adoptado en base a un consenso nacional, regional o mundial, con la intervención y recomendaciones dadas por entidades internacionales como; la Organización Mundial de la Salud

(OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Programa para una Tecnología Apropriadada en Salud (PATH).

El Esquema Nacional de Vacunación se establece como único para todo el país y debe ser implementado tanto por el sector público y privado para garantizar la protección efectiva de toda la población a través de todas las etapas de vida consideradas en la Norma Técnica de Salud, NTS N° 080 - MINSALDGSP V.02, sea a través de las actividades regulares o complementarias de vacunación.

El Estado Peruano en el Esquema Nacional de Vacunación incluye 15 tipos de antígenos en la presentación de diversas vacunas, las mismas que se detallan a continuación con las indicaciones de aplicación, uso y manejo del tiempo de conservación de los frascos abiertos:

NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE ESTABLECE EL ESQUEMA NACIONAL DE VACUNACIÓN

Vacuna abreviatura/presentación	Enfermedad que previene	Tº de conservación	Dosis y vía de administración	Tiempo de conservación del frasco abierto de la vacuna
VÍA ORAL				
APO oral (líquida)	Poliomielitis	+ 2°C a + 8°C	2 gotas vía oral	4 sem frasco multidosis
VACUNA CONTRA ROTAVIRUS oral (liofilizada)	Serotipos predominantes de gastroenteritis por rotavirus en el menor de 1 año		1,5 cc vía oral	Uso inmediato monodosis
VÍA PARENTERAL				
VÍA INTRADÉRMICA (VID)				
BCG inyectable (liofilizada)	Tuberculosis en sus formas más graves (Meningocefalitis tuberculosa, mal de Pott, y otros)	+ 2°C a + 8°C	- 0,1 cc. VID en el hombro derecho	6 horas frasco multidosis

VÍA SUBCUTÁNEA (VSC)				
ANTIAMARILICA (AMA) inyectable	Fiebre amarilla		- 0,5 cc. VSC en el músculo deltoides (brazo).	6 horas frasco multidosis
SPR (TRIPLE VIRAL) inyectable (liofilizada)	Sarampión, Parotiditis y Rubéola	+ 2°C a + 8°C	- 0,5 cc. VSC en el músculo deltoides (brazo).	
SR (DOBLE VIRAL) inyectable (liofilizada)	Sarampión y Rubéola		- 0,5 cc. VSC en el músculo deltoides (brazo).	
VÍA INTRAMUSCULAR (VIM)				
HVB inyectable (líquida)	Hepatitis B		- Recién nacido y menor de 1 año; se administra 0,5 cc VIM en el tercio medio del músculo vasto externo del muslo (pierna)	Uso inmediato frasco monodosis
HVB inyectable (líquida)	Hepatitis B		- De 5 a 15 años se administra 0,5 cc y mayores de 15 años 1 cc por VIM en el tercio medio del músculo deltoides (brazo).	4 semanas frasco multidosis
IPV inyectable (líquida)	Poliomielitis	+ 2°C a + 8°C		Uso inmediato frasco monodosis
DPT inyectable (líquida)	Difteria, Tos Convulsiva y Tétanos			4 semanas frasco multidosis
PENTAVALENTE inyectable (líquida)	Difteria, Tos Convulsiva, Tétanos, Hepatitis B e infecciones producidas por Haemophilus influenzae tipo B		- Menor de 1 año 0,5 cc VIM en el tercio medio del músculo vasto externo del muslo (pierna). - De 2 a 4 años, 11 meses y 29 días se administra 0,5 cc VIM en el tercio medio del músculo deltoides (brazo).	Uso inmediato frasco monodosis
Hib inyectable (líquido)	Haemophilus			Uso inmediato frasco monodosis
Hib inyectable (liofilizada)	Influenzae tipo B			

VÍA INTRAMUSCULAR (VIM)				
DT pediátrica inyectable (líquida)	Difteria y Tétanos		- En el menor de 1 año 0,5 cc VIM en el tercio medio del músculo vasto externo del muslo (pierna). - En el niño de 2 a 4 años, 11 meses y 29 días se administra 0,5 cc VIM en el tercio medio del músculo deltoides (brazo).	4 semanas frasco multidosis
VACUNA ANTINEUMOCÓCICA inyectable (líquida)	Serotipos causantes de las neumonías en el menor de 1 año			
VACUNA CONTRA INFLUENZA pediátrica inyectable (líquida)	Virus de la Influenza (Gripe)	+ 2°C a + 8°C	- Desde los 7 a los 11 meses y 29 días se administra 0,25 cc VIM en el tercio medio del músculo vasto externo de la pierna. - Desde 1 hasta los 2 años, 11 meses y 29 días, se administra 0,25 cc VIM en el tercio medio del músculo deltoides del brazo). - En niños mayores de 3 años se administra 0,5 cc VIM en el tercio medio del músculo deltoides (brazo).	Uso inmediato Monodosis
VACUNA CONTRA INFLUENZA ADULTO inyectable (líquida)	Virus de la Influenza (Gripe)			
VACUNA CONTRA VIRUS DE PAPILOMA HUMANO inyectable (líquida)	Virus Papiloma Humano (VPH) (Cáncer de Cuello Uterino)		- 0,5 cc VIM en el tercio medio del músculo deltoides	
dt ADULTO inyectable (líquida)	Difteria y Tétanos			4 semanas frasco multidosis

Fuente: NTS N° 080 - MINSAIDGSP V.02

**ESQUEMA NACIONAL DE VACUNACIÓN:
ACTIVIDAD REGULAR: (Vacunación del Niño menor de 5 años)**

Niños menores de un año	Recién nacido	BCG (*) HVB monodosis (*)
	2 meses	1ra dosis Pentavalente + 1ra dosis APO(**) + 1ra dosis Vac. contra rotavirus + 1ra dosis Antineumocóccica
	4 meses	2da dosis Pentavalente + 2da dosis APO(**) + 2da dosis Vac. contra rotavirus + 2da dosis Antineumocóccica
	6 meses	3ra dosis Pentavalente + 3ra dosis APO(**)
Niños desde 7 meses a 23 meses, 29 días	A partir de los 7 meses	1 ra dosis Influenza
	Al mes de la primera dosis de Influenza	2 da dosis Influenza
Niños de un año	12 meses	1ra dosis SPR + 3ra dosis Antineumocóccica
Niños de 15 meses	15 meses de edad	Una dosis de Vac. Antiamarílica
Niños de 18 meses	18 meses de edad (***)	Primer refuerzo de vacuna DPT
Niños de 2 años	24 meses hasta 35 meses y 29 días	Una dosis Influenza + Una dosis de Antineumococcica (****)
Niños de 3 años	36 meses hasta 47 meses y 29 días	Una dosis Influenza (****) + Una dosis de Antineumocóccica (****)
Niños de 4 años	4 años	Segundo refuerzo DPT + Primer Refuerzo SPR + Una dosis Influenza (****) + Una dosis de Antineumocóccica (****)

Fuente: NTS N° 080 - MINSIDGSP V.02

- (*) La vacuna contra la Tuberculosis (BCG) y la Hepatitis B en el recién nacido debe darse dentro de las 24 horas de haber nacido.
- (**) APO: Vacuna Antipolio oral.
- (***) En aquellos que no hayan completado oportunamente la vacuna Pentavalente, se administrará el primer refuerzo de la vacuna DPT a los 6 meses de haber recibido la tercera dosis de Pentavalente.
- (****) Solo para el 5% de niños de esta edad que tienen factores de co-morbilidad.

VACUNA CONTRA EL TÉTANOS R: C

Inyectable

Indicaciones

Profilaxis antitetánica, el toxoide tetánico está indicado para la inmunización contra el tétanos, prevenir la infección por tétanos y las complicaciones graves, incluso la muerte, que se derivan de las toxinas producidas por *Clostridium tetani*.

Dosis

La cantidad de la dosis administrada del toxoide tetánico es la misma en todas las edades y en la gestante.

La administración del toxoide adsorbido es únicamente por vía IM (región medio lateral del muslo o deltoides). Una dosis es de 0,5 mL.

Inmunización primaria y refuerzos: 1era y 2da dosis en intervalos de 4 a 8 sem. La 3era dosis es recomendada luego de 6 a 12 meses de la 2da. Refuerzos posteriores pasados no menos de 10 años. No se recomienda más de 5 dosis en total (excepto adicionales en caso de herida).

Si se ha recibido esquema primario durante la niñez (con o sin un refuerzo con DT entre los 4 a 5 años de edad o en la escuela), se recomienda un refuerzo entre los 15 a 19 años de edad.

Gestantes, sin inmunización o con inadecuada inmunización: se recomienda iniciar o completar el esquema durante los 2 últimos trimestres.

En caso de herida: historia de inmunización no conocida o menos de 3 dosis y herida limpia o sucia, proceder como lo indicado en inmunización primaria; historia de 3 o más dosis de inmunización, última dosis hace más de 10 años, herida limpia. Vacunación; historia de 3 o más dosis de inmunización, última dosis hace menos de 5 años, herida sucia de alto riesgo para tétanos. Vacunación (no se considera necesario inmunoglobulina antitetá-

nica); herida contaminada con suciedad, por punción, desgarró, proyectil de arma de fuego, aplastamiento, quemadura o congelamiento: Adultos, adolescentes y niños, (profilaxis), dosis inicial. IM o SC, 0,5 mL, 2 da dosis 4 a 8 sem después de la 1 era dosis, 3 era dosis 4 a 8 sem después de la 2 da dosis, 4 ta dosis 6 a 12 meses después de la 3 era dosis. Dosis de refuerzo cada 10 años. Para los bebés, la 1 era dosis se administra a las 6 a 8 sem de edad.

Farmacocinética

Toxoide tetánico adsorbido, la mayoría de las personas poseen niveles de protección de la antitoxina para el tétanos después de 2 dosis. El resto de personas lo general obtienen niveles de protección después de la 3 era dosis de la serie primaria, que se da aproximadamente 1 año después. La duración de la inmunidad se desconoce, pero se cree que persisten durante 10 o más años después de una serie primaria o una dosis de refuerzo de toxoide tetánico.

Precauciones

(1) **Embarazo:** mujeres embarazadas inmunes confieren protección a sus hijos a través de los anticuerpos maternos transplacentarios. Las mujeres embarazadas que no están adecuadamente inmunizadas o no inmunizadas que pueden alumbrar a sus hijos bajo condiciones antihigiénicas los exponen para el tétano neonatal; se recomienda que la vacunación con toxoide tetánico sea iniciada o continuada durante los 2 últimos trimestres. Las mujeres no vacunadas deben recibir las 2 primeras dosis de la serie primaria antes del parto. (2) **Lactancia:** no se han reportado problemas. (3) **Pediatría:** no se recomienda su uso en menores de 6 sem de edad; no se han documentado problemas. (4) **Geriatría:** no hay estudios apropiados; sin embargo, no se han documentado problemas, la respuesta inmune puede estar disminuida. (5) **Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (7) **Coagulopatías:** cautela en su administración 1

mes. **(8) Infección por VIH:** asintomáticos o sintomáticos, pueden recibir el toxoide; la respuesta inmune puede estar disminuida. **(9) Excepto bajo circunstancias especiales:** la administración del esquema primario o de refuerzo (no se difiere en caso de profilaxis por heridas), deberá diferirse en el caso de procesos febriles severos, o enfermedad respiratoria aguda severa (no en las formas leves). **(10) Uso indebido de drogas parenterales** se asocia también con el tétano, aquellos que consumen drogas por inyección. **(11) Todo el personal de laboratorio.** **(12) Cirugía abdominal.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la vacuna (tipo Arthus, fiebre mayor de 39,4°C, reacción sistémica o neurológica). Hipersensibilidad al tiomersal (preservante). Menores de 6 sem de edad. Enfermedad febril aguda, enfermedad respiratoria aguda, infección tetánica.

Reacciones adversas

La incidencia y severidad de las reacciones se incrementan con el número de dosis administradas y con los refuerzos administrados en períodos menores a 10 años.

Frecuentes: eritema o induración en el sitio de administración.

Poco frecuentes: reacción alérgica de tipo retardado (dolor, sensibilidad, comezón o hinchazón en el lugar de inyección), escalofríos, fiebre, irritabilidad o cansancio inusual, nódulos o abscesos en lugar de la inyección, erupción cutánea.

Raras: fiebre mayor de 39,4°C, linfadenopatía (tumefacción de las glándulas en las axilas), hinchazón, ampollas en el sitio de la inyección, que puede ser grave y extensa, reacción anafiláctica (dificultad para respirar o tragar, urticaria, picazón, especialmente de las plantas de los pies o palmas de las manos, enrojecimiento de la piel, especialmente alrededor de los oídos, inflamación de los ojos, cara, o en el interior de la nariz, cansancio inusual repentino y severo o debilidad); reacción neurológica (dolor de cabeza severo o continuo, convul-

siones, somnolencia excesiva, irritabilidad inusual, vómito severo o continuo).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para la reacción de hipersensibilidad leve administrar antihistamínicos y corticoides si es necesario, en el caso de hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica administrar adrenalina, antihistamínicos o corticosteroides.

Interacciones

Inmunosupresores o radioterapia: formación de anticuerpos puede estar disminuido, el tratamiento inmunosupresor debe ser interrumpido cuando la vacunación es necesaria a causa de una herida de tétanos.

Vacunas: no se recomiendan con vacunas para cólera, tifoidea o peste. Puede ser administrada concurrentemente, pero en jeringas separadas y en lugares diferentes del cuerpo (parenterales) con: inmuno globulina humana, vacunas contra *Haemophilus influenza* y tipo b, meningococo, neumococo, influenza, pertúsica, sarampión, parotiditis, rubéola, poliovirus, hepatitis B, globulina inmune y las específicas.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 2 a 8°C. No congelar. Agitar bien antes de administrar. Es estable por 10 días a temperatura ambiente.

Información básica para el paciente

No recomendado en niños menores de 6 semanas de edad, no usar en enfermedad febril, especialmente grave, enfermedad respiratoria aguda, o infección por tétano, los efectos adversos que puede observar son: reacción anafiláctica, reacción neurológica, fiebre superior a 39,4°C, linfadenopatía, hinchazón, ampollas o dolor en el sitio de la inyección. El calendario recomendado de vacunación contra el tétanos no solo brinda protección contra el tétanos en la infancia, también da la inmunidad de base para la dosis de refuerzo posterior. En la mayoría de los casos, un total de 5 dosis de va-

cuna antitetánica se considera suficiente para la protección a largo plazo.

**VACUNA CONTRA
EL NEUMOCOCO
(PEDIATRICO/
ADULTO)** R: C

Inyectable

Indicaciones

Vacuna Antineumocócica conformada por los serotipos más comunes causantes de enfermedades graves por neumococo en los niños menores de 2 años. Se recomienda dos dosis en el menor de 1 año al 2do y 4to mes, y una dosis en el niño de 1 año de edad a los 12 meses de vida.

Enfermedad neumocócica (profilaxis).

Dosis

Se administra en dosis única, un vial de 0,5 mL, por IM en el deltoides o subcutánea. La revacunación está indicada en pacientes con riesgo muy elevado de padecer enfermedad neumocócica grave: a los 3 años de la vacunación en menores de 10 años y a los 5 años en mayores de 5 años.

Niños: Agente inmunizante (activo): IM, 0,5 mL, preferentemente en la cara anterolateral del muslo en lactantes o el músculo deltoides del brazo en lactantes y niños pequeños, de acuerdo con los siguientes esquemas de dosificación: **Bebés:** primera dosis a los 2 meses de edad, la serie de vacunas puede ser iniciado a las 6 sem de edad, intervalo de dosificación 4 - 8 sem, segunda dosis a los 4 meses de edad, tercera dosis a los 6 meses de edad, cuarta dosis de 12 a 15 meses de edad. **Bebés y niños de 7 a 11 meses de la primera dosis:** se requieren dos dosis, con dos meses de diferencia, luego una tercera dosis después de la de un año de nacimiento, separada de la segunda dosis por lo menos en 2 meses. **Niños de 12 a 23 meses:** requieren de dos dosis, al menos con 2 meses de diferencia. **Niños de 2 a 9 a** requieren una dosis..

Adultos: No se recomienda en adultos.

Farmacocinética

La duración del efecto en niños menores de 10 años se estima entre 3 - 5 años. Por encima de los 10 años la respuesta es similar a la del adulto.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios en seres humanos, no se recomienda para uso en mujeres embarazadas. **(2)**

Lactancia: no se sabe si la vacuna se distribuye en la leche materna, no se recomienda su uso en madres que dan de lactar. **(3) Pediatría:** la seguridad y eficacia no se ha establecido en niños menores de 6 sem. Las respuestas inmunes inducidas por la vacuna en los niños nacidos prematuramente no han sido estudiados. Niños de 7 meses a 9 años de edad las respuestas inmunes en este grupo de edad de esta vacuna parece ser comparable con las respuestas de los niños más pequeños. **(4)**

Geriatría: esta vacuna no se recomienda su uso en poblaciones adultas.

Contraindicaciones

Reacción anafiláctica con dosis previa, en la embarazada durante el 1 er trimestre. No indicada en niños menores de 2 años por su escaso poder inmunógeno, enfermedad febril moderada a severa, capacidad de respuesta inmune alterada, sensibilidad a la vacuna contra el neumococo.

Reacciones adversas

Frecuentes: eritema, hinchazón y dolor.

Poco frecuentes: fiebre, mialgias y cefaleas, episodio hipotónico-hiporespuesta, disminución del apetito, diarrea, somnolencia, irritabilidad, enrojecimiento, hinchazón y dolor en el lugar de inyección; sueño inquieto, vómitos, urticaria.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Terapia anticoagulante: riesgo incrementado de sangrado con inyección IM.

Agentes inmunosupresores: pueden reducir la respuesta de anticuerpos a la inmunización.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C. No congelar.

Información importante para el paciente

Condiciones que afectan al uso: sensibilidad a los componentes de la vacuna antineumocócica, incluido el toxoide de la difteria y el látex.

Advertencia complementaria

Agitar el envase vigorosamente antes de su uso con el fin de volver a suspender los contenidos. La vacuna no debe utilizarse si no puede ser resuspendido. Después de agitar, la vacuna es una suspensión homogénea, se administra por inyección IM, tener cuidado para evitar la inyección en o cerca de un vaso sanguíneo o nervio, se puede administrar simultáneamente con otras vacunas pero en sitios separados.

**VACUNA CONTRA
LA DIFTERIA
(PEDIÁTRICO/
ADULTO)**

Inyectable**Indicaciones**

Inmunización contra difteria, tos ferina, tétanos.

Dosis

Adultos: La vacuna contra la difteria, la tos ferina y el tétanos: de 18 a 64 años de edad dosis de refuerzo, 0,5 mL IM x 1 dosis La vacuna contra la difteria, la tos ferina y el tétanos: 65 años o más, dosis única, para aquellos que tienen o anticipar el contacto con un bebé de menos de 12 meses, y no han recibido la vacuna anteriormente, también puede dar una sola dosis a todos los otros adultos mayores

de 65 años que no hayan recibido la vacuna anteriormente.

La vacuna antidiftérica para adultos se emplea como refuerzo en dosis de 0,5 mL c/10 años. Esquema de vacunación primario, se recomienda aplicar tres dosis de 0,5 mL con intervalo entre la primera y la segunda de 4 a 8 sem y de 6 meses a un año entre la segunda y la tercera. Posteriormente se aplicará una dosis de refuerzo (0,5 mL) c/10 años. Si se detecta que en la vacunación primaria se ha omitido alguna de las dosis recomendadas, completar las dosis que faltan, respetando el esquema orientado.

Niños: No está indicado en niños menores de 6 semanas o niños mayores de 7 años.

DTP se administra 0,5 mL a los 2, 4 y 6 meses de edad, y el refuerzo 12 meses después de la tercera dosis. Hasta los 7 años se puede usar los mismos intervalos entre las dosis.

Se indica para la cuarta dosis de inmunización contra difteria, tétanos y tos ferina. 0,5 mL 6 a 12 meses después de la tercera dosis de DTP en los preescolares.

Farmacocinética

Luego de la administración de 3 dosis el 90% desarrolla anticuerpos contra difteria. La mayoría de vacunados muestra respuesta serológica dentro del mes de la administración; y títulos medibles de antitoxinas persisten por lo menos 16 meses de la administración de 3 dosis a intervalos mensuales. Se ha demostrado que la inmunidad persiste por más de 10 años.

Precauciones

(1) Solo en menores de 7 años de edad: los lactantes nacidos antes de término deben ser inmunizados de acuerdo a la edad cronológica, incluso si el niño es muy pequeño al nacimiento, no siendo necesario reducir la dosis. **(2) Insuficiencia hepática y renal:** sin indicación de reajuste de dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Lactantes menores de 6 sem de edad.

Niños de 7 años de edad (existe la presentación farmacéutica para este grupo). Enfermedad febril severa.

No está contraindicado en: enfermedad leve afebril, como por ejemplo, una infección respiratoria alta; infección por VIH (asintomática o sintomática). Antecedentes de reacción neurológica o de hipersensibilidad severa (local o general) tras la vacunación. No debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria.

Reacciones adversas

Antes de c/dosis adicional debe evaluarse el estado de salud y obtener información sobre reacciones adversas en relación a dosis previa. La administración SC ha provocado con mayor frecuencia reacciones locales en relación a la IM.

Frecuentes: eritema o induración tumefacción, dolor en el lugar de administración, fiebre menor de 39,4°C.

Poco frecuentes: nódulo, atrofia subcutánea en el lugar de la administración, hiporexia, llanto persistente, vómito, signos inflamatorios locales, reacciones de hipersensibilidad local importante (más frecuentes a mayor número de dosis previas). Fiebre y otros síntomas sistémicos.

Raras: reacción anafiláctica, artralgias, confusión, somnolencia, cefalea severa, convulsiones, irritabilidad, vómito severo, fiebre mayor de 39,4°C, prurito, eritema, urticaria, reacción local tipo Arthus (generalmente 2 a 8 h después de la aplicación).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. De ser necesario pueden administrarse antihistamínicos, epinefrina o glucocorticoides.

Interacciones

Medicamentos

Puede ser administrada concurrentemente, pero en jeringas separadas y en lugares dife-

rentes del cuerpo (parenterales) con: vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b, meningococo, neumococo, influenza, sarampión, parotiditis, rubéola, poliovirus, hepatitis B, globulina inmune y las específicas.

Inmunosupresores o radioterapia: disminución de la respuesta inmunológica.

Vacunas: no se recomiendan con vacunas para cólera, tifoidea o peste.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C. No congelar. Agitar bien antes de administrar.

Información básica para el paciente o familiar

Sobre la necesidad de completar el esquema.

VACUNA CONTRA EL R: C MENINGOCOCO

Inyectable

Indicaciones

Inmunización activa contra enfermedad meningocócica causada por grupos A, C, Y o W-135 en: (1) Niños mayores de 2 años en áreas altamente endémicas o durante epidemias. (2) Personal militar. (3) Asplenia anatómica o funcional. (4) Personal médico y de laboratorio. (5) Contactos familiares e institucionales de personas con enfermedad meningocócica (asociada a quimioprofilaxis antibiótica). (6) Meningitis meningocócica (profilaxis).

Dosis

Adultos: La dosis es de 0,5 mL SC.

Niños: Hasta 2 años: uso no recomendado. Mayores de 2 años: igual a adultos. Sin embargo, niños de 3 meses pueden ser vacunados para obtener protección a corto plazo contra la enfermedad meningocócica del serogrupo A. Dos dosis de la vacuna antimeningocócica polisacárida, administrada con 3 meses de diferencia deben ser consideradas para niños de 3 a 18 meses de edad.

Farmacocinética

Niveles detectables de anticuerpos, se alcanza dentro de los 10 a 14 d de la vacunación y disminuyen marcadamente pasados los 3 años. Efecto protector: el polisacárido del serogrupo A induce anticuerpos en algunos niños de tan solo 3 meses de edad, aunque una respuesta comparable a la de los adultos no se alcanza hasta 4 o 5 años de edad. El componente del serogrupo C es pobremente inmunogénico en los receptores que son menores de 18 a 24 meses de edad. Las vacunas serogrupos A y C han demostrado eficacias clínicas estimado de 85 a 100% en niños mayores de 5 años de edad y en los adultos y son útiles en el control de epidemias. Los polisacáridos de los serogrupos Y y W-135 tienen seguridad e inmunogenicidad en adultos y en niños mayores de 2 años de edad; aunque la protección clínica no se ha documentado, la vacunación induce anticuerpos bactericidas. La respuesta de anticuerpos a cada uno de los cuatro polisacáridos de la vacuna tetravalente es serogrupo-específico e independiente. Tiempo de efecto protector: Niveles protectores de anticuerpos por lo general al cabo de 7 a 10 días después de la vacunación. Los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C se producen en las personas vacunadas dentro de 10 días después de la vacunación no debe considerarse como fallas en la vacuna. La duración del efecto de protección prevista por las vacunas antimeningocócica polisacárida es limitada.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han reportado estudios de efectos adversos en mujeres embarazadas o en RN. Existen estudios que han documentado altos niveles de anticuerpos en la sangre materna y del cordón umbilical después de la vacunación durante el embarazo. Los niveles de anticuerpos en los RN disminuyeron durante los primeros meses después del nacimiento. (2) **Lactancia:** no se han reportado problemas específicos. (3) **Pediatría:** no se recomienda usar en menores de 2 años por ser menos inmunogénico; niños vacunados antes

de los 4 años pueden ser revacunados después de 2 ó 3 años, si presentan alto riesgo.

(4) **Geriatría:** no se han reportado problemas específicos. (5) **Insuficiencia renal e insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios que demuestren problemas específicos. (6) **Enfermedad febril severa.** (7) **Hipersensibilidad a tiomersal, látex o lactosa.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la vacuna antimeningocócica. Enfermedad febril, grave, sensibilidad a la tiomersal.

Reacciones adversas

Frecuentes: eritema y dolor en el lugar de aplicación.

Poco frecuentes: escalofríos, fatiga, fiebre superior a 37,8°C, cefalea, induración en el lugar de la aplicación, malestar general.

Raras: reacción anafiláctica (dificultad para respirar o tragar, urticaria, picazón, especialmente de las plantas de los pies o palmas de las manos, enrojecimiento de la piel, especialmente alrededor de los oídos, inflamación de los ojos, cara, o en el interior de la nariz, cansancio o debilidad inusual, súbita y severa), convulsiones, nefropatía.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. En caso de reacción anafiláctica administrar adrenalina, antihistamínicos o corticosteroides. Para la reacción de hipersensibilidad leve de ser necesario administrar antihistamínicos y corticoides.

Interacciones

Medicamentos

Vacunas inactivadas contra cólera, fiebre tifoidea y plaga: mayor riesgo de efectos adversos (no se recomienda administración conjunta).

Agentes Inmunosupresores, radioterapia: supresión de mecanismos inmunes. La respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna antimeningocócica polisacárida puede estar disminuida.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C. Evitar congelar. Una vez reconstituida, utilizar dentro de las siguientes 24 horas (para envases de dosis única). La solución no debe utilizarse si hay partículas extrañas y/o decoloración. Los viales multidosis de vacunas que se han reconstituido con una jeringa, para la administración debe desecharse después de 5 días.

Información básica para el paciente

Puede administrarse con otras vacunas (incluyendo a virus vivos) y antitoxinas, usando diferentes lugares de aplicación. Condiciones que afectan el uso: sensibilidad a la vacuna contra el meningococo o al tiomersal, debido a que la vacuna contiene tiomersal, los efectos adversos son especialmente reacción anafiláctica.

Advertencia complementaria

Los viales parcialmente utilizados de la vacuna deben ser desechados de inmediato. Las vacunas no deben administrarse por IV.

VACUNA CONTRA EL ROTAVIRUS**Liq. oral****Indicaciones**

Vacuna líquida de virus inactivados, que ofrece protección contra las formas graves de enfermedad diarreica por rotavirus en menores de 2 años. Se recomienda su administración antes de los 6 meses de edad, y se aplica al segundo y cuarto mes de vida.

Dosis

Administración oral:

Lactantes: el curso de vacunación consiste de dos dosis. La primera dosis se debe administrar a una edad entre 6 y 14 sem, y la segunda dosis entre 14 y 24 sem de edad. El intervalo entre las dosis no debe ser menor de 4 sem. No se debe repetir la administración si un lactante escupe, regurgita o vomita después de la administración de la vacuna. El

curso de vacunación debe completarse como se indicó anteriormente.

Adultos: la vacuna del rotavirus no está proyectada para uso en adultos.

Farmacocinética

No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

Precauciones

(1) Embarazo: no está proyectada para uso en adultos. Por lo tanto, no hay datos disponibles sobre el uso durante el embarazo o la lactancia en humanos y no se han realizado estudios de reproducción en animales. **(2)**

Lactancia: no está proyectada para uso en adultos. Por lo tanto, no hay datos disponibles sobre el uso durante el embarazo o la lactancia en humanos y no se han realizado estudios de reproducción en animales. **(3) Pediatría.** **(4) Geriatría.** **(5) Insuficiencia renal e insuficiencia hepática.**

Contraindicaciones

La vacuna del rotavirus no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna del rotavirus o a cualquier componente de la vacuna. La vacuna del rotavirus no debe administrarse a sujetos con cualquier antecedente de enfermedad GI crónica, incluyendo cualquier malformación congénita del tracto GI no corregida. La administración de vacuna del rotavirus debe posponerse en los sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda severa. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la inmunización. De igual forma la administración de vacuna del rotavirus debe posponerse en los niños que padezcan diarrea o vómito. La vacuna del rotavirus no se ha estudiado específicamente en sujetos con inmunodeficiencia primaria o secundaria conocida, incluyendo a niños VIH positivos. Se recomienda a las personas que tengan contacto con niños recientemente que observen una buena higiene personal (por ejemplo, lavarse las manos después de cambiar los pañales del bebé).

Reacciones adversas

Frecuentes: fiebre, irritabilidad.

Poco frecuentes: falta de apetito; diarrea, vómito.

Raras: estreñimiento.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

No se han descrito hasta el momento.

Almacenamiento y estabilidad

Antes de su reconstitución: La vacuna liofilizada debe ser almacenada a + 2°C/+ 8°C (en refrigeración). El diluyente líquido puede almacenarse ya sea a + 2°C/+ 8°C o a la T° ambiente (la T° de almacenamiento no debe ser mayor de 37°C). Los datos experimentales demuestran que la vacuna liofilizada es estable cuando se almacena a 37°C durante 1 sem. Sin embargo, estos datos no son recomendaciones para su almacenamiento. La vacuna liofilizada no debe congelarse. La vacuna liofilizada debe almacenarse en el empaque original para protegerla de la luz.

Después de su reconstitución: la vacuna debe ser administrada inmediatamente o conservada en refrigeración (+ 2°C a + 8°C). Si no se usa dentro de un periodo de 24 h, debe ser desechada. Los datos experimentales demuestran que la vacuna reconstituida también puede conservarse hasta 24 h a T° ambiente (+ 18°C a 25°C). Sin embargo, estos datos no son recomendaciones para su almacenamiento.

VACUNA CONTRA EL SARAMPIÓN

Inyectable

Indicaciones

Inmunización activa frente al sarampión, de niños y adultos susceptibles.

Dosis

Adultos y Niños: No se recomienda en menores de 12 meses.

Una dosis única de 0,5 mL del reconstituido (se utiliza la misma dosis tanto en adultos como en niños), proporcionará una inmunidad duradera frente al sarampión en casi todos los individuos susceptibles.

Farmacocinética

Luego de la administración, la vacuna induce la formación de anticuerpos protectores en individuos sensibles, este hecho produce una infección modificada no transmisible y proporciona inmunidad activa frente al sarampión.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas; no se recomienda usar en los 3 primeros meses de gestación. **(2) Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna, los estudios realizados no han documentado problemas. **(3) Pediatría:** hasta los 15 meses pueden no responder al componente de sarampión de la vacuna (debido a la presencia de anticuerpos residuales circulantes para sarampión de origen materno); los estudios realizados no han documentado problemas específicos, que limiten su uso. **(4) Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. **(5) Insuficiencia renal e insuficiencia hepática:** los estudios realizados no han documentado problemas.

Contraindicaciones

Enfermedad febril severa. Condiciones de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, o historia familiar. Deficiencia inmune primaria o adquirida. Hipersensibilidad conocida a la neomicina (presente en la vacuna). Uso contraindicado en los primeros 3 meses de gestación (esta precaución se fundamenta en el riesgo teórico de infección fetal). Trombocitopenia o antecedentes de trombocitopenia a la vacuna.

Reacciones adversas

Frecuentes: fiebre, ardor en el sitio de la inyección, rash dérmico.

Poco frecuentes: neuritis óptica, reacción alérgica mediada por células, artralgia o artritis, cefalea, dolor de garganta, náusea.

Raras: reacción anafiláctica, encefalitis o meningoencefalitis (confusión, cefalea, vómito, irritabilidad, rigidez torácica), parálisis ocular (visión doble), orquitis en varones post-puberales y adultos, neuropatía periférica, polineuritis o polineuropatía, convulsiones, púrpura trombocitopénica.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Inmunosupresores o radioterapia: incrementa la incidencia de efectos adversos y/o disminuye la respuesta a la vacuna.

Vacuna de virus vivos: interferencia en la respuesta inmunitaria (no aplicar en intervalo de 1 mes).

Productos sanguíneos o globulina: administrar 14 d antes o después de 5 a 6 meses, de administrar productos inmunes o globulinas (interferencia en respuesta).

Almacenamiento y estabilidad

La vacuna liofilizada debe almacenarse en refrigerador a una T° entre +2°C a +8°C. El disolvente puede almacenarse a T° ambiente. La vacuna debe transportarse en condiciones de refrigeración a la T° mencionada. Si se piensa que se han excedido los límites de estabilidad térmica, deberá desecharse la vacuna liofilizada o, si está justificado económicamente, se recontrolará su potencia antes de ser utilizada.

Información básica para el paciente

Uso no recomendado en menores de 12 meses de edad, excepto, si el riesgo de infección es alto. Evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes de la vacunación. Los virus vivos atenuados de la vacuna se inactivan con alcohol y otros agentes desinfectantes. Por tanto, estos desinfectantes se tienen que dejar eva-

parar de la piel, antes de la inyección. Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar preparada la medicación adecuada (p.e. adrenalina al 1:1 000) para su utilización inmediata en el caso raro de que se presentase una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Por ello, el vacunado debe permanecer bajo supervisión médica durante 30 min después de la vacunación.

VACUNA CONTRA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (HIB)

R: C

Inyectable

Indicaciones

Enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b (profilaxis).

Se utilizan para estimular la inmunidad activa a *Haemophilus influenzae* tipo b (HIB), la infección en niños de 2 meses a 5 años de edad. Estas vacunas conjugadas contra HIB no proporcionará protección contra otros tipos de *H. influenzae* (por ejemplo, las cepas no encapsuladas asociada a la otitis media y sinusitis) o contra otros microorganismos que causan meningitis o septicemia.

Dosis

Administración por vía IM, de preferencia en la región mediolateral del muslo o deltoides. Interrupción del esquema recomendado con intervalos prolongados, no interfiere con la inmunidad final alcanzada, no requiriéndose reiniciar un esquema nuevo.

Adultos y adolescentes: No es rutinariamente recomendado.

Niños: Hasta 18 meses de edad no se recomienda.

Niños de 18 a 24 meses de edad (sobre todo si son grupos de alto riesgo)

Niños de 24 meses a 5 años de edad IM o SC, 0,5 mL, en la cara externa del brazo (deltoides) o en la cara lateral de la mitad del muslo (vasto lateral).

Nota: Como la respuesta a la vacuna de polisacáridos no es coherente entre los niños de 18 a 24 meses de edad, la mayoría de las autoridades creen que estos niños deben ser reimmunizados. El momento óptimo de esta segunda dosis no se sabe; sin embargo, parece que la revacunación de estos niños debe producirse durante o después de 24 meses de edad, si se realiza de 2 a 18 meses de haber transcurrido entre la primera y segunda vacunación no afecta la respuesta inmune ni produce reacción adversa a la siguiente dosis de la vacuna.

Farmacocinética

El nivel exacto de la protección anti-Haemophilus b anticuerpos polisacárido no se ha establecido; sin embargo, de 0,15 µg/mL es considerado por muchos expertos ser de protección, y 1 µg/mL después de los sueros de inmunización se considera indicativo de la protección a largo plazo. La respuesta de anticuerpos a la vacuna está relacionada con la edad en los niños. Los niños hasta los 18 meses desarrollan muy poca respuesta inmunológica a la vacuna. Los niños de 18 a 24 meses tienen menos respuesta a la vacuna. Los niños mayores de 24 meses tienen una alta tasa de seroconversión. La respuesta de anticuerpos sigue mejorando hasta llegar a los niveles de adultos en los niños de aproximadamente 6 años. A la sem comienza la respuesta de anticuerpos a la vacuna, y aproximadamente 3 sem para la consecución del nivel de protección de 1 µg/mL, que se considera indicativo de la protección a largo plazo.

La duración del efecto de protección: la duración de la inmunidad después de una sola dosis de la vacuna de polisacáridos no ha sido completamente descrito. Sin embargo, puede ser inferior a la duración de la inmunidad después de la administración de la vacuna conjugada, que se espera que sea de al menos 1,5 a 3 años, está relacionada con la edad en los niños.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no hay estudios apropiados. (2) **Lactancia:** no se han documentado problemas. (3) **Pediatría:** para niños hasta 18 meses de edad la inmunización no se recomienda, ya que los niños en este grupo no tendrán una

respuesta adecuada de anticuerpos a la vacuna de polisacáridos. Para niños de 18 a 24 meses de edad la vacunación es recomendada especialmente en grupos de alto riesgo. Sin embargo, la eficacia de la vacuna de polisacáridos en estos niños parece ser menor que en niños mayores de 24 meses, y algunos de estos niños no tienen una respuesta adecuada de anticuerpos a la vacuna de polisacáridos. Se recomienda siempre que sea posible la vacuna conjugada más inmunogénica en lugar de la vacuna de polisacáridos. (4) **Geriatría:** no hay estudios apropiados sobre los efectos, no se han documentado problemas específicos. (5) **Insuficiencia hepática y renal:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Hipersensibilidad cruzada:** con toxoide diftérico, tetánico o vacuna contra meningococo. (7) **Infección por VIH:** inmunización puede ser menos efectiva. (8) **Coagulopatías:** por su administración IM.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes (Timerosal). Menores de 2 meses de edad. Enfermedad aguda o febril. No está contraindicado en enfermedades leves, como infección respiratoria alta leve.

Reacciones adversas

Antes de c/dosis adicional, se debe evaluar el estado de salud y obtener información sobre reacciones adversas en relación a dosis previas. Mayormente son leves y dentro de las primeras 48 horas.

Frecuentes: anorexia (falta de apetito); diarrea, eritema en el lugar de inyección (enrojecimiento en el lugar de inyección), fiebre de hasta 39°C, irritabilidad, letargo (falta de interés, la actividad física reducida), sensibilidad en el sitio de inyección.

Poco frecuentes: fiebre mayor a 39°C, induración en el lugar de inyección (bulto duro en el lugar de inyección), enfermedad del suero (picor, erupción cutánea, hinchazón de la cara, artralgia, dolor de articulaciones), alteración del sueño (problemas para dormir), vómitos.

Raras: reacción anafiláctica (dificultad para respirar o tragar, urticaria, picazón, especial-

mente de las plantas de los pies o palmas de las manos, enrojecimiento de la piel, especialmente alrededor de los oídos, inflamación de los ojos, cara, o en el interior de la nariz, cansancio o debilidad inusual, súbito y severo), convulsiones, síndrome Guillain Barré.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Niños, para la anafilaxia, administrar adrenalina 0,01 mg/kg de peso corporal o 0,3 mg de adrenalina/m² de superficie corporal, hasta un máx de 0,5 mg por dosis, puede administrarse por vía SC, la dosis se repite c/15 min durante 2 dosis, luego se administra c/4 h, según sea necesario. Si se produce choque anafiláctico, 0,01 mg de adrenalina/kg de peso corporal, hasta un máximo de 0,3 mg, puede administrarse por vía IM o SC, la dosis se repite c/5 min si es necesario, si no hay una respuesta adecuada a la dosis por vía IM o SC, administrar 0,01 mg de adrenalina / kg de peso corporal por vía IV c/5 - 15 min según sea necesario.

Interacciones

Medicamentos

Puede ser administrada concurrentemente, pero en jeringas separadas y en lugares diferentes del cuerpo (parenterales) con vacunas contra: DTP, poliovirus, sarampión, parotiditis, rubeola, hepatitis B, neumococo, meningococo.

Agentes inmunosupresores o terapia de radiación: pueden suprimir los mecanismos normales de defensa y la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna de polisacáridos pueden disminuir.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede interferir con pruebas para detección de antígenos del Haemophilus influenzae tipo b.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C tanto el Liofilizado como el diluyente. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Condiciones que afectan el uso: sensibilidad a la vacuna de polisacárido Haemophilus b o

Haemophilus b conjugada, no recomendado para uso en niños menores de 18 meses de edad, está contraindicado en fiebre o una enfermedad grave, efectos adversos: signos de posibles efectos secundarios, en especial de reacción anafiláctica o convulsiones.

Advertencia complementaria

La vacuna reconstituida se debe administrar tan pronto como sea posible; lo no utilizado debe desecharse después de 8 h.

VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA R: C

Inyectable

La fiebre amarilla es una fiebre hemorrágica vírica endémica en algunos países de América del Sur y África. La enfermedad se transmite por picadura de mosquitos Haemagogus y Aedes. La vacuna es muy inmunogénica y ofrece protección de unos 10 años. Más de un 92% de niños desarrollan anticuerpos protectores. Está recomendada en todos los países donde la fiebre amarilla es endémica y deben incorporar esta vacuna en su calendario de vacunación. También se administra en viajeros a áreas endémicas.

Indicaciones

Fiebre amarilla (profilaxis): la vacuna contra la fiebre amarilla está indicada para la inmunización activa contra la fiebre amarilla (urbana y silvestre o formas de la selva), que es causada por un virus de la fiebre amarilla transmitida por artrópodos. La fiebre amarilla urbana es transmitida a los humanos por la picadura de los mosquitos Aedes aegypti infeasiosus, mientras que la forma selvática es transmitida por la picadura de varias especies de mosquitos selváticos del género Haemagogus.

Dosis

Prueba de tolerancia se realiza con 0,02 mL; si no se presenta reacción local o sistémica en 15 min, administrar el resto de la dosis.

Adultos y adolescentes: Dosis normal SC 0,5 mL dosis única, como dosis primaria, dosis de refuerzo: después de 10 años.

Niños: ver dosis usual de adultos y adolescentes.

Farmacocinética

Efecto protector: produce anticuerpos protectores en más del 90% de los beneficiarios. Tiempo de efecto protector: la inmunidad efectiva se produce dentro de 7 a 10 d después de la vacunación primaria. Algunos estudios informaron que la respuesta de anticuerpos importante para la vacuna antiamarillica, casi siempre se produjeron dentro de los 28 d de la vacunación. Duración del efecto protector: la inmunidad contra la fiebre amarilla dura más de 10 años, puede persistir al menos 30 a 35 años y probablemente dura toda la vida. La revacunación a intervalos de 10 años es necesaria.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios en seres humanos, no se sabe si la vacuna puede afectar la capacidad reproductiva o pueden causar efectos adversos en el feto. Las mujeres embarazadas, teóricamente, no deben ser vacunadas a menos que la exposición de alto riesgo sea inevitable. **(2) Lactancia:** no se distribuye en la leche materna después de la vacunación y por tanto se puede administrar a mujeres que dan de lactar. **(3) Pediatría:** El Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan que la vacuna debe administrarse a niños de 9 meses o más, si viajan o viven en zonas de América del Sur o África, donde la fiebre amarilla es notificado oficialmente, o si viajan a países que requieren de certificado de vacunación. Niños de 6 a 9 meses de edad deben ser vacunados si viajan a las zonas de epidemia de fiebre amarilla, o cuando el viaje no se puede posponer y no es factible la protección contra las picaduras de mosquitos. Niños de 4 a 6 meses de edad deben ser considerados para la vacunación sólo en circunstancias excepcionales (exposición de

alto riesgo), y niños menores de 4 meses de edad nunca deberían ser vacunados, ya que son particularmente susceptibles a la encefalitis, que parece ser la principal complicación en este grupo de edad. **(4) Geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas específicos. **(5) Insuficiencia renal e insuficiencia hepática:** no se han reportado problemas específicos. **(6) Realizar prueba Intradérmica previa:** para descartar hipersensibilidad. Antecedente de alergia a gelatina.

Contraindicaciones

Enfermedad febril grave, condiciones de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, o antecedente familiar, condiciones de inmunodeficiencia primaria o adquirida.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: fiebre de bajo grado, dolor de cabeza leve, dolor muscular mialgia, dolor en el sitio de la inoculación.

Raras: reacción anafiláctica (convulsiones, tos, dificultad para respirar o tragar, latidos rápidos del corazón, erupción y prurito generalizado, enrojecimiento de la piel, sensación de inquietud o agitación, sensación de ardor, hormigueo o sensación de hormigueo en la piel, estornudos, sensación pulsátil en los oídos, cansancio inusual repentino y severo o debilidad); encefalitis (confusión, convulsiones, irritabilidad dolor de cabeza severo, rigidez de cuello, vómitos).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Adultos, para anafilaxia: 0,2 a 0,5 mg de epinefrina (base) (1:1 000 solución) puede ser administrado por vía SC en el brazo que no se le inyectó la vacuna contra la fiebre amarilla, se repite la dosis c/20 a 30 min por tres dosis según sea necesario. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 1 mg por dosis, si es necesario. Un torniquete se debe aplicar a la vez sobre el sitio de la inyección del antígeno, y una inyección adicional de adrenalina puede administrarse por vía SC en el sitio de inyección para ayudar a retrasar la absorción

sistémica. El torniquete debe ser liberado en 15 minutos. Para reacciones más severas, antihistamínicos, aminofilina y/o glucocorticoides se puede administrar.

Niños, anafilaxia, 10 μg (0,01 mg) de epinefrina (base)/kg de peso corporal o 300 μg (0,3 mg)/m² de superficie corporal hasta un máximo de 500 μg (0,5 mg) por dosis, se administra por vía SC en el brazo que no se les inyectó la vacuna contra la fiebre amarilla, o en el muslo en niños menores de 3 años de edad, se repite la dosis c/15 min durante dos dosis c/ 4 h, según sea necesario, aplicar torniquete a la vez sobre el sitio de la inyección del antígeno y puede ser administrada una inyección de epinefrina por vía SC en el sitio de inyección para ayudar a retrasar la absorción sistémica, el torniquete debe ser liberado en 15 minutos, para las reacciones más severas, antihistamínicos, aminofilina y/o glucocorticoides se pueden administrar. Medidas de apoyo incluyen fluidos IV y oxígeno.

Interacciones

Medicamentos

Abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, leflunomida, ustekinumab: evitar el uso concomitante de vacunas vivas.

Agentes inmunosupresores o radioterapia: los mecanismos de defensa normales son suprimidos, el uso concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, puede aumentar los efectos adversos del virus de la vacuna y/o puede disminuir la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna contra la fiebre amarilla.

Corticosteroides: la respuesta inmune a las vacunas es afectada por altas dosis de corticosteroides, evitar el uso concomitante de vacunas vivas.

Inmunoglobulinas, productos sanguíneos: diferir inmunización hasta 8 sem después de haber recibido alguno de estos productos.

Vacuna contra el cólera: presenta antagonismo recíproco; administrar preferentemente con 3 sem de intervalo

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Interfiere transitoriamente respuesta a PPD (realizar test de tuberculina 4 a 6 sem antes de inmunización).

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a una T^o entre 0 y 5°C, hasta que se reconstituye, el diluyente no debe congelarse, la vacuna reconstituida debe mantenerse fresca o refrigerada y debe ser utilizada dentro de los 60 min después de la reconstitución.

La vacuna contra la fiebre amarilla debe ser preservado durante el traslado en un recipiente adecuado lleno de dióxido de carbono sólido (hielo seco) o con otros medios de refrigeración, para garantizar una T^o constante de 0°C.

Información básica para el paciente

Condiciones que afectan el uso: hipersensibilidad a proteínas de pollo, huevos, o la vacuna de la fiebre amarilla, no se recomienda en mujeres embarazadas de alto riesgo, especialmente para aquellas que están en el primer trimestre del embarazo, debido al riesgo teórico de defectos de nacimiento, las mujeres embarazadas no inmunizadas deben posponer los viajes a las zonas epidémicas y posponer la vacunación hasta después del parto, pero si el viaje a zonas de alto riesgo es necesario, deben ser vacunadas por el riesgo para la madre y el feto de las complicaciones debidas a la fiebre amarilla que es superior al riesgo de la vacunación, el uso es recomendado para niños de 9 meses de edad o más si viajan o viven en zonas de América del Sur o África, donde la fiebre amarilla es notificada oficialmente, o que viajan a países que requieren de vacunación contra la fiebre amarilla (certificado de vacunación), o viajar fuera de las zonas urbanas de los países que no declaran oficialmente la enfermedad, pero se encuentran en la zona endémica de fiebre amarilla; niños de 6 a 9 meses de edad deben ser vacunados si se trasladan a zonas de actuales epidemias de fiebre amarilla o cuando el viaje no se puede posponer y no sea posible la protección contra las picaduras de mosquito, los niños de 4 a 6 meses de edad deben ser considerados para

la vacunación sólo en circunstancias excepcionales (exposición de alto riesgo), y los niños menores de 4 meses de edad nunca deberían ser vacunados, a causa del riesgo de encefalitis.

Advertencia complementaria

La anafilaxia puede ocurrir después de la vacunación contra la fiebre amarilla, incluso en personas sin antecedentes previos de hipersensibilidad a los componentes de la vacuna. Pruebas cutáneas intradérmicas con la vacuna y solución salina normal (inyección de cloruro de sodio al 0,9%) se debe realizar para control en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los huevos y proteínas de pollo.

La vacuna contra la fiebre amarilla contiene sorbitol y gelatina como estabilizadores, pero no contiene conservantes. La vacuna reconstituida no debe diluirse, ni ser refrigerada y usada en 60 min. Todas las vacunas y los contenedores que no se utilizan dentro de una h después de la reconstitución deben ser esterilizados y desechados. La vacuna reconstituida es ligeramente opalescente y de color naranja claro. No debe utilizarse si está decolorada.

VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A

Inyectable

Indicaciones

Inmunización activa contra el virus de la hepatitis, a partir de los 2 años de edad en personas de alto riesgo.

Por ejemplo, personas que viven o realizan viajes de larga duración (más de 3 meses) o con frecuencia a lugares donde es endémico (alta o intermedia), donde hay brote epidémico; hemofílicos; los que realizan actividad sexual de riesgo elevado; adictos a drogas por el uso de inyectables; trabajadores en el campo de la salud; los que manipulan alimentos; personas con enfermedad hepática crónica.

Dosis

Adultos: Dosis normal, hepatitis A (profilaxis), IM, dosis única de 1440 pruebas de Unidades (ELISA) o 50 unidades (Vaqta), se recomienda una dosis de refuerzo 6 meses después de la primera dosis de (Vaqta), o de 6 a 12 meses después de la primera dosis de (Havrix).

Niños: Hepatitis A (profilaxis), de 2 a 18 a. IM, dosis única de 720 pruebas de inmunoadsorción enzimática Unidades (ELISA), se recomienda una dosis de refuerzo 6 meses después de la primera dosis de (Vaqta) no recomendada en menores de 2 años.

Farmacocinética

Efecto protector: los estudios clínicos en seres humanos han demostrado que una vacuna contra la hepatitis A inactiva es segura y altamente inmunogénica, estudios inmunogénicos, han demostrado que del 70 al 90% de las personas desarrollan anticuerpos contra el VHA (anti-VHA) tras una dosis única, y casi el 100% de las personas desarrollan anticuerpos después de dos dosis de vacuna. La presencia de anti-VHA confiere protección contra la hepatitis A a la infección, sin embargo, el título más necesario para conferir protección no ha sido determinado, los niveles de anticuerpos obtenidos tras una dosis única de vacuna son a menudo superiores a los obtenidos tras una dosis única de IG, y un buen nivel de anticuerpos anti-VHA.

Tiempo de efecto protector: después de recibir la primera dosis de vacuna contra hepatitis A, las personas se consideran protegidas en 4 sem, para la protección a largo plazo, es necesaria una segunda dosis 6 a 12 meses después, para las personas que viajaran a zonas de alto riesgo, menos de 4 sem después de la dosis inicial de la vacuna, debe ser administrado IG (0,02 mL/kg de peso corporal) simultáneamente con la primera dosis de la vacuna, pero en sitios diferentes de inyección. Duración del efecto de protección: es desconocido; sin embargo, los estudios sugieren que los anticuerpos persisten durante muchos años.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados y bien controlados que demuestren problemas en los seres humanos, sin embargo, la vacuna contra la hepatitis A inactiva, está indicado que debe administrarse a mujeres embarazadas. Aunque los datos sobre la seguridad de la vacuna contra la hepatitis A inactiva para el feto en desarrollo no están disponibles, no hay riesgo porque contienen la vacuna inactiva. (2) **Lactancia:** no se sabe si la vacuna contra la hepatitis A inactivada se distribuye en la leche materna; sin embargo, los problemas en los seres humanos no han sido reportados. (3) **Pediatría:** los niños tienen la mayor incidencia específica de la hepatitis A por edad y es probable que desempeñen un papel en su propagación. La hepatitis A es una vacuna inactivada bien tolerada y altamente inmunogénica, es eficaz en niños mayores de 2 años y, la seguridad y eficacia de la vacuna contra hepatitis A inactivada en lactantes y niños menores de 2 años de edad no ha sido establecida, no se recomienda su uso. (4) **Geriatría:** no hay información disponible sobre la relación de edad a los efectos de la vacuna contra la hepatitis A inactivada en pacientes geriátricos. (5) **Insuficiencia renal y hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Hipersensibilidad cruzada:** con toxoide diftérico, tetánico o vacuna contra meningococo. (7) **Infección por VIH:** inmunización puede ser menos efectiva. (8) **Coagulopatías:** por su administración IM.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la vacuna contra la hepatitis A inactiva o a alguno de sus componentes (Tiomersal). Menores de 2 años de edad. Enfermedad aguda o febril. No está contraindicado en enfermedades leves como infección respiratoria alta leve ni en pacientes con infección por VIH.

Reacciones adversas

Antes de c/dosis adicional se debe evaluar el estado de salud y obtener información sobre reacciones adversas en relación a dosis previa.

Frecuentes: dolor en el sitio de la inyección, las reacciones locales son frecuentes, pero generalmente leves.

Poco frecuentes: anorexia (falta de apetito), fiebre 37,7°C, dolor de cabeza, malestar general (sensación general de malestar o enfermedad), náuseas, dolor o calor en lugar de la inyección.

Raras: reacción anafiláctica (dificultad para respirar o tragar, urticaria, picazón, especialmente de las plantas de los pies o palmas de las manos, enrojecimiento de la piel, especialmente alrededor de los oídos, inflamación de los ojos, cara, o en el interior de la nariz, cansancio o debilidad inusual, súbito y severo), artralgias, artritis o mialgia (dolor en las articulaciones o músculos), diarrea o calambres en el estómago o dolor; adenopatías (inflamación de las glándulas en las axilas o cuello), prurito (picazón), ronchas, urticaria, vómitos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para la reacción de hipersensibilidad leve, administrar antihistamínicos, y corticoides si es necesario, en anafilaxia leve: antihistamínicos o adrenalina SC, en hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica: puede administrarse adrenalina, antihistamínicos o corticosteroides según sea el caso, la epinefrina es el tratamiento de elección para hipersensibilidad o reacción anafiláctica grave, si la condición del paciente no es estable, la epinefrina debe ser infundida, la norepinefrina puede ser preferible si no hay broncoespasmo, para broncoespasmo, la epinefrina debe administrarse con corticosteroides, otros broncodilatadores, como albuterol aminofilina IV o por nebulización, también deben ser considerados.

Interacciones

Medicamentos

Medicamentos parenterales con vacunas contra: cólera, difteria, hepatitis B, encefalitis japonesa, rabia, tétanos, fiebre amarilla: puede ser administrada, pero en jeringas separadas y en lugares diferentes del cuerpo.

Inmunosupresores o radioterapia: los mecanismos de defensa normales son suprimidos, la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna contra hepatitis A inactiva puede disminuir.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 2°C a 8°C. No congelar. La vacuna debe administrarse tal como es suministrada, y no debe ser diluida, es necesaria una agitación vigorosa al momento de la administración para mantener la suspensión de la vacuna. Después de agitar, la vacuna es ligeramente opaca, suspensión blanca. La vacuna debe desecharse si la suspensión no aparece homogénea, el almacenamiento por debajo de la T° recomendada puede reducir la potencia. La congelación destruye la potencia, si llega a congelarse, la vacuna debe desecharse.

Información básica para el paciente

Condiciones que afectan el uso: hipersensibilidad a la vacuna contra la hepatitis A inactivada. El uso en lactantes y niños menores de 2 años no se recomienda, los efectos adversos son especialmente reacción anafiláctica.

Advertencia complementaria

Las vacunas no deben administrarse por vía IV. La mayoría de las vacunas se administran por vía IM, algunas vacunas se administran por otras vías: la vía intradérmica la vacuna BCG; la vía SC profunda la de encefalitis japonesa, y la vacuna contra la varicela; la VO para el cólera, vacunas de la poliomielitis en vivo, el rotavirus y la fiebre tifoidea en vivo. La vía IM no debe utilizarse en pacientes con trastornos de la coagulación como la hemofilia o trombocitopenia. Las vacunas que generalmente se administran por vía IM debe administrarse por inyección SC profunda.

**VACUNA CONTRA LA
HEPATITIS B (HVB
PEDIÁTRICO) (HVB
ADULTO)**

Inyectable

Indicaciones

(1) Profilaxis en la exposición ocupacional a Hepatitis B (profilaxis). (2) Profilaxis a la Hepatitis B.

La toma hasta 6 meses obtiene una protección adecuada y la inmunidad dura de 6 a 13 años.

Dosis

Adultos: Profilaxis Hepatitis B: 10 µg IM (1 mL Recombivax HB) o 20 µg IM (1 mL; Engerix-B) x 3 dosis a los 0, 1, y 6 meses, (deltoides) inicialmente, luego aplicar al mes y a los 6 meses para completar un total de 3 dosis.

Niños: Profilaxis Hepatitis B: (0 a 19 años de edad) Recombivax HB, 5 µg IM (0,5 mL) x 3 dosis a los 0, 1, y 6 meses. Profilaxis Hepatitis B: (11 a 15 años de edad) Recombivax HB, formulación de adultos, 10 µg IM (1 mL) x 2 dosis a los 0 y 4 a 6 meses. Profilaxis Hepatitis B: (0 a 19 años de edad) Engerix-B, 10 µg (0,5 mL) IM x 3 dosis a los 0, 1, y 6 meses.

Farmacocinética

No está clara, sin embargo se cree que los anticuerpos aparecen en el plasma a las dos semanas de la administración IM, siendo el pico a los 6 meses, permaneciendo detectables por 3 - 7 años. La concentración mínima de anticuerpos necesaria para proporcionar protección es de 10 mIU/mL. Su distribución exacta no está clara, y no se sabe si los antígenos cruzan la barrera placentaria o pueden excretarse a través de la leche. De la misma manera no se conoce bien sus mecanismos de metabolismo y eliminación. Probablemente el antígeno sea captado por el sistema retículo-endotelial y degradado por proteólisis.

Efecto protector: la vacunación previa a la exposición produce niveles protectores de anticuerpos del 95% y el 100% en los niños después de 3 dosis, en 80 a 95% después de 2 dosis, y en 20 a 50% después de 1 dosis. Para los bebés nacidos de madres HBsAg positivo postexposición, la eficacia promedio de la profilaxis es del 95%, de la vacuna contra la hepatitis B recombinante y la hepatitis B inmunitaria, para prevenir la infección crónica, el régimen combinado tiene una eficacia similar.

Duración del efecto protector: la protección a largo plazo (6 a 13 años) del virus de la hepatitis B (VHB) se ha demostrado en aproximadamente 3 700 personas inmunizadas de las poblaciones que siguen expuestas a la hepatitis B. Inducida por la vacuna, puede disminuir los niveles de anticuerpos a los 60 años. La pérdida de anticuerpos se ha producido en un tercio de los adultos y en 15% en lactantes y niños. Las infecciones asintomáticas se han identificado en aproximadamente el 3% de estas personas, y las infecciones de HBsAg positivo en menos del 0,5%, pero no todas las infecciones son crónicas. La protección contra la infección por VHB persiste incluso cuando los títulos de anticuerpos posteriormente están en declive; por lo tanto, las dosis de refuerzo no son necesarias. En contraste, una proporción inferior (50 a 60%) de los pacientes en hemodiálisis vacunados desarrolla una respuesta de anticuerpos protectores. Dosis de refuerzo son necesarias para mantener la protección contra la infección de hepatitis B cuando los títulos de anticuerpos disminuyen por debajo de los niveles de protección. Sin embargo, más del 50% de los pacientes de hemodiálisis se pueden proteger de la infección de hepatitis B mediante la vacunación y el mantenimiento de la inmunidad en estos pacientes.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. Sin embargo, el riesgo de la vacunación es en gran parte teórica, no hay evidencia convincente de riesgo de la vacunación de mujeres embarazadas. Vacuna contra la hepatitis B recombinante es recomendado para mujeres embarazadas en riesgo de infección de la hepatitis B. Todas las mujeres embarazadas deben hacerse la prueba de la presencia de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), y los infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) deben ser monitorizados cuidadosamente para asegurarse de que el niño comience la serie de vacunas contra la hepatitis B poco después del nacimiento. **(2) Lactancia:** se desconoce si se distribuye en leche materna, no afecta la

seguridad de madres o infantes. **(3) Pediatría:** en hijos de mujeres con antígeno de superficie positivo iniciar inmunización junto con una dosis de globulina inmune para hepatitis B al nacimiento, realizar pruebas de anticuerpos contra antígeno de superficie. La OMS ha aprobado la inclusión de la vacuna contra la hepatitis B en los programas de inmunización infantil de rutina, especialmente en las zonas donde la hepatitis B es endémica. Los estudios sugieren que la vacunación universal de la hepatitis B, de los niños en el 1er año de vida es eficaz en el mejoramiento de la situación endémica de la infección, los bebés nacidos de mujeres HBsAg negativos no están en riesgo inmediato de exposición al VHB, la primera dosis de la vacuna puede ser diferida. Los bebés nacidos de madres HBsAg-positivas, se debe dar en el nacimiento una dosis de inmunoglobulina antihepatitis B, y los niños deben hacerse la prueba de anticuerpos anti-HBs. Los bebés nacidos de madres que no han sido controladas deben recibir la 1era dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacer, utilizando la misma dosis de madres HBsAg positivo. Los bebés prematuros nacidos de madres HBsAg positivas deben recibir inmunoprofilaxis con vacunas contra la hepatitis B recombinante y la hepatitis B inmune, desde el nacimiento. **(4) Geriatría:** la respuesta a la vacuna está inversamente relacionada a la edad (respuesta más lenta). **(5) Insuficiencia renal:** los estudios realizados no han documentado problemas, protección para adultos en prediálisis y en diálisis es menos completa por lo que se necesita mayor dosis. **(6) Insuficiencia hepática:** los estudios realizados no han documentado problemas. **(7) Alergia a hongos:** la vacuna se produce usando hongos. **(8) Estado cardiopulmonar severamente comprometido. (9) Deficiencia inmune, malestar moderado o severo con o sin fiebre:** aumenta el riesgo de reacción a la vacuna.

Contraindicaciones

Reacción de hipersensibilidad a vacuna recombinante de hepatitis B, o a alguno de sus

componentes (Tiomersal). Infecciones febriles severas. Alergia a las levaduras. Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en: estado cardiopulmonar gravemente comprometido; enfermedad grave o moderada con o sin fiebre, estado de inmunodeficiencia.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor en el sitio de la inyección.

Poco frecuentes: fatiga (cansancio inusual o debilidad), fiebre de 37,7°C o más, dolor de cabeza, induración (bulto duro), eritema (enrojecimiento), hinchazón, dolor, prurito (picor), equimosis (mancha de color púrpura); o calor en el lugar de la inyección, vértigo (mareos). Anorexia (falta de apetito), o disminución del apetito, artralgias, artritis o mialgia (dolor en las articulaciones o músculos), dolor de espalda, escalofríos, diarrea o calambres abdominales o dolor de estómago, enrojecimiento (enrojecimiento súbito de piel), hipotensión (cansancio o debilidad inusual); aumento de la sudoración, síntomas gripales o enfermedades del tracto respiratorio superior (dolor de cabeza, dolor de garganta, secreción nasal o fiebre), insomnio o alteraciones del sueño (problemas para dormir), linfadenopatía (hinchazón de las glándulas de la axila o del cuello), malestar general (sensación general de malestar o enfermedad), náuseas o vómitos; nódulo en el sitio de la inyección (tumor en el lugar de inyección, probablemente por el contenido de aluminio de la vacuna y puede persistir durante algunas sem), erupción cutánea o urticaria (ronchas), rigidez o dolor en el cuello o el hombro.

Raras: reacción anafiláctica (dificultad para respirar o tragar, urticaria, picazón, especialmente de los pies o las manos, enrojecimiento de la piel, especialmente alrededor de los oídos, inflamación de los ojos, cara, o en el interior de la nariz, cansancio o debilidad inusual, súbita y severa), neuropatía (debilidad muscular o entumecimiento u hormigueo en las extremidades), neuritis óptica (visión borrosa o cambios en la visión de otro tipo), enfermedad del suero (dolores en las articu-

laciones, fiebre o erupción cutánea o ronchas puede ocurrir d o sem después de la administración de la vacuna).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos

Para la reacción de hipersensibilidad leve administrar antihistamínicos y corticoides si es necesario, en la anafilaxia leve, antihistamínicos o adrenalina SC, en hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica administrar adrenalina, antihistamínicos o corticosteroides según sea el caso. La epinefrina es el tratamiento de elección para hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica, si la condición del paciente no es estable, la epinefrina debe ser infundida, la norepinefrina de preferencia si no hay broncoespasmo, si lo hubiera, la epinefrina debe administrarse con un corticosteroide, asimismo otros broncodilatadores como albuterol aminofilina IV o por nebulización deben ser considerados.

Interacciones

Medicamentos

Agentes inmunosupresores o radioterapia: al ser suprimidos los mecanismos de defensa normales, la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna contra la hepatitis B recombinante puede estar disminuida. Dosis de vacuna mayores (2 a 4 veces la dosis normal para adultos), o un mayor número de dosis (4 dosis) puede ser necesario para inducir niveles protectores de anticuerpos en personas inmunocomprometidas.

Inmunoglobulinas: evitar la administración en el mismo sitio porque se neutralizan.

Vacunas: puede administrarse al mismo tiempo que la BCG, DPT y la vacuna contra el sarampión, rubéola, y/o papera, vacunas polisacáridas, como la vacuna conjugada de haemophilus b, vacuna polisacárida haemophilus b, vacuna polisacárida meningococcica, vacuna polivalente neumococcica. Debe administrarse en lugares diferentes de inyección en el caso de administración junto con otras vacunas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Velocidad de eritrosedimentación puede aumentar.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C. Evitar la dilución. Proteger de la luz. Evitar la congelación. Tienen una vigencia aproximada de 3 años.

Información básica para el paciente

Además de la aplicación de la vacuna es necesario tomar precauciones para evitar el riesgo de infección de portadores conocidos. Condiciones que afectan el uso: hipersensibilidad a la vacuna contra la hepatitis B o la vacuna recombinante contra la hepatitis B, o la alergia a la levadura, en comparación con los adultos jóvenes, personas mayores de 50 años de edad pueden ser menos propensos a desarrollar un nivel de anticuerpos protectores después de la inmunización con la vacuna contra la hepatitis B, recombinante, signos de los posibles efectos secundarios, sobre todo, reacción anafiláctica, neuropatía, neuritis óptica, o enfermedad del suero.

Advertencia complementaria

La adquisición pasiva de anticuerpos, ya sea por la administración de inmunoglobulinas o por vía transplacentaria, no va a interferir la inmunización activa con la vacuna contra la hepatitis B recombinante. Además, no hay interferencia con la inducción de anticuerpos protectores debido a la vacuna contra la hepatitis B recombinante, cuando la hepatitis B (HBIG) se administra al mismo tiempo en diferentes partes del cuerpo.

Debido al largo período de incubación de la hepatitis B, la infección no reconocida puede estar presente al momento de la inmunización, la vacuna puede no prevenir la hepatitis B en pacientes ya infectados. Cuando se esterilizan las jeringas y la piel antes de la vacunación, se debe tener cuidado y evitar el contacto de la vacuna con conservantes, antisépticos, detergentes y desinfectantes, ya que las partículas de la vacuna con el virus pueden ser fácilmente desnaturalizadas por estas sustancias.

La vacuna contra la hepatitis B recombinante debe ser administrada por vía IM. La aguja debe ser tener una luz y una longitud suficiente para alcanzar la masa muscular y para evitar que la vacuna se filtre en el tejido subcutáneo. Sin embargo, para las personas con riesgo de hemorragia después de la inyección IM, la vacuna puede ser administrada por vía SC, aunque el título del anticuerpo puede ser menor y con mayor riesgo de reacciones locales. La vacuna no debe administrarse por vía IV o por vía intradérmica.

VACUNA CONTRA
EL VIRUS DE LA
INFLUENZA HSUR
(PEDIÁTRICO/
ADULTO)

R: C

Inyectable**Indicaciones**

Profilaxis de influenza, especialmente aquella asociada a mayor riesgo y complicaciones.

Dosis

Adultos: administrar 0,5 mL.

Niños mayores de 36 meses: administrar 0,5 mL.

Niños de 6 a 35 meses: los datos clínicos a esta edad son limitados. Las dosis utilizadas son de 0,25 - 0,5 mL. Niños que no han sido vacunados requerirán una segunda dosis después de un intervalo de por lo menos 4 sem. La inmunización debe realizarse vía I.M. o SC profunda. Debe permitirse que la vacuna alcance T° ambiente antes de usar. Agitar antes de usar.

Farmacocinética

La mayoría de los niños vacunados y los adultos jóvenes desarrollan altos títulos de anticuerpos de inhibición de hemaglutinina (HI) post-vacunación. Estos anticuerpos protegen al individuo contra la enfermedad causada por cepas similares a las de la vacuna. Tiempo del

efecto protector: el efecto máx se desarrolla 2 semanas después de la vacunación en los adultos. Duración del efecto protector: la inmunidad inducida por la vacuna es de corta duración, se recomienda la revacunación anual de las personas en situación de riesgo, con vacunas que contienen virus de la influenza con las cepas epidémicas.

Precauciones

(1) Lactancia: vacuna antigripal inactivada no afecta a la seguridad de la lactancia materna para las madres e infantes. La lactancia no afecta negativamente a la respuesta inmune y no es una contraindicación para la vacunación con vacuna de virus inactivados. **(2) Pediatría:** en niños inmunodeprimidos que reciben quimioterapia, la vacunación antigripal inactivada da una respuesta inmune suficiente en sólo una minoría de los niños. El momento óptimo para vacunar niños con tumores que aún debe someterse a quimioterapia es 3 a 4 semanas después que se ha interrumpido la quimioterapia. La respuesta inmune y la seguridad de la vacuna antigripal inactivada en niños con enfermedad cardíaca hemodinámicamente inestable (otro gran grupo de niños expuestos a alto riesgo de complicaciones de la influenza) son comparables a las de niños sanos. Los bebés menores de 6 meses con condiciones de alto riesgo, especialmente aquellos con afectación de la función cardiopulmonar pueden tener el mismo o mayor riesgo de complicaciones de la gripe como de los niños mayores. Sin embargo, no hay información disponible sobre la reactividad, la inmunogenicidad, o la eficacia de la vacuna antigripal inactivada en niños durante los primeros 6 meses de vida. **(3) Geriatría:** estudios de su eficacia en grupos de alto riesgo, como los ancianos, han arrojado resultados inconsistentes.

Contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad sistémica a las proteínas del huevo (huevo o productos del huevo), proteínas de pollo, o a cualquier componente de la vacuna, o una reacción que

puso en riesgo la vida después de una administración previa con la vacuna o con una vacuna que contenga las mismas sustancias. La inmunización debe ser postergada en pacientes con algún desorden neurológico activo, pero debe considerarse cuando el proceso de la enfermedad ha sido estabilizado. En niños con enfermedad febril o infección aguda (en cualquier caso es preferible posponer la vacunación). Asma o la enfermedad reactiva de las vías aéreas o enfermedades cardiovasculares crónicas o enfermedad pulmonar crónica, enfermedad febril grave, enfermedades o condiciones inmunodeficientes, enfermedades metabólicas, diabetes mellitus crónicas, incluyendo hemoglobinopatías o disfunción renal, enfermedad respiratoria aguda, antecedentes de síndrome de Guillain-Barre (GBS).

Reacciones adversas

Frecuentes: reacciones locales: eritema (enrojecimiento), hinchazón en el sitio de la inyección, que dura 1 o 2 d, tos, fiebre, malestar, mialgia y dolor de cabeza a partir del 6 a 12 horas después de la administración y la persistencia de 1 ó 2 días, dolor, equimosis, induración. Reacciones sistémicas: fiebre, malestar, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza, sudoración, dolores musculares, dolores articulares.

Poco frecuentes: reacciones cutáneas generalizadas, como prurito, urticaria o exantema.

Raras: neuralgia (dolor que asienta en el trayecto de un nervio), parestesia (anomalía en la percepción de las sensaciones de tacto, dolorosas, térmicas o vibratorias), convulsiones, trombocitopenia transitoria (reducción de la cantidad de plaquetas, que desempeñan un importante papel en la coagulación sanguínea). Se han registrado reacciones alérgicas que en casos raros han derivado en choque, vasculitis (inflamación de los vasos) con afectación renal transitoria. Trastornos neurológicos, como encefalomielit, neuritis y síndrome de Guillain-Barré.

Tratamiento de los efectos adversos

Para una reacción de hipersensibilidad leve administrar antihistamínicos y en caso ne-

cesario. En anafilaxia leve, antihistamínicos o adrenalina SC puede ser todo lo necesario si la condición progresa lentamente y no es peligrosa para la vida, independientemente del órgano o sistema afectado. En estas circunstancias, los riesgos asociados con la administración de adrenalina por IV son superiores a los beneficios. Para casos graves de hipersensibilidad o reacción anafiláctica administrar adrenalina, antihistamínicos y/o corticosteroides también ser administrados según sea necesario. La epinefrina es el tratamiento de elección para la hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica. Si la condición del paciente no es estable, la adrenalina puede ser infundida. La norepinefrina puede ser preferible si no hay broncoespasmo. Para broncoespasmo, epinefrina debe administrarse con corticosteroides. Otros broncodilatadores, como albuterol aminofilina por IV o por nebulización, también deben ser considerados.

Interacciones

Medicamentos

La vacuna contra el virus de la Influenza puede administrarse al mismo tiempo que otras vacunas. Sin embargo, las vacunas deben aplicarse en sitios diferentes de inyección. La respuesta inmunitaria puede disminuir si está en tratamiento inmunosupresor.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar entre 2°C a 8°C. Proteger de la luz. No debe utilizarse en caso de coloración o presencia de partículas extrañas. Estabilidad, la potencia es destruida por la congelación, la vacuna que se haya congelado no debe utilizarse. Agitar bien antes de usarla.

Información básica para el paciente

Al igual que con cualquier otra vacuna, la vacunación podría no proteger al 100% de individuos susceptibles. Condiciones que afectan al uso: hipersensibilidad a la vacuna contra la gripe del virus o cualquiera de sus componentes, incluyendo huevos, glutamato monosódico, bisulfito de sodio, timerosal, sulfato

de gentamicina, sulfato de estreptomicina, u otros aminoglucósidos.

Advertencia complementaria

La vacuna no debe ser administrada a individuos que hayan tenido una historia previa de síndrome de Guillain-Barré. Si la vacuna es utilizada en personas con deficiente producción de anticuerpos debido a defectos genéticos, enfermedad de inmunodeficiencia o terapia inmunosupresiva, podría no producirse la respuesta inmunitaria deseada. Mantenga la vacuna fuera del alcance de los niños. No utilizar después de la fecha de vencimiento que aparece en el etiquetado o en la caja.

La eficacia de la vacuna para prevenir o atenuar la enfermedad de la gripe varía, dependiendo principalmente de la edad y la inmunocompetencia del receptor de la vacuna y el grado de similitud entre las cepas de virus incluidos en la vacuna y los que circulan durante la temporada de gripe. Cuando hay una buena correlación entre la vacuna y los virus circulantes, la vacuna de virus de la influenza, se ha demostrado, que previene la enfermedad en aproximadamente el 70% de las personas sanas menores de 65 años de edad. Entre las personas mayores que residen en hogares de ancianos, la vacuna de virus de la influenza es muy eficaz en la prevención de enfermedades graves, complicaciones secundarias y la muerte. El logro de una alta tasa de vacunación entre los residentes de hogares puede reducir la propagación de la infección en una instalación, evitando así la enfermedad a través de la inmunidad de grupo.

VACUNA CONTRA LA TOS FERINA R: C

Inyectable

Indicaciones

Está indicado para ayudar a proteger a su hijo contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis y las infecciones invasivas provocadas por la bacteria *Haemophilus influenzae*

de tipo b (meningitis, septicemia, etc.) en niños a partir de 2 meses de edad.

Dosis

El esquema habitual recomendado incluye la primovacuna con 3 inyecciones separadas por un intervalo de uno a dos meses a partir de los 2 meses de edad, seguidas de una inyección de refuerzo en el transcurso del segundo año de vida.

Precauciones

Asegurarse de que la vacuna no sea inyectada por vía intravascular (la aguja no debe penetrar en un vaso sanguíneo) ni por vía intradérmica. Si el niño presenta fiebre, enfermedad aguda (especialmente infecciosa), o enfermedad crónica en período evolutivo, es preferible posponer la vacunación.

Si el niño tiene historia de convulsiones asociadas a fiebre, sin relación con una inyección de vacuna anterior, es particularmente importante controlar su T° en las 48 h siguientes a la vacunación y administrar en forma regular un tratamiento antipirético, que permita disminuir la fiebre, durante 48 h.

Si el niño ha presentado reacciones edematosas (o hinchazón) de los miembros inferiores luego de una inyección de vacuna que contenía el componente *Haemophilus influenzae* tipo b, la administración de la vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertúsica-antipoliomielítica y de la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b, deberá realizarse en dos puntos de inyección separados y en días diferentes. Si el niño está bajo tratamiento inmunosupresor o si sufre de alguna inmunodeficiencia, la respuesta inmune a la vacuna puede verse disminuida.

Contraindicaciones

No utilizar esta vacuna en los siguientes casos:

Si el niño padece una encefalopatía evolutiva, con convulsiones o sin ellas (enfermedad neurológica). Si el niño ha presentado una fuerte reacción, ocurrida dentro de las 48 h siguientes a una aplicación anterior de la vacuna: fie-

bre igual o superior a 40°C, síndrome de llanto persistente, convulsión asociada o no a fiebre, síndrome de hipotonía-hiporreactividad. Si el niño ha presentado una reacción alérgica después de una vacunación anterior contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis o contra las infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* de tipo b. Si el niño es alérgico a alguno de los principios activos, a alguno de los excipientes, a la neomicina, a la estreptomina o a la polimixina B.

Reacciones adversas

Frecuentes: en las 48 horas siguientes a la administración, pueden aparecer reacciones locales como dolor, eritema (enrojecimiento) o induración en el punto de inyección. Reacciones sistémicas: fiebre en ocasiones superior a 40°C, irritabilidad, somnolencia, alteraciones del sueño y de la alimentación, diarrea, vómitos, llanto inconsolable y prolongado.

Poco frecuentes: se han informado episodios de hipotonía o de hipotonía-hiporreactividad. Se han observado reacciones edematosas (hinchazón) de los miembros inferiores después de la administración de vacunas que contienen el componente de *Haemophilus influenzae* tipo b. Estas reacciones pueden ir acompañadas de fiebre, dolor y llanto.

Raras: en las 48 horas siguientes a la administración se han observado raros casos de urticaria, erupción cutánea o convulsiones asociadas o no a fiebre.

Interacciones

Sin información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C (en el refrigerador). Mantener este producto fuera del alcance de los niños. No congelar.

Advertencia complementaria

No utilizar esta vacuna si detecta una coloración anormal o la presencia de partículas extrañas. No utilizar después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta o la caja. Administración de otras vacunas: esta vacuna

puede administrarse simultáneamente, pero en sitios separados, con la vacuna ROR VAX o la vacuna HB-VAX DNA 5 $\mu\text{g}/0,5$ mL. En caso de que el niño vaya a ser vacunado simultáneamente con la vacuna contra tos ferina y otras vacunas diferentes de las anteriormente citadas, consulte con su médico o farmacéutico para más información.

VACUNA CONTRA LA POLIOMIELITIS (OPV) R: C

Liq. oral

Indicaciones

Poliomielitis (profilaxis).

Dosis

Vacuna de poliovirus vivo oral

Adultos: 0,5 mL ó 3 gotas VO (dosis dependiente de la manufactura), dos dosis administradas a intervalos de 6 a 8 meses y con una 3era dosis, luego de 6 a 12 meses después de la 2da dosis.

Niños: 0,5 mL ó 3 gotas VO (dosis dependiente de la manufactura), 1era dosis, al nacer; la 2da usualmente con la 1era dosis DTP (a los 2 meses); 3era dosis, a los 3 meses, usualmente con 2da vacuna DTP; 4ta dosis, a los 4 meses, usualmente con la vacuna antiparotiditis, sarampión y rubeola, y 3ra dosis DTP.

Se puede aplicar posteriormente dosis de refuerzo.

Farmacocinética

Efecto protector: la eficacia de la APO ha quedado ampliamente demostrado por su éxito en los EE.UU. y en muchas otras áreas del mundo en la prevención de la poliomiélitis y en la interrupción de la circulación de poliovirus de tipo salvaje. Duración del efecto de protección: Los datos limitados sobre la persistencia de anticuerpos sugieren que la inmunidad es prolongada y tal vez toda la vida.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios controlados ni adecuados que demuestren

problemas, la inmunización rutinaria de la gestante debe evitarse. Sin embargo, la OPV se puede administrar a mujeres embarazadas que están en riesgo inminente a la exposición al virus de la poliomiélitis. **(2) Lactancia:** la lactancia materna no interfiere con la inmunización con vacuna antipoliomielítica oral. Aunque las altas concentraciones de anticuerpos antipoliovirus en la leche materna de algunas madres en teoría, podría interferir con la inmunogenicidad de la vacuna antipoliomielítica oral en los lactantes, dicha asociación no ha sido demostrada. Los bebés deben ser vacunados de acuerdo con el calendario recomendado, independientemente de la modalidad de la alimentación del niño. Después del parto las mujeres que no han recibido las vacunas recomendadas antes o durante el embarazo puede ser inmunizadas independientemente de la lactancia materna. **(3) Pediatría:** los estudios realizados no han documentado problemas específicos que limiten su uso. Bebés hasta de 6 sem de edad no se recomienda; sin embargo, la OMS recomienda la vacunación de RN, en los bebés y los niños de 6 sem de edad y mayores, no se espera problemas específicos que limiten el uso de esta vacuna en este grupo de edad. **(4) Geriatría:** estudios adecuados sobre la relación de la edad y los efectos de la vacuna contra el poliovirus no se han realizado en la población geriátrica. Sin embargo, no se espera problemas específicos que limiten el uso de esta vacuna en los ancianos. **(5) Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática:** los estudios realizados no han documentado problemas.

Contraindicaciones

Condición de debilidad avanzada, infección viral, enfermedad, moderada o severa, con o sin fiebre, diarrea persistente, vómito persistente, condiciones de inmunodeficiencia, congénita, hereditaria, o antecedente familiar, condiciones de inmunodeficiencia primaria o adquirida, alergia a neomicina, polimixina B o estreptomycin, sensibilidad a vacuna contra el poliovirus.

Reacciones adversas

Frecuentes: anorexia, irritabilidad, cansancio.

Poco frecuentes: reacción tipo alérgica retardada mediada por células (rash dérmico, prurito), fiebre.

Raras: reacción anafiláctica (dificultad para respirar o tragar, urticaria, picazón, especialmente de las plantas de los pies o palmas de las manos, enrojecimiento de la piel, especialmente alrededor de los oídos, inflamación de los ojos, cara, o en el interior de la nariz, cansancio o debilidad inusual, súbito y severo).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos

Para la reacción de hipersensibilidad leve administrar antihistamínicos y corticoides si es necesario, en anafilaxia leve antihistamínicos o adrenalina SC siempre y cuando la condición progresa lentamente y no está en peligro la vida, independientemente del órgano o sistema afectado. En hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica administrar adrenalina, antihistamínicos o corticoides. La epinefrina es el tratamiento de elección para hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica, si la condición del paciente no es estable la epinefrina debe ser infundida, la norepinefrina de preferencia si no hay broncoespasmo, si lo hubiera, la epinefrina debe administrarse con un corticosteroide, asimismo otros broncodilatadores como albuterol aminofilina IV o por nebulización deben ser considerados.

Interacciones

Medicamentos

Agentes inmunosupresores: agentes alquilantes, antimetabolitos, radioterapia los mecanismos de defensa normales están suprimidos, (donde existe antecedente familiar congénito o hereditario de deficiencia inmunitaria, el paciente no debe recibir vacuna anti-poliomielítica oral hasta que se demuestre la competencia inmunológica).

Abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, leflunomida, ustekinumab: evitar el uso concomitante de vacunas vivas.

Corticosteroides: la respuesta inmune a las vacunas es afectada por altas dosis de corticosteroides, evitar el uso concomitante de vacunas vivas.

Vacuna de virus vivos: interferencia en la respuesta inmunitaria (no aplicar en intervalo de un mes).

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C. No congelar. La vacuna de poliovirus vivo oral contiene rojo fenol como indicador de pH que le otorga un color rosa al sol; sin embargo, algunas son amarillentas (el color rosa o amarillo, previo a su uso, no afectan al virus o eficacia de la vacuna). Vacuna que ha sido descongelada puede trasladarse como máximo de 10 ciclos de congelación y deshielo, siempre que la T° no exceda de 8°C durante los periodos de deshielo y siempre que la duración total acumulada de deshielo no exceda de 24 h, si supera este tiempo, la vacuna debe usarse dentro de 30 d, tiempo durante el cual debe almacenarse a una T° de entre 2 a 8°C.

Información básica para el paciente

Tener precaución con la higiene de las manos al cambiar el pañal. Condiciones que afectan el uso, la sensibilidad a la vacuna contra el virus de la poliomielitis o alergia a neomicina, polimixina B o estreptomina, interacciones con inmunosupresores o radioterapia problemas médicos: estado debilitado avanzado, enfermedad moderada o grave con o sin fiebre, diarrea persistente o vómitos, infección viral, antecedentes familiares de síndrome de inmunodeficiencia hereditaria, o inmunodeficiencia primaria adquirida, efectos adversos signos de posibles efectos secundarios, especialmente reacción anafiláctica.

Advertencia complementaria

La vacuna debe ser completamente descongelada antes de su uso, puede ser administrada directamente o mezclada con agua destilada libre de cloro, Jarabe NF o leche. Puede ser adsorbido en los alimentos como pan, pasteles, o azúcar, es para uso oral solamente.

VACUNA CONTRA LA RABIA (PREPARADO EN CEREBRO RATÓN LACTANTE)

Inyectable

Indicaciones

(1) Profilaxis después de la exposición al virus rábico. (2) Profilaxis previa a la exposición al virus rábico.

Dosis

Adultos: Profilaxis después de la exposición al virus rábico: (inmunocompetentes, no vacunados previamente) 1 mL IM x 4 dosis, c/u en los días 0, 3, 7, y 14 en relación con la administración de la inmunoglobulina de la rabia humana (HRIG) en el día 0; comenzar con la administración de HRIG 20 UI/kg IM.

Profilaxis después de la exposición al virus rábico: (inmunodeprimidos, no vacunados previamente) 1 mL IM x 5 dosis, c/u en los días 0, 3, 7, 14 y 28, en relación con la administración de la inmunoglobulina de la rabia humana (HRIG) en el día 0; comenzar con la administración de HRIG 20 UI/kg IM.

Profilaxis previa a la exposición al virus rábico: (inmunocompetentes e inmunodeprimidos, previamente vacunados) 1 mL IM x 2 dosis, c/u en el día 0 y 3; la inmunoglobulina de la rabia humana no se deben dar.

Profilaxis previa a la exposición al virus rábico: (inmunización primaria) 1 mL IM x 3 dosis, c/u en los días 0, 7, y 21 ó 28.

Profilaxis previa a la exposición al virus rábico: (vacuna de refuerzo) 1 mL IM como sea necesario, para mantener un título sérico mayor dilución de suero de 1:05 por la prueba de inhibición rápida fluorescentes.

Niños: Profilaxis después de la exposición al virus rábico: (inmunocompetentes no vacunados previamente) 1 mL IM x 4 dosis, c/u en los días 0, 3, 7, y 14 en relación con la administración de la inmunoglobulina de la rabia humana (HRIG) en el día 0; comenzar con la administración de HRIG 20 UI/kg IM.

Profilaxis después de la exposición al virus rábico: (inmunodeprimidos, no vacunados previamente) 1 mL IM x 5 dosis, c/u en los días 0, 3, 7, 14 y 28, en relación con la administración de la inmunoglobulina de la rabia humana (HRIG) en el día 0; comenzar con la administración de HRIG 20 UI/kg IM.

Profilaxis después de la exposición al virus rábico: (previamente vacunados, inmunocompetentes e inmunodeprimidos) dosis de 1 mL IM x 2, c/u en el día 0 y 3; la inmunoglobulina de la rabia humana no se deben dar.

Profilaxis previa a la exposición al virus rábico: (inmunización primaria) 1 mL IM x 3 dosis, c/u en los días 0, 7, y 21 o 28

Profilaxis previa a la exposición al virus rábico: (vacuna de refuerzo) 1 mL IM como sea necesario, para mantener un título sérico mayor dilución de suero de 1:05 por la prueba de inhibición rápida fluorescentes.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacciones locales leves como dolor, eritema, prurito o induración en el lugar de inyección, fiebre moderada, temblor, malestar, astenia, dolor de cabeza, vértigo, parestesia, artralgia (dolor en las articulaciones), mialgia (dolor muscular), alteraciones GI, reacciones alérgicas cutáneas.

Raras: reacciones alérgicas, reacciones de tipo enfermedad del suero.

Muy raras: neuropatías.

Interacciones

Medicamentos

Inmunosupresores: acción disminuida de la vacuna, vigilar respuesta serológica.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener en refrigeración (2°C a 8°C).

Advertencia complementaria

Prever posible reacción anafiláctica. Limpiar inmediatamente las heridas con agua y jabón, tratar con alcohol y, si está indicado, administrar en el interior y alrededor de la herida inmunoglobulina antirrábica.

VACUNA CONTRA LA RABIA INACTIVADA (PREPARADO EN CULTIVO CELULAR) R: C

Inyectable

Indicaciones

(1) Inmunización tras exposición al virus de la rabia. (2) Inmunización previa a exposición en personas de alto riesgo, como veterinarios, personal que manipula animales, laboratoristas, personas que permanecerán más de 1 mes en países donde la rabia es endémica (por lo general canina), otras personas cuyas actividades les ponen en contacto frecuente con el virus de la rabia o animales potencialmente rabiosos, tales como perros, gatos, mapaches y murciélagos, para las personas que con frecuencia manipulan o administran virus vivo modificado de la rabia (MLV) debido a la posibilidad de exposición a través de pinchazos de agujas o aerosoles. La vacunación previa exposición se indica por varias razones. Se puede proteger a las personas cuya post-terapia de exposición puede ser retrasada y simplifica el tratamiento post-exposición, ya que ambas pueden ser importantes para las personas en las zonas donde los productos de inmunización podrían no estar disponibles o donde los productos disponibles puede llevar a un alto riesgo de reacciones adversas. La pre-exposición de vacunación pueden proteger a las personas con exposición aparente a la rabia.

Dosis

Adultos: 1) Vacuna adsorbida: para inyección IM en deltoides:

Pre-exposición: 1 mL los días 0, 7 y 21 ó 28 (3 dosis). Dosis de refuerzo (pre-exposición) de ser necesario: 1 mL como dosis única. Vacunación post-exposición de las personas que han sido previamente inmunizados contra la rabia: 1 mL los días 0 y 3 (2 dosis). Vacunación post-exposición de las personas que no han sido previamente vacunado contra la rabia: 1 mL los días 0, 3, 7, 14 y 28 (5 dosis),

asimismo la inmunoglobulina antirrábica (RIG) debe ser administrada en el día 0 junto con la primera dosis de la vacuna.

2) Vacuna de células diploides humanas, para inyección intradérmica en deltoides: pre-exposición: 0,1 mL los días 0, 7 y 21 ó 28 (3 dosis). Dosis refuerzo (pre-exposición) de ser necesario: 0,1 mL como dosis única. Vacunación post-exposición de las personas que han sido previamente inmunizados contra la rabia: 1 mL los días 0 y 3 (2 dosis). Vacunación post-exposición de las personas que no han sido previamente vacunados contra la rabia 1 mL los días 0, 3, 7, 14 y 28, (5 dosis). Para las personas que no han sido previamente inmunizados contra la rabia, la inmunoglobulina antirrábica (RIG) debe ser administrada en el día 0 junto con la primera dosis de la vacuna.

Niños: 1) Vacuna adsorbida: para inyección IM en deltoides o en cara anterolateral del muslo: igual a adultos.

2) Vacuna de células diploides humanas: Para inyección intradérmica en deltoides: igual a adultos. La vacuna puede ser administrada por vía IM en la cara anterolateral del muslo, si el niño no tiene suficiente masa de músculo deltoides como el adulto.

Farmacocinética

Efecto protector: se considera eficaz y seguro. En la inmunización pasiva e inmunización activa se ha demostrado el 100% de efectividad; sin embargo, la rabia se ha desarrollado en ocasiones en las personas cuando el régimen de profilaxis post-exposición de la rabia fue omitido o mal administrado. Esto ha ocurrido en los casos en que las heridas de los pacientes no se limpiaron con agua y jabón u otros agentes antivirales, no se administró en la región deltoidea, sino más bien en la zona glútea. La vacuna contra la rabia y la inmunización pasiva no se administra en el sitio de la herida. Tiempo de efecto protector: la inducción de la producción de anticuerpos activos se inicia en un plazo de 7 a 10 días. La duración del efecto de protección es de 2 o más años.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas, no se contraindica su uso como profilaxis pre o post-exposición, no hay ninguna indicación de que las anomalías fetales se han asociado con el uso de vacuna contra la rabia en las mujeres embarazadas, el embarazo no se considera una contraindicación para la profilaxis post-exposición. Además, si existe un riesgo sustancial de la exposición a la rabia, la profilaxis pre-exposición también puede ser administrada durante el embarazo. (2) **Lactancia:** no se han reportado problemas. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (4) **Geriatría:** no hay información disponible sobre la relación de edad a los efectos de la vacuna contra la rabia en los pacientes geriátricos. (5) **Insuficiencia renal y/o hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Enfermedad febril severa:** para evitar confusión con efectos adversos, posponer aplicación en profilaxis pre-exposición, más no en post-exposición. (7) **Antecedente de deficiencia inmune, primaria o adquirida:** dosar respuesta adecuada, profilaxis pre-exposición sólo por vía IM. (8) **Hipersensibilidad a albúmina humana, suero bovino, proteínas de mono, kanamicina, neomicina, polimixina S, tiomersal.** (9) **Dosis de refuerzo:** en personas en constante peligro de contagio; se pueden dosar títulos de anticuerpos c/6 meses a 2 años; de lo contrario, administrar dosis de refuerzo c/2 años.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a vacuna antirrábica, enfermedad febril severa, condiciones de inmunodeficiencia, congénita o hereditaria, antecedentes familiares, o condiciones de inmunodeficiencia, primaria o adquirida.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, escalofríos, vértigo, fatiga, fiebre, cefalea, prurito, dolor, enrojecimiento, tumefacción en zona de aplicación, malestar general, mialgia, artralgia, náusea.

Raras: reacción tipo complejo-inmune (ampollas, erupción cutánea), menos frecuentes con dosis de refuerzo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos

Para las reacciones de hipersensibilidad leves: pueden administrarse antihistamínicos. Para reacciones adversas locales o leves sistémicas pueden administrarse agentes antiinflamatorios y antipiréticos (aspirina). Para el tratamiento de hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica puede administrarse adrenalina. De ser posible, no debe administrarse corticosteroides, ya que cuando se administra puede reducir la producción de anticuerpos de la rabia. Si se administra corticoide, es importante demostrar una respuesta adecuada a la vacuna de la rabia, especialmente durante la profilaxis post-exposición.

Interacciones

Medicamentos

Antimaláricos, cloroquina y otros antipalúdicos relacionados como la mefloquina, antivirales: interfieren con la respuesta de anticuerpos a la vacuna antirrábica.

Corticosteroides, inmunosupresores o radioterapia: los mecanismos normales de defensa pueden suprimirse, el uso concomitante con la vacuna de la rabia puede disminuir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna de la rabia.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C. El vial conteniendo a la vacuna adsorbida debe ser bien agitada, para asegurar una suspensión completa del adyuvante fosfato de aluminio, antes de cargarla en jeringa, no debe ser congelada; la vacuna de células humanas diploides (reconstituida con disolvente proporcionado) debe ser aplicada de inmediato, en caso contrario, descartarla. No usar si presenta coloración o partículas, o si se ha congelado. Las vacunas para aplicación IM o intradérmica no son intercambiables con respecto a la VA debe administrarse inmediatamente después de la

reconstitución. No aplicar en glúteos porque induce menor título de anticuerpos.

Información básica para el paciente

Evitar conducir y manejar máquinas por posibilidad de vértigos durante inmunización.

Advertencia complementaria

Las vacunas no deben administrarse por vía IV. La vía IM no debe utilizarse en pacientes con trastornos de coagulación como hemofilia o trombocitopenia.

VACUNA CONTRA LA RUBÉOLA R: C

Inyectable

Indicaciones

Prevención de rubéola en: (1) Niños mayores de 12 meses. (2) Mujeres en edad fértil. (3) Viajeros internacionales. (4) Personal médico. (5) Profilaxis de la rubéola.

Dosis

Adultos: la dosis es de 0,5 mL SC.

Niños: menores de 12 meses: uso no recomendado. Mayores de 12 meses: igual a adultos, una segunda dosis podría darse entre los 4 - 6 años.

Farmacocinética

Efecto protector: extensos ensayos clínicos de vacunas contra el virus de la rubéola se han realizado en más de 28 000 seres humanos en más de 20 países. El Wistar RA 27/3 cepa de la rubéola, inmunológicamente simula la infección natural. Duración del efecto protector: los niveles de anticuerpos inducidos por la vacuna, han demostrado que persisten durante 10 años sin disminución sustancial.

Precauciones

(1) **Embarazo:** evitar la gestación durante 3 meses después de la vacunación. No usar durante los 3 meses de embarazo, debido a serias malformaciones congénitas. (2) **Lactancia:** aunque las mujeres pueden excretar

el virus de la vacuna contra la rubéola en la leche materna, el RN siguen siendo generalmente asintomáticos. Por lo tanto, la lactancia materna no es una contraindicación para la vacunación. (3) **Pediatría:** no se recomienda inmunizar a menores de 12 meses, debido a que los anticuerpos maternos pueden interferir con respuesta inmune; vacunar a niños con infección VIH sin evidencia clínica de inmunosupresión; monitorizar niveles de anticuerpos post-vacunación; también se recomienda vacunar a niñas prepúberes de 11 a 13 años sin control serológico previo, los niños con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis tienen un grado de inmunosupresión, que reduce su respuesta a la vacunación. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (5) **Insuficiencia renal:** monitorizar niveles de anticuerpos post-vacunación en niños con insuficiencia renal. (6) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a vacuna antirrubéola, hipersensibilidad a vacuna de virus vivo; enfermedad febril severa. Condiciones de inmunodeficiencia congénita o hereditaria o antecedente familiar, alergia a gelatina o neomicina, trombocitopenia o trombocitopenia asociada a vacuna.

Reacciones adversas

Frecuentes: linfadenopatía o parotiditis (inflamación de las glándulas en el cuello), reacción debido a un pH ácido de la vacuna (ardor o escozor en el lugar de inyección), erupción de la piel.

Poco frecuentes: artralgia o artritis (dolor en las articulaciones), reacción alérgica (escozor, hinchazón, enrojecimiento, sensibilidad o induración en el lugar de la inyección), malestar general (sensación de incomodidad corporal), leve dolor de cabeza, dolor de garganta, secreción nasal o fiebre, náusea, neuritis óptica (dolor o sensibilidad de los ojos).

Raras: reacción anafiláctica (dificultad para respirar o tragar, urticaria, picazón, especialmente de los pies o las manos, enrojecimiento

to de la piel, especialmente alrededor de los oídos, inflamación de los ojos, cara, o en el interior de la nariz, cansancio o debilidad inusual, súbita y severa), encefalitis o meningoencefalitis (confusión, convulsiones, dolor de cabeza fuerte o continuo, rigidez en el cuello, irritabilidad inusual, o vómitos), neuropatía periférica, polineuritis o polineuropatía (dolor, entumecimiento u hormigueo en las manos, brazos, piernas o pies), púrpura trombocitopénica (hematomas o púrpura en la piel).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para reacción de hipersensibilidad leve administrar antihistamínicos y corticoides si es necesario, en caso de hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica administrar adrenalina, antihistamínicos o corticosteroides.

Interacciones

Medicamentos

Agentes inmunosupresores o radioterapia: los mecanismos de defensa normales son suprimidos, el uso concomitante de vacunas con virus de la rubéola vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, aumentar los efectos adversos de la vacuna y/o disminuir la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna contra la rubéola.

Abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, leflunomida, ustekinumab: evitar el uso concomitante de vacunas vivas.

Corticosteroides: la respuesta inmune a las vacunas es afectada por altas dosis de corticosteroides, evitar el uso concomitante de vacunas vivas.

Incompatibilidades

Preservantes, antisépticos, desinfectantes, detergentes (incluyendo los presentes en las jeringas estériles).

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Supresión temporal (4 a 6 meses) en respuesta a PPD, disminución en recuento plaquetario.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C (Liofilizado, para diluyente y la solución reconstituida). Utili-

zar solo el diluyente proporcionado para su reconstitución, alternativamente solo el diluyente para frascos de dosis única se puede almacenar entre 15 a 30°C. Proteger de la luz tanto la forma liofilizada o reconstituida de la vacuna.

La vacuna reconstituida es de color amarillo claro, descartarla después de 8 h o si sufre decoloración. Durante el traslado la vacuna debe permanecer a menos de 10°C. El congelamiento durante su transporte no afecta su potencia.

Información básica para el paciente

Condiciones que afectan el uso: sensibilidad a la vacuna contra la rubéola o alergia a la gelatina o la neomicina, el uso de la vacuna contra el virus de la rubéola en vivo durante el embarazo, no es recomendado para niños menores de 12 meses de edad, interacciones con agentes inmunosupresores o radioterapia, condiciones de inmunodeficiencia primaria o adquirida, después de recibir esta vacuna no quedar embarazadas durante 3 meses debido a la posibilidad de defectos de nacimiento, consultar con el médico antes de recibir la prueba cutánea de la tuberculina dentro de 4 a 6 sem de esta vacuna, ya que los resultados de la prueba puede verse afectada por la vacuna contra la rubéola, esperar por lo menos 14 días, esperar por lo menos 3 meses después de la administración de los productos de sangre o inmunoglobulinas para recibir la vacuna, efectos adversos: artralgias y artritis, aumenta con la edad y generalmente en las mujeres, fiebre, dolor de cabeza, secreción nasal o dolor de garganta, neuropatía periférica, polineuritis o polineuropatía, neuritis óptica, linfadenopatía o parotiditis, y malestar general pueden ocurrir de 1 a 4 semanas después de la inmunización (artralgia o artritis ocurren de 1 a 10 semanas después de la inmunización) y suelen durar menos de 1 semanas, los signos de posibles efectos secundarios: sobre todo reacción anafiláctica, encefalitis, meningoencefalitis, neuritis óptica, neuropatía periférica, polineuritis, polineuropatía, y púrpura trombocitopénica.

Advertencia complementaria

Las vacunas no deben administrarse por vía IV. La mayoría de las vacunas se administran por IM, algunas vacunas se administran por otras vías: a vía intradérmica la vacuna BCG; la vía SC profunda la de encefalitis japonesa, y la vacuna contra la varicela; la VO para el cólera, vacunas de la poliomielitis en vivo, el rotavirus y la fiebre tifoidea en vivo. La vía IM no debe utilizarse en pacientes con trastornos de coagulación como la hemofilia o trombocitopenia. Las vacunas que generalmente se administran por vía IM debe administrarse por inyección SC profunda.

VACUNA CONTRA LA TUBERCULOSIS (BCG) R: C
Inyectable

En zonas de elevada prevalencia a la TBC, la inmunización habitual de lactantes durante el primer año de vida con vacuna BCG, derivada del bacilo de Calmette-Guérin (una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*) es altamente coste-efectiva. Se ha demostrado, en diversos medios, que reduce la incidencia de TBC meníngea y miliar en la primera infancia en un 50 a 90%. Sin embargo, la valoración de su efectividad en niños mayores varía enormemente según las regiones y, dado que la eficacia contra la TBC pulmonar es dudosa, la identificación del caso y su tratamiento constituye la piedra angular del programa de control de la TBC.

Indicaciones

Profilaxis contra la infección por TBC, principalmente en el lactante y pre-escolar. Si no es vacunado al nacer debe recibir la 1era dosis en el curso del 1er año de vida.

Dosis

Adultos: TBC; profilaxis: 0,2 a 0,3 mL por vía percutánea.

Niños: TBC; profilaxis: en RN y hasta 1 mes de edad la mitad de la dosis de adultos (re-

constitución del vial en 2 mL de agua estéril sin conservantes) y en mayores de 1 mes administrar 0,2 a 0,3 mL por vía percutánea.

Farmacocinética

No existe información disponible y esta varía de acuerdo a la cepa bacteriana. La duración de la protección no está bien establecida y depende de la potencia de la cepa utilizada. Algunos estudios han demostrado que la sensibilidad a la tuberculina puede persistir hasta por 10 años luego de la vacunación, sin embargo, no se ha demostrado una relación establecida entre la sensibilidad a tuberculina y la inmunidad. Estudios clínicos y de diagnóstico en general han demostrado una reducción en la incidencia de la TBC en personas inmunizadas en comparación con personas no vacunadas.

Precauciones

(1) Embarazo: no hay estudios apropiados sobre posibilidad de daño al feto; sin embargo, no es recomendable rutinariamente. **(2) Lactancia:** se desconoce si se distribuye en la leche materna, no se han reportado problemas; sin embargo, el riesgo infantil no puede ser descartado. **(3) Pediatría:** ver dosis. **(4) Geriatría:** no hay estudios apropiados; sin embargo, no se ha reportado problemas. **(5) Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis. **(6) Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. **(7) Síndrome febril:** posponer administración. **(8) Prueba de tuberculina negativa debe ser confirmado** antes de su uso. **(9) Controlar los signos y síntomas de infección sistémica con BCG.** **(10) Los productos contienen micobacterias BCG** vivos y deben estar preparados utilizando una técnica aséptica. **(11) No debe mezclarse con otros fármacos parenterales.** **(12) En general, la vacuna BCG puede administrarse con otras vacunas vivas**, pero si no se dan al mismo tiempo, es preferible a un intervalo de 4 semanas entre cada una, aunque el plazo podrá reducirse a 10 d si es absolutamente necesario. Sin embargo, la inmunización primaria de rutina

en los bebés, incluyendo el uso de la vacuna contra la poliomielitis en vivo, necesitan ser retrasados. **(13) La vacunación con BCG debe posponerse en los pacientes con fiebre o infección de la piel generalizada**, si tuviese eczema, las vacunas BCG se debe dar en un sitio libre de lesiones debido al posible riesgo de infección diseminada. **(14) La vacuna BCG no debe administrarse a pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con infección por VIH.** Los bebés nacidos de madres VIH-positivas pueden ser vacunados una vez que la infección por VIH se ha descartado, se debe considerar la vacunación en niños de estatus sanitario desconocido en áreas de alta prevalencia de TBC si no hay signos sugestivos de infección por VIH.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los productos de BCG o a cualquiera de sus componentes. RN con menos de 2 kg de peso. Infección por VIH (no está contraindicada en el RN con posible infección asintomática transmitida de madre infectada), malignidad hematológica. Infecciones dérmicas extensas. Fiebre de origen desconocido, edema generalizado, tratamiento antimicobacteriano. En pacientes que toman terapia antimicobacteriana, y aquellos con antecedentes de TBC o una prueba cutánea de la tuberculina. Los RN en contacto con una familia conocida o sospechada, caso de TBC activa no deben ser vacunadas. Los pacientes inmunocomprometidos.

Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones severas se relacionan con una inadecuada técnica de administración. Entre la 2da y 6ta sem aparece una pequeña induración en el lugar de la administración, puede progresar a pápula o úlcera de un diámetro aproximado de 10 mm que cicatriza en 6 a 12 semanas.

Frecuentes: absceso, reacción dérmica descamativa, granuloma, linfadenitis, ulceración en el sitio de administración.

Raras: linfadenopatía, axilar o cervical, induración, enfermedad similar a Influenza, úlcera en el sitio de la inyección, micobacteriosis

diseminada, infección por *Mycobacterium bovis* linfadenopatía supurativa, con drenaje de senos paranasales, percutáneo, secreción purulenta de la herida en el sitio de la punción percutánea.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas de soporte. Si hay sospecha de infección diseminada por BCG, iniciar tratamiento antituberculoso a la brevedad. En caso de úlcera con secreción en el lugar de administración puede utilizarse un apósito seco que no impida el acceso del aire circulante.

Interacciones

Medicamentos

Abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, leflunomida, ustekinumab: evitar el uso concomitante de vacunas vivas.

Antituberculosos: pueden disminuir la eficacia de la vacuna.

Corticosteroides: la respuesta inmune a las vacunas es afectada por altas dosis de corticosteroides, evitar el uso concomitante de vacunas vivas.

Inmunosupresores: pueden interferir con la respuesta inmune a la vacuna.

Vacuna de virus muerto: aplicarlas 7 d antes o 10 d después de BCG.

Vacunas de virus vivo (atenuado): puede administrarse con la vacuna contra sarampión, DTP y poliovirus; sin mezclarlas en una sola jeringa (parenterales), pero, si no es posible administrarlas el mismo día, deberán recibirse transcurridas no menos de 3 a 4 sem; sin embargo, en lactantes no es necesario retardar la inmunización primaria, incluida la antipoliomielítica.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Seroconversión positiva a PPD, en mayoría de pacientes usualmente entre 6 a 12 semanas después de BCG; que a través de los años puede virar nuevamente a reacción negativa.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C. Proteger de la luz. Debe reconstituirse con el solvente adjunto.

Generalmente la presentación es para 10 ó 20 dosis. En refrigeración esta vacuna tiene una vida de hasta 12 meses. Una vez reconstituido debe utilizarse inmediatamente o descartarla luego de 2 horas. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Informar sobre las reacciones adversas potenciales. Este medicamento puede causar micobacteriosis diseminada, la vacuna BCG puede causar linfadenopatía percutánea, lesiones, úlcera o una descarga purulenta en el sitio de inyección, instruir al paciente para informar sobre signos y síntomas de infección sistémica con BCG (contra la gripe-como síntomas, fiebre, tos, artralgia, sudoración, fatiga).

Advertencia complementaria

Uso de procedimientos adecuados de manipulación y eliminación (adultos y niños mayores de 1 mes), la reconstitución debe realizarse con 1 mL de agua estéril para inyección, mover suavemente para mezclar (lactantes menores de 1 mes), reconstituir con 2 mL de agua estéril para inyección, sitio preferido de la vacunación es la región deltoidea, la piel debe ser perforada para la vacunación exitosa y la vacuna repartidas en el sitio de punción. Si BCG se administra accidentalmente a una persona con una infección tuberculosa, la respuesta a la vacuna se acelera y, en general se caracteriza por una reacción de induración mayor de 5 mm de diámetro en 24 - 48 horas, la formación de una pústula de un plazo de 5 - 7 días, y la formación de costras y la curación en 10 - 15 días.

VACUNA CONTRA LAS R: C PAROTIDITIS

Inyectable

Indicaciones

Inmunización contra la parotiditis en niños a partir de los 12 meses. La vacunación contra las paperas también está indicada en los niños mayores y en los adultos no inmunes. La inmunización suele adquirirse de por vida.

Dosis

Adultos y adolescentes: SC, 0,5 mL, de preferencia en la cara externa del brazo.

Niños: mayores de 12 meses de edad, dosis de adultos; hasta 12 meses de edad: no se recomienda.

Farmacocinética

Una sola inyección de la vacuna se ha demostrado que induce anticuerpos neutralizantes de parotiditis en aproximadamente el 97% de los niños susceptibles y aproximadamente el 93% de los adultos susceptibles. El patrón de respuesta de anticuerpos se asemeja a la observada, después de las paperas naturales. Proporciona protección duradera contra la enfermedad, los niveles de anticuerpos, se ha demostrado, que persisten durante al menos 15 años.

Precauciones

Precaución en niños con antecedentes de convulsiones febriles. En pacientes que han recibido gammaglobulina humana o una transfusión sanguínea, se ha de esperar al menos tres meses para la vacunación, ya que cabe la posibilidad de haber adquirido anticuerpos de la parotiditis que podrán inactivar la vacuna. Se puede aplicar simultáneamente la vacuna triple inyectable DTP, así como la vacuna de la poliomielitis oral, y las vacunas contra el sarampión y la rubéola.

(1) Embarazo: aunque la vacuna contra la papera ha sido capaz de infectar la placenta y el feto, no hay pruebas de que provoque malformaciones congénitas en los seres humanos. Sin embargo, debido al riesgo teórico de daño fetal, es importante evitar dar las vacunas de virus vivos a mujeres embarazadas, cuando se combina con virus vivos de rubéola, no debe administrarse a las mujeres que saben que están embarazadas o que estén pensando en quedar embarazadas en los próximos 3 meses. Las mujeres vacunadas con la vacuna monovalente de virus de la parotiditis deben evitar quedar embarazadas durante 30 días después de la vacunación. **(2) Lactancia:** no se sabe si la vacuna contra las paperas se

distribuye en la leche materna. Sin embargo, no han sido documentados problemas en humanos. **(3) Pediatría:** la vacunación contra las paperas son una parte de la inmunización infantil de rutina. Por lo tanto, los niños de 12 meses de edad y mayores deben recibir la vacuna combinada contra sarampión, paperas y rubéola en lugar de una vacuna contra un solo antígeno. Los niños que recibieron la vacuna monovalente de virus de la parotiditis en vivo y no vacuna combinada contra sarampión, paperas y rubéola en o después de su primer cumpleaños también deben recibir una dosis primaria de vacunas contra sarampión y virus de la rubéola. **(4) Insuficiencia renal:** los niños con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis, tienen un grado de inmunosupresión que reduce su respuesta a la vacunación, puede ser necesario controlar los niveles de anticuerpos después de la vacunación y revacunar a los niños que no han podido demostrar la seroconversión. **(5) Antecedentes de convulsiones febriles.** **(6) Pacientes que han recibido gammaglobulina humana o transfusión sanguínea.** **(7) Alergia a neomicina, gelatina, trombocitopenia.**

Contraindicaciones

Afecciones febriles agudas. Hipersensibilidad a neomicina, huevos, pollo, plumas de pollo. Embarazo: se ha de evitar el embarazo en el transcurso de los tres meses siguientes a la vacunación, condiciones de inmunodeficiencia congénita o hereditaria o antecedentes familiares, condiciones de inmunodeficiencia primaria o adquirida.

Reacciones adversas

Frecuentes: infección subclínica, elevación de la T^o (rara vez supera los 39,5°C). Reacciones alérgicas cutáneas, eritema, induración y dolor en el lugar de la inyección. Inflamación de la parótida. Reacción anafiláctica, encefalitis o meningoencefalitis, fiebre de más de 39,4°C; orquitis en postpubescentes y hombres adultos, púrpura trombocitopénica, ardor o quemazón en el sitio de inyección de tipo retardado, reacción alérgica mediada por células.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para una reacción de hipersensibilidad leve administrar antihistamínicos y en su caso corticosteroides. En hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica administrar adrenalina, antihistamínicos o corticosteroides, también pueden ser administrados según sea necesario.

Interacciones

Medicamentos

Gammaglobulinas humanas, transfusión sanguínea: posibilidad de que la vacuna fracase debido a la adquisición pasiva de anticuerpos contra parotiditis.

Corticosteroides o inmunosupresores o tratamiento con radiación: los mecanismos de defensa están suprimidos, el uso concomitante con la vacuna contra el virus de parotiditis puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, puede aumentar efectos adversos del virus de la vacuna y/o disminuir la respuesta del paciente frente a virus vivo de la vacuna contra la parotiditis.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8°C. La congelación no afecta a la vacuna liofilizada, el diluyente puede almacenarse en el refrigerador o a T^o ambiente y no debe congelarse. Proteger de la luz. Durante el transporte se deben respetar las condiciones recomendadas para la conservación, especialmente en climas cálidos. El almacenamiento inadecuado y protección pueden inactivar el virus, utilizar la vacuna reconstituida tan pronto como sea posible. La vacuna reconstituida es de color amarillo claro. No debe utilizarse si está descolorida.

Información básica para el paciente

Esta vacuna puede administrarse como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubéola.

Advertencia complementaria

Cuando esterilice jeringas antes de la vacunación, tener cuidado de evitar conservantes,

antisépticos, detergentes, desinfectantes dado que el virus de la vacuna es fácilmente inactivado por estas sustancias, se recomienda que solo el diluyente suministrado por el fabricante sea utilizado, se administra por vía SC. Si bien no se recomienda de forma rutinaria, la administración IM se considera eficaz y segura, no debe administrarse por vía IV.

VACUNA CONTRA LA R: C VARICELA

Inyectable

Indicaciones

Vacunación frente a varicela.

Dosis

Adultos y adolescentes: SC, 0,5 mL, de preferencia en la cara externa del brazo: primera dosis, segunda dosis cuatro a ocho sem después de la primera dosis.

Niños: de 12 meses a 12 años de edad SC, 0,5 mL en una sola dosis, de preferencia en la cara externa del brazo. Niños hasta 12 meses de edad: no se recomienda.

Farmacocinética

Todos los estudios demuestran las altas tasas de protección contra infecciones graves. La varicela en los vacunados ha sido mucho más suave que la que se produce en niños no vacunados, con menor número de lesiones de la piel, tasas más bajas de la fiebre y la recuperación rápida. A veces, la enfermedad es tan leve que no es fácilmente reconocible como varicela, porque las lesiones cutáneas pueden parecerse a picaduras de insectos. Sin embargo, los vacunados con enfermedad leve pueden ser potencialmente infecciosos a personas susceptibles.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios en seres humanos. Sin embargo, los efectos de la vacuna contra la varicela de virus vivos en el feto se desconocen, por lo tanto, las mujeres embarazadas no deben vacunarse.

se. Cuando las mujeres post-púberes están inmunizadas, debe evitarse el embarazo durante 30 días después de la inmunización. Se recomienda que el embarazo sea durante los 3 meses siguientes a la inmunización con la vacuna de virus vivo contra la varicela. En la mayoría de circunstancias, la decisión de interrumpir un embarazo no debe ser en función de si la vacuna fue administrada durante el embarazo. **(2) Lactancia:** no se sabe si el virus de vacuna contra la varicela se distribuye en la leche materna o si le es infecciosa para los niños. Sin embargo, la vacuna de virus vivo contra la varicela puede ser considerada, para una madre en periodo de lactancia, susceptible si el riesgo de exposición al VZV natural es alta. **(3) Pediatría:** no hay información disponible sobre la reactividad, inmunogenicidad, o eficacia de la vacuna de virus vivo contra la varicela en lactantes y niños de hasta 12 meses de edad. No administrar salicilatos durante 6 sem después de la vacuna de virus vivos contra la varicela; se ha dado una asociación entre el síndrome de Reye, varicela natural y salicilatos bien establecida. **(4) Geriatría:** no hay información disponible sobre la relación de edad a los efectos de la vacuna de virus vivo contra la varicela en pacientes geriátricos, las personas de edad avanzada presentan frecuentemente una disminución de sus funciones fisiológicas, se recomienda evaluar cuidadosamente su estado de salud antes de vacunarlas. **(5) Personas que padecen una afección subyacente:** enfermedad cardiovascular, renal, hepática, hematológica o anomalías del desarrollo. **(6) Personas que, en los dos días siguientes a una vacunación anterior, desarrollaron fiebre o síntomas de alergia: una erupción cutánea.** **(7) Personas con antecedentes de crisis epilépticas.** **(8) Personas en las que ya se diagnosticó una inmunodeficiencia.** **(9) Personas que padecen enfermedades acompañadas de una disfunción del sistema inmunológico o que reciben un tratamiento supresor de la función inmunológica.** **(10) Personas**

presuntamente alérgicas a uno de los componentes de la vacuna.

Contraindicaciones

Enfermedad febril, condiciones de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, o antecedentes, condiciones de inmunodeficiencia primaria o adquirida, TBC activa no tratada, alergia a gelatina, hipersensibilidad a neomicina, sensibilidad a la vacuna contra el virus vivo de la varicela, personas con desnutrición severa, personas que padecen una enfermedad aguda cardiovascular, renal o hepática, personas con antecedentes de reacción anafiláctica a los componentes de esta vacuna en el pasado, mujeres embarazadas, personas que no deben ser vacunadas por otros motivos, pacientes con antecedentes de crisis convulsivas en el último año previo a la vacunación, personas con inmunidad celular alterada o cuentas de linfocitos menores a 500 mm^3 , personas que han recibido alguna vacuna de microorganismos vivos (polio, sarampión, rubéola, parotiditis, BCG, etc.) en un lapso menor a 4.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: el día posterior a la vacunación puede presentarse una reacción de hipersensibilidad que se acompaña de erupción cutánea, urticaria, eritema, prurito y fiebre, inflamación e induración en el sitio de inyección.

Muy raras: síntomas anafilactoides: urticaria, disnea, edema de labios o laringe, en pacientes de alto riesgo, puede aparecer una erupción papular y/o vesicular acompañada de fiebre, entre 14 y 30 días después de la vacunación, esta reacción clínica suele observarse en alrededor de 20% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda, la vacunación de pacientes de alto riesgo puede conducir más tarde al herpes zoster, pero su incidencia es inferior o igual a aquélla registrada en las personas no vacunadas que contraen la varicela natural, linfadenopatía, mialgia o artralgia, trombocitopenia, fiebre de $37,7^\circ\text{C}$ o más pero inferior a 39°C , dolor, enrojecimiento o dolor en lugar de la inyección, efectos GI respiratorios.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Para una reacción de hipersensibilidad leve administrar antihistamínicos y en su caso corticosteroides. En anafilaxia leve, antihistamínicos o adrenalina SC puede ser todo lo necesario si la condición progresa lentamente y no es peligrosa para la vida, independientemente del órgano o sistema afectado, en estas circunstancias, los riesgos asociados con la administración de adrenalina por vía IV son superiores a los beneficios.

En caso de hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica administrar adrenalina, antihistamínicos o corticosteroides también pueden ser administrados según sea necesario epinefrina es el tratamiento de elección para la hipersensibilidad grave o reacción anafiláctica. Si la condición del paciente no es estable, la epinefrina debe ser infundida. La norepinefrina puede ser preferible si no hay broncoespasmo. Para broncoespasmo, epinefrina debe administrarse con corticosteroides. Otros broncodilatadores, como albuterol aminofilina por IV o por nebulización, también deben ser considerados.

Interacciones

Medicamentos

Transfusión y administración de preparados de gammaglobulina: esta vacuna puede ser ineficaz en las personas que recibieron hemoderivados o preparados de gammaglobulina en los 3 meses previos a la vacunación.

Otras vacunas vivas: las personas que deben recibir otras vacunas vivas (vacuna oral contra la polio, contra sarampión, paperas, rubéola, BCG o contra la fiebre amarilla), se recomienda dejar transcurrir por lo menos 4 sem antes de la vacunación.

Agentes inmunosupresores o tratamiento de radiación: los mecanismos normales de defensa están suprimidos.

El uso concomitante de la vacuna de virus vivos contra la varicela: puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, puede aumentar efectos adversos de la vacuna y/o

puede disminuir la respuesta del paciente frente al virus vivo de la vacuna contra la varicela.

Fármacos inmunosupresores: personas que están tomando fármacos inmunosupresores pueden desarrollar una erupción más extensa asociada a la vacuna o enfermedad diseminada. El intervalo entre la interrupción de los medicamentos que causan inmunosupresión y la restauración de la capacidad del paciente para responder al virus vivo de la vacuna contra la varicela, depende de la intensidad y el tipo de medicación inmunosupresora utilizada, enfermedad subyacente, y otros factores.

Salicilatos: se recomienda no administrar salicilatos durante 6 sem después de la vacuna contra la varicela porque se ha dado una asociación entre el síndrome de Reye, varicela natural y salicilatos bien establecida.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 a 8 °C. La vacuna no debe usarse después de la fecha de caducidad.

Información básica para el paciente

Como sucede con otras vacunas, la vacuna contra la varicela no protege completamente a todos los individuos frente a la varicela adquirida natural.

Advertencia complementaria

La vacuna debe reconstituirse justo antes de la vacunación y administrarse inmediatamente después de la reconstitución, el contenido de esta vacuna debe examinarse cuidadosamente en el momento de la reconstitución y no debe usarse si se detecta un precipitado, es sensible a la luz y pierde rápidamente su actividad, manténgala alejada de la luz directa, tanto antes como después de la reconstitución.

20.1 Inhibidores de la colinesterasa y relajantes musculares de acción periférica

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (**edrofonio, neostigmina y piridostigmina**) prolongan la acción de la acetilcolina, facilitando la transmisión de los impulsos a través de la placa mioneural.

Edrofonio, tiene una acción muy corta y es utilizado principalmente como prueba de ayuda diagnóstica en miastenia gravis. También puede utilizarse en el tratamiento inicial de la crisis miasténica, para el diagnóstico diferencial entre una crisis colinérgica o miasténica y para revertir efectos no severos de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. No es recomendado para el tratamiento de mantenimiento de miastenia gravis.

Neostigmina, produce un efecto terapéutico hasta por 4 horas, siendo su principal desventaja su pronunciado efecto muscarínico, teniendo que recurrirse a fármacos antimuscarínicos como atropina. La forma parenteral es preferida en crisis miasténica y para revertir los efectos de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes; ocasionalmente, como prueba de ayuda diagnóstica.

Piridostigmina, por sus efectos muscarínicos de menor intensidad, inicio de acción lenta y la duración de su efecto más prolongado en relación a la neostigmina, es preferida para la terapia oral de mantenimiento. La forma inyectable es utilizada en los casos donde la

administración oral no es posible, también en crisis miasténica y para revertir los efectos de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

ATRACURIO BESILATO R: C

Inyectable 10 mg/mL

Indicaciones

Relajación muscular en la anestesia general, para facilitar la intubación endotraqueal y proveer relajación del músculo esquelético durante procedimientos quirúrgicos o ventilación mecánica.

Dosis

Adultos y niños mayores a 2 años: IV inicialmente, 0,4 a 0,5mg/kg lo que brindará relajación adecuada por 20 - 35 min. Mantenimiento: EV 0,08 a 0,1 mg/kg a 20 min después de la dosis inicial, se puede repetir c/15 a 25 min según necesidad clínica. Alternativamente por infusión IV 0,009 a 0,01 mg/kg/min hasta obtener el bloqueo deseado y ajustar luego la velocidad de infusión.

Niños de 1 mes a 2 años, con halotano: EV iniciar con 0,3 a 0,4 mg/kg y ajustar la dosis de mantenimiento según necesidad clínica.

Farmacocinética

Absorción solo IV. Inicio de acción entre 2 a 2,5 minutos. Duración del efecto entre 20 a 35 minutos. Efecto máximo entre 3 a 5 minutos. Las dosis repetidas no producen efecto acumulativo. Se distribuye principalmente en líquido

extracelular. Cruza la placenta. Unión a proteínas plasmáticas en 82%. Cruza la placenta. Metabolismo principalmente plasmático. Sin metabolismo hepático o renal. Excreción: renal, 6 a 11% inalterado, y biliar. Su $t_{1/2}$ de eliminación es 20 minutos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** estudios en animales han mostrado potencial teratogénico e incremento en la probabilidad de abortos. No se dispone de estudios adecuados en seres humanos. Existe el riesgo de depresión respiratoria neonatal. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación, y solo debe ser usado según criterio médico en base a evaluación del riesgo-beneficio. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna. Usar con precaución. (3) **Pediatría:** la eficacia y seguridad en niños menores a 1 mes no ha sido establecido. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen su seguridad. Prescribir con cautela. (5) **Insuficiencia renal:** sin ajuste en la dosificación. (6) **Insuficiencia hepática:** sin ajuste en la dosificación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al atracurio o al alcohol bencílico, miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert, asma.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: puede ocurrir liberación de histamina con los efectos inherentes (edema, eritema, rubor, rash, prurito), náuseas.

Raras: reacciones alérgicas severas (anafilaxia, reacciones anafilactoides); debilidad muscular prolongada y miopatía en pacientes en UCI, bronco espasmo, hipotensión, taquicardia, paro cardíaco, bochorno, bradicardia, vasodilatación, colapso circulatorio.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Mantener permeable la vía aérea y continuar con ventilación mecánica o manual hasta que se recupere la respiración normal. La adminis-

tración de un agente anticolinesterasa como neostigmina, edrofonio, o piridostigmina, con un anti colinérgico como atropina facilita la reversión del bloqueo neuromuscular. La recuperación se evalúa por el tono muscular y la actividad respiratoria.

Interacciones

Medicamentos

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes: efecto sinérgico variable.

Bloqueadores despolarizantes (cloruro de succinilcolina): no se recomienda administrar conjuntamente para prolongar el efecto del atracurio, ya que podría resultar en un bloqueo prolongado y complejo, difícil de revertir con fármacos anticolinesterásicos.

Anestésicos generales (isoflurano, enflurano y halotano): actividad bloqueadora neuromuscular aditiva (20 a 50%).

Antimicrobianos (aminoglucósidos, polimixinas), antiarrítmicos (procainamida, lidocaína, quinidina), diuréticos, calcio antagonistas: magnitud y/o duración del bloqueo puede ser aumentado como resultado de su interacción.

Litio: puede potenciar o prolongar el efecto bloqueador neuromuscular.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se dispone de información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener en refrigeración entre 2 a 8°C. Evitar congelar. Fuera de refrigeración el fármaco solo puede ser utilizado dentro de los 14 días siguientes, inclusive si se vuelve a refrigerar.

Información básica para el paciente

Este fármaco deberá ser utilizado sólo por profesionales experimentados y en ambientes que posean equipos, así como fármacos para procedimientos de reanimación.

Advertencia complementaria

Es compatible con las siguientes soluciones para infusión, durante el tiempo especificado entre paréntesis: solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (24 h), solución glucosada

al 5% (24 h) y solución de lactato ringer (8 h). Cuando se hacen diluciones en las soluciones arriba mencionadas, para obtener concentraciones de besilato de atracurio de 0,5 mg/mL o superiores, las soluciones resultantes serán estables a la luz del día y a temperaturas de hasta 30°C, por los períodos antes especificados.

El atracurio es inactivado por un pH elevado, de manera que no debe mezclarse en la misma jeringa con agentes alcalinos. Una vez administrado se debe lavar la vena haciendo fluir solución fisiológica en cantidad suficiente. Cuando se administren otros medicamentos a través de la misma línea venosa, se deberá lavar esta con una cantidad suficiente de solución fisiológica durante un período de 60 segundos.

ROCURONIO BROMURO

R: C

Inyectable 10 mg/mL / 5 mL

Indicaciones

Relajación muscular en la anestesia general, para facilitar la intubación endotraqueal y proveer relajación del músculo esquelético durante procedimientos quirúrgicos o ventilación mecánica.

Dosis

Adultos: IV intubación, 0,6 mg/kg. Mantenimiento: IV en bolo 0,15 mg/kg, repetidos según necesidad ó 0,005 a 0,01 mg/kg/min.

Niños mayores a 1 mes: Intubación, junto al halotano, 0,6 mg/kg IV. Mantenimiento: 0,15 mg/kg IV en bolo o por infusión IV 0,005 a 0,01 mg/kg/min.

Farmacocinética

Absorción sólo IV. Inicio de acción en 1 minuto, efecto máximo en 2 minutos y duración del efecto entre 30 a 40 minutos. Las dosis repetidas no producen efecto acumulativo. La distribución es amplia, y no varía con la edad, pero se altera en insuficiencia renal y hepática. Unión a proteínas plasmáticas 30%. Metabolismo hepático. Excreción renal 30%

en 12 a 24 horas y biliar 30 a 40%. Su t_{1/2} de eliminación es 96 minutos.

Precauciones

(1) Embarazo: estudios en animales no han demostrado potencial teratogénico. No se dispone de estudios adecuados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación, y solo debe ser usado según criterio médico en base a evaluación del riesgo-beneficio. **(2) Lactancia:** se excreta en leche materna. Usar con precaución. **(3) Pediatría:** no se recomienda su uso en neonatos. **(4) Geriatría:** los ancianos muestran la misma sensibilidad que los adultos al rocuronio. **(5) Insuficiencia renal:** prescribir con cautela. **(6) Insuficiencia hepática:** prescribir con cautela.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio o bromuros.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: arritmia, náuseas, vómito, hipo, rash, edema en el lugar de la inyección, prurito.

Raras: reacciones alérgicas severas (anafilaxia, reacciones anafilactoides), miopatía en pacientes en UCI, broncoespasmo, hipotensión, taquicardia, paro cardíaco, bochorno, bradicardia, vasodilatación, colapso circulatorio.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Mantener permeable la vía aérea y continuar con ventilación mecánica o manual hasta que se recupere la respiración normal. La administración de un agente anticolinesterasa como neostigmina, edrofonio, o piridostigmina, con un anti colinérgico como atropina facilita la reversión del bloqueo neuromuscular.

Interacciones

Medicamentos

Adrenalina, azatioprina, teofilina y cloruro de calcio: pueden disminuir el efecto de rocuronio.

Aminoglucósidos, polipéptidos, dosis elevadas de metronidazol, diuréticos, bloqueadores adrenérgicos, tiamina, IMAO, quinidina, protamina, bloqueadores adrenérgicos, sales de magnesio: pueden potenciar el bloqueo neuromuscular.

Anestésicos volátiles, tiopental, ketamina, propofol: aumenta el efecto bloqueador neuromuscular.

Corticosteroides usados crónicamente, fenitoína, carbamazepina: la administración previa de estos fármacos puede disminuir el efecto de rocuronio.

Litio: puede potenciar o prolongar el efecto bloqueador neuromuscular.

Neostigmina, piridostigmina: antagonizan los efectos del rocuronio.

Otros bloqueadores musculares no despolarizantes: potencian el bloqueo neuromuscular.

Amfotericina B, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, hidrocortisona, insulina, ketorolaco, lorazepam, diazepam, metilprednisolona, dexametasona, eritromicina, tiopental, vancomicina, famotidina, trimetoprima, lípidos IV: incompatibles.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se dispone de información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en refrigeración entre 2 a 8°C. Evitar congelar. Fuera de refrigeración el fármaco solo puede ser utilizado dentro de los 60 días siguientes.

Información básica para el paciente

Este fármaco deberá ser utilizado sólo por profesionales experimentados y en ambientes que posean equipos, así como fármacos para procedimientos de reanimación. No se recomienda manejar vehículos u operar maquinaria pesada en las 24 horas posteriores a la recuperación del bloqueo neuromuscular.

Advertencia complementaria

El rocuronio bromuro es compatible en soluciones de cloruro de sodio 0,9%, dextrosa 5%, agua estéril para inyección y lactato Ringers.

El fármaco es estable en dichas soluciones, en bolsas plásticas por 24 horas, botellas de vidrio y bomba de infusión, a concentraciones menores a 5 mg/mL, a temperatura ambiente. El fármaco es inactivado por un pH elevado, de manera que no debe mezclarse en la misma jeringa con agentes alcalinos. No usar si hay partículas presentes en la solución farmacológica.

**SUXAMETONIO
CLORURO
(SUCCINILCOLINA)**

R: C

Inyectable 500 mg

Indicaciones

(1) Coadyuvante de la anestesia general para inducir relajación muscular en procedimientos de corta duración (usualmente para facilitar la intubación endotraqueal). **(2)** Convulsiones inducidas farmacológica o eléctricamente.

Dosis

Adultos: procedimientos quirúrgicos cortos: IV inicialmente, 0,6 a 1,1 mg/kg, repetir de acuerdo a respuesta, luego IM 3 a 4 mg/kg sin exceder los 150 mg.

Procedimientos quirúrgicos largos: IV inicialmente, 0,6 a 1,1 mg/kg, luego individualizar la dosis para mantener un grado de relajación necesaria; en infusión IV se recomienda 0,5 a 10 mg/min, dependiendo del paciente y el grado de relajación.

Niños: IM 2,5 mg/kg (no exceder de 150 mg) o IV 1 a 2 mg/kg; se puede repetir de acuerdo a la respuesta del paciente.

Farmacocinética

Por vía IV tiene una rápido inicio de acción (0,5 - 1 minuto) y corto tiempo de duración (10 minutos). El efecto luego de la administración IM se inicia a los 2 - 3 minutos, el cual persiste por 10 - 30 minutos. Se distribuye en el líquido extracelular y alcanza el sitio de acción. No cruza la barrera placentaria. Hasta un 10% es excretado en forma inalterada por la orina, el resto es rápidamente hidrolizado

por la pseudocolinesterasa plasmática a colina y succinilmonocolina. Esta última tiene actividad farmacológica siendo parcialmente excretada por la orina, siendo el remanente hidrolizado a metabolitos inactivos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria; no se han realizado estudios adecuados que demuestren teratogenicidad. (2) **Labor de parto:** puede ocasionar depresión respiratoria o reducción de la actividad del músculo esquelético en el neonato, cuando se usa en cesárea. (3) **Lactancia:** estudios no han demostrado problemas. (4) **Pediatría:** los niños son más susceptibles a mioglobinemia, mioglobinuria, bradicardia, hipotensión y arritmias cardíacas. (5) **Geriatría:** ajustar dosis de acuerdo a su función renal, hepática y enfermedades concomitantes. (6) **Insuficiencia renal:** puede producirse aumento del efecto relajante muscular, riesgo de hipercalemia. (7) **Insuficiencia hepática:** puede incrementarse el efecto, por disminución de la actividad de la pseudocolinesterasa. (8) **Hipercalemia, hipoxia, hipercarbía, quemaduras severas, toxicidad por digitálicos, trauma severo, enfermedad neuromuscular, paroplejía, trauma de columna:** pueden producirse arritmias y llegar al paro cardíaco. (9) **Carcinoma broncogénico:** puede incrementar el efecto bloqueante neuromuscular. (10) **Insuficiencia cardíaca y estados edematosos:** pueden retrasar su acción. (11) **Estados con liberación de histamina peligrosa.** (12) **Desórdenes con niveles altos de pseudocolinesterasa, como anemia severa, deshidratación, insecticidas, enfermedad hepática, malnutrición, embarazo:** pueden producir depresión respiratoria prolongada. (13) **Desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido-base.** (14) **Hipertermia maligna, miastenia grave.** (15) **Glaucoma, cirugía intraocular.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al suxametonio.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor muscular y rigidez postoperatoria (por fasciculaciones que ocurren inmediatamente después de administrado el medicamento).

Poco frecuentes: mioglobinemia, arritmias, hipertensión o hipotensión arterial, broncoespasmo, apnea, hipercalemia, hipertermia salivación.

Raras: aumento de presión intraocular; puede ocasionar liberación de histamina.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No es antagonizada por un inhibidor de la colinesterasa como neostigmina o piridostigmina; sin embargo, si se ha utilizado por un período prolongado de tiempo, puede intentarse administrar un inhibidor de la colinesterasa (asociado a atropina) para antagonizar la acción relajante muscular.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglucósidos, clindamicina, lincomicina, anticoagulante citrato (transfusiones masivas), anestésicos locales (altas dosis): pueden producir efectos aditivos de bloqueo neuromuscular.

Digitálicos: pueden incrementar el riesgo de arritmias cardíacas.

Sales de magnesio, procainamida, piridostigmina: pueden potenciar el bloqueo neuromuscular.

Anticolinesterásicos como neostigmina, piridostigmina: pueden reforzar el efecto bloqueante neuromuscular a altas dosis.

Opiáceos: pueden producir efectos aditivos sobre la depresión respiratoria, e incrementar la severidad de bradicardia e hipotensión; también pueden incrementar la liberación de histamina (puede ser reducido empleando antihistamínicos).

Anestésicos volátiles (halotano): pueden producir efectos aditivos de bloqueo neuromuscular, incrementa riesgo de hipertermia maligna.

Antimiasténicos: pueden antagonizar el efecto bloqueante neuromuscular.

Ciclofosfamida y tiotepa: refuerzan el efecto bloqueante neuromuscular.

Litio (uso crónico): potencia o prolonga el efecto bloqueante neuromuscular.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar la concentración del potasio sérico.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 2 - 8°C. Proteger de la luz. Las diluciones para infusión deben ser usadas dentro de las 24 horas. Es incompatible con soluciones alcalinas como barbitúricos y no deben mezclarse en la misma jeringa.

Información básica para el paciente

Causa depresión respiratoria, solo debe ser utilizado por personal capacitado y con equipo adecuado para ventilación asistida.

Advertencia complementaria

Para reducir la salivación y espasmos musculares se puede premedicar con atropina, y aplicar una dosis baja de un relajante muscular no despolarizante. Su uso siempre debe estar acompañado de una adecuada anestesia o sedación, pues no tiene efecto sobre el estado de conciencia, ni el umbral del dolor.

**VECURONIO
BROMURO**

R: C

Inyectable 4 mg

Indicaciones

Coadyuvante de la anestesia general para inducir relajación muscular.

Dosis

Adultos: IV 0,08 a 0,10 mg/kg, pueden administrarse dosis suplementarias de 0,01 a 0,015 mg/kg después de 25 a 45 min; luego c/15 min, según necesidad.

Niños menores de 1 año: La dosis debe ser individualizada. **De 1 a 10 años:** usualmente requieren una dosis ligeramente mayor que los adultos (mg/kg); luego, infusión IV 0,001 mg/kg/min ajustando la dosis al requerimiento.

Farmacocinética

Administración IV. Inicio de acción en el primer minuto. Efectos pico dentro de los 3 - 5 minutos. Duración de acción entre 25 a 40 minutos. Dosis repetidas pueden incrementar la magnitud y la duración de la acción. Unión a proteínas plasmáticas en 60 a 90%. El Vd puede estar disminuido en niños y adultos mayores. Metabolismo hepático por desacetilación. La excreción es biliar (50%) y renal (33 - 35%). Presenta excreción bifásica con un t_{1/2} de distribución de 3 - 9 minutos y un t_{1/2} de eliminación de 65 - 75 minutos.

Precauciones

(1) **Embarazo:** cruza la barrera placentaria. (2) **Labor de parto:** puede ocasionar depresión respiratoria o reducción de la actividad del músculo esquelético en el neonato, cuando se usa en cesárea. (3) **Lactancia:** no se han reportado problemas en humanos. (4) **Pediatría:** menores de 1 año son más sensibles al efecto y duración del relajante muscular. (5) **Geriatría:** de acuerdo a su función renal, hepática y enfermedades concomitantes, puede ser necesario ajustar la dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** puede incrementarse el efecto. (7) **Insuficiencia renal:** puede producirse aumento del efecto relajante muscular. (8) **Miastenia grave:** pequeñas dosis pueden tener un profundo efecto. (9) **Insuficiencia cardíaca y estados edematosos:** pueden retrasar su acción. (10) **Desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido-base.** (11) **Carcinoma broncogénico:** puede incrementarse el efecto bloqueante neuromuscular.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al vecuronio y a bromuros.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, bradicardia, hipotensión, arritmias cardíacas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Administrar un inhibidor de la colinesterasa como neostigmina o piri-

dostigmina (asociado a atropina), para antagonizar la acción relajante muscular.

Interacciones

Medicamentos

Aminoglucósidos, clindamicina, lincomicina, anticoagulante, citrato (transfusiones masivas), anestésicos locales (altas dosis): pueden producir efectos aditivos de bloqueo neuromuscular.

Sales de magnesio, procainamida, quinidina: pueden potenciar el bloqueo neuromuscular.

Opiáceos: pueden producir efectos aditivos sobre la depresión respiratoria, e incrementar la severidad de bradicardia e hipotensión.

Anestésicos volátiles (halotano): pueden producir efectos aditivos de bloqueo neuromuscular, se debe disminuir la dosis de vecuronio en un 15%.

Antimiasténicos: pueden antagonizar el efecto bloqueante neuromuscular.

Carbamazepina, fenitoína: antagonizan bloqueo neuromuscular.

Sales de calcio: pueden revertir el bloqueo neuromuscular.

Medicamentos que produzcan hipokalemia (corticoides, diuréticos, amfotericina B): pueden potenciar el bloqueo neuromuscular.

Almacenamiento y estabilidad

El polvo liofilizado debe mantenerse entre 15 - 30°C. Mantener en lugar seco. Proteger de la luz. Las soluciones reconstituidas o las diluciones son estables por 24 horas a temperatura ambiente expuestas a la luz del día. Es incompatible con soluciones alcalinas.

Información básica para el paciente

Causa depresión respiratoria, sólo debe ser utilizado por personal capacitado y con equipo adecuado para ventilación asistida.

Advertencia complementaria

Su uso siempre debe estar acompañado de una adecuada anestesia o sedación, pues no tiene efecto sobre el estado de conciencia ni sobre el umbral del dolor. Su uso prolongado (para facilitar ventilación mecánica) puede

producir parálisis o debilidad muscular severa, favorecida por otros estados (desequilibrios electrolíticos, atrofia muscular) y medicación concomitante. El fármaco es compatible con soluciones IV de dextrosa 5%, cloruro de sodio 0,9%, o lactato ringer.

NEOSTIGMINA

R: C

Tableta 15 mg (neostigmina bromuro)

Inyectable 500 µg/mL (0,5 mg/mL) / 1 mL (neostigmina metilsulfato)

Indicaciones

(1) Miastenia grave (tratamiento y alternativa al edrofonio como prueba diagnóstica). (2) Antídoto contra agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. (3) Ileo gastrointestinal post-operatorio (profilaxis y tratamiento). (4) Retención urinaria no obstructiva post - operatoria (profilaxis y tratamiento).

Dosis

En miastenia grave la dosis debe ser individualizada de acuerdo a la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente, el cual debe ser observado ante posibilidad de reacciones colinérgicas, especialmente por el uso IV. Se deberá tener siempre disponible atropina inyectable y terapia antichoque. Aproximadamente 15 mg de su forma oral es equivalente a 0,5 mg de su forma parenteral.

Adultos: Tratamiento antimiaisténico, VO: inicialmente 15 mg c/3 a 4 h regulado de acuerdo al caso. Dosis de mantenimiento: 150 mg/d (altamente variable, generalmente hasta 180 mg/d. máximo 300 mg/d). El intervalo se determina de acuerdo a la respuesta. Para dosis IM o SC: 0,5 mg. en intervalos variables; las dosis posteriores se determinan según respuesta, usualmente 5 a 20 mg/d.

Prueba diagnóstica para miastenia, IM o SC: 1,5 mg, administrada simultáneamente con 0,5 mg de atropina, la mejoría de la debilidad muscular luego de varios minutos a una hora sugiere miastenia grave.

Antídoto: reversión de bloqueo neuromuscular no despolarizante, IV lenta 0,5 a 2 mg, repetir de acuerdo a respuesta (pueden usarse dosis menores de 0,5 mg) hasta una dosis total de 5 mg. Se recomienda administrar previa o concurrentemente atropina IV (0,5 a 1 mg, excepto si existe taquicardia), para contrarrestar los efectos muscarínicos (bradicardia, hipersecreción).

Prevención de íleo o retención urinaria post-operatorios, IM o SC: 0,25 mg inmediatamente después de la cirugía, repetir c/4 a 6 h por 2 o 3 d.

Tratamiento de íleo post - operatorio, IM o SC: 0,5 mg de acuerdo a necesidad.

Tratamiento de retención urinaria post - operatoria, IM o SC: 0,5 mg c/3 h administrando por lo menos 5 dosis después de que el paciente haya evacuado o se haya vaciado la vejiga. Si la evacuación no ocurre dentro de 1 hora después de la dosis inicial (0,5 mg), debe ser cateterizado.

Niños: Tratamiento antimasténico, VO: 2 mg/kg/d o 60 mg/m²sc/d, dividido en 6 a 8 dosis; neonatos: 1 a 5 mg c/4 h; hasta los 6 años: inicialmente, 7,5 mg; 6 a 12 años: inicialmente, 15 mg, usualmente 15 a 90 mg/d IM o SC: 0,01 a 0,04 mg/kg c/2 a 3 h o neonatos 0,05 a 0,25 mg c/4 h; niños 0,2 a 0,5 mg en intervalos de acuerdo a respuesta. Una dosis de 0,01 mg/kg de atropina puede ser administrado IM o SC con cada dosis o dosis alterna de neostigmina para contrarrestar los efectos muscarínicos.

Prueba diagnóstica para miastenia, IM: 0,04 mg/kg o 1 mg/m²sc por dosis. Vía IV: 0,02 mg/kg o 0,5 mg/ m²sc.

Antídoto: reversión de bloqueo neuromuscular no despolarizante, IV: 0,04 mg/kg administrado con atropina 0,02 mg/kg.

Farmacocinética

La absorción por VO es mínima (< 2%). El inicio de acción por vía IM es de 20 a 30 minutos con una duración de acción entre 2,5 a 4 horas. El inicio de acción por vía IV es de 1 a 20 minutos con una duración de acción entre

1 a 2 horas. Se une a proteínas plasmáticas (albúmina) en 15 a 25%. Se metaboliza en tejido hepático. Su t_{1/2} es de 0,5 a 2,1 horas. El 50% de la droga se elimina por vía renal en forma inalterada.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han reportado problemas en el feto; sin embargo, se describe debilidad muscular transitoria en 20% en neonatos de gestantes que recibieron neostigmina. Puede causar irritabilidad uterina e inducir al parto prematuro por uso IV en gestación a término. **(2) Lactancia:** no se excreta en la leche materna, no se han reportado problemas. **(3) Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas específicos. **(4) Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados, al parecer la duración de su efecto es prolongada en relación al adulto. **(5) Insuficiencia renal:** la vida media está prolongada (normalmente se elimina en un 50%), puede ser necesario reducir la dosis. **(6) Insuficiencia hepática:** sin recomendación específica. **(7) Excepto circunstancias especiales debe evitarse en:** insuficiencia respiratoria, asma bronquial, atelectasia post - operatoria, neumonía, arritmia cardíaca como bradicardia y bloqueo aurículo - ventricular, infarto cardíaco reciente, hipotensión arterial. También usar con cautela en caso de parkinsonismo, vagotonía, convulsiones, hipertiroidismo, úlcera péptica; también en infecciones del tracto urinario (empeora los síntomas).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a inhibidores de colinesterasas. Hipersensibilidad a bromuros (tableta). Obstrucción mecánica intestinal o urinaria. Peritonitis.

Reacciones adversas

La mayoría son causadas por excesiva estimulación colinérgica, que incluye efectos muscarínicos y nicotínicos.

Frecuentes: diarrea, hipersecreción salival, náusea, vómito, dolor abdominal.

Poco frecuentes: necesidad frecuente de micción, hipersecreción bronquial, miosis, hipersecreción lacrimal, broncoespasmo, bradicardia, hipotensión, debilidad y calambres musculares, fasciculaciones, diplopía, miosis.

Raras: sensibilidad al bromuro (eritema).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales, que incluye instalación de tubo endotraqueal de ser necesario. Se requiere tratamiento específico con 1 a 4 mg de atropina IV. Dosis adicionales de atropina se pueden administrar cada 5 a 30 minutos según se requiera de acuerdo al control de los síntomas muscarínicos.

Interacciones

Medicamentos

Agentes neuromusculares despolarizantes: prolonga el efecto de succinilcolina o suxametonio en la fase I del bloqueo.

Antidiarreicos: aumenta riesgo de constipación severa y depresión del SNC.

Anestésicos (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, lidocaína IV): pueden disminuir la actividad antimiaستénica de la neostigmina.

Antiarrítmicos (procainamida o quinidina): antagonizan la acción antimiaستénica de la neostigmina.

Antibióticos (aminoglucósidos, capreomicina y lincosaminas): pueden disminuir la actividad antimiaستénica de la neostigmina.

Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina): pueden disminuir el efecto antimiaستénico.

Antimuscarínicos: antagonizan el efecto antimiaستénico.

Inhibidores de colinesterasa (otros): toxicidad aditiva.

Litio: antagoniza el efecto antimiaستénico.

Propranolol: puede producir bradicardia e hipotensión.

Alimentos

Alimentos y lácteos: pueden disminuir el efecto muscarínico colateral por la absorción

lenta y disminución de la concentración sérica pico.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de los 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Evitar la congelación. Mantener en envases bien cerrados (forma oral). Proteger de la luz y evitar la congelación (forma parenteral).

Información básica para el paciente

Administrar VO junto con o 30 minutos después de los alimentos o leche para disminuir posibilidad de efectos adversos.

Advertencia complementaria

El tratamiento para miastenia grave es frecuentemente requerido día y noche. Las dosis mayores pueden ser tomadas en las horas de mayor fatiga (tarde). Ante terapia refractaria luego de un curso prolongado, la respuesta podría ser restaurada, sobre todo si la resistencia es por sobredosis, reduciendo la dosis o, de ser posible, descontinuar el fármaco por algunos días.

PIRIDOSTIGMINA
BROMURO

R: C

Inyectable 1 mg/mL

Tableta 60 mg

Indicaciones

(1) Miastenia grave (tratamiento). (2) Antídoto contra agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

Dosis

El inicio de acción es más lento, pero la duración de su efecto es mayor que con neostigmina.

Adultos: Tratamiento antimiaستénico, VO: inicialmente 30 a 60 mg c/3 a 4 h regulado de acuerdo al caso. Dosis de mantenimiento 600 mg/d (altamente variable, 60 a 1500 mg/d, de preferencia no exceder de 720 mg/d). El intervalo se determina de acuerdo a la respuesta. Por vía IM o IV: 2 mg c/2 a 3 h (aproximadamente 1/30 de la dosis oral usual).

Reversión de bloqueo neuromuscular no despolarizante, IV lenta: 10 a 20 mg en bolo o 2 a 5 mg inicialmente y repetir en intervalos no menores a 10 min hasta una dosis total de 10 mg. se recomienda administrar, previa o concurrentemente, atropina IV (0,5 a 1 mg, excepto exista taquicardia), para contrarrestar los efectos muscarínicos (bradicardia, hipersecreción).

Niños: En miastenia neonatal, rara vez se requiere un tratamiento mayor a las 8 sem de edad.

Tratamiento antimiastrénico, VO: 7 mg/kg/d o 200 mg/m²sc/d, dividido en 5 a 6 dosis, neonatos 5 a 10 mg c/4 h 30 a 60 min antes de los alimentos; hasta los 6 años inicialmente 30 mg; 6 a 12 años inicialmente 60 mg, usualmente 30 a 360 mg/d. Aumentar gradualmente 15 a 30 mg/d hasta obtener respuesta satisfactoria, IM: 0,05 a 0,15 mg/c/4 a 6 h.

Farmacocinética

Baja absorción por VO (10 a 20%) a nivel del TGI. El inicio de acción por VO o vía IM es de 15 a 30 min y por vía IV entre 2 a 5 min. Cruza la barrera placentaria. Se metaboliza en el hígado. Aproximadamente el 80 a 90% de una dosis de piridostigmina es excretada inalterada en el riñón.

Precauciones

(1) Embarazo: cruza la barrera placentaria; su seguridad no se ha establecido, su administración cerca al término o durante el parto podría ocasionar miastenia neonatal. **(2)**

Lactancia: es distribuida en altas concentraciones en la leche materna; sin embargo, no se han reportado problemas. **(3) Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados; sin embargo, no se han reportado problemas específicos. **(4) Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados; al parecer, la duración de su efecto es prolongado en relación al adulto.

(5) Insuficiencia renal: la vida media está prolongada, 75% de su depuración depende de la función renal; administrar en bajas dosis. **(6) Insuficiencia hepática:** sin re-

comendaciones específicas. **(7) Excepto en circunstancias especiales debe evitarse en:** insuficiencia respiratoria, asma bronquial, atelectasia post - operatoria, neumonía, arritmia cardíaca como bradicardia y bloqueo aurículo - ventricular, infarto cardíaco reciente, hipotensión arterial. También usar con cautela en caso de parkinsonismo, vagotonía, convulsiones, hipertiroidismo, úlcera péptica; también en infecciones del tracto urinario (empeora los síntomas).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a inhibidores de colinesterasas. Hipersensibilidad a bromuros. Obstrucción mecánica intestinal o urinaria. Peritonitis.

Reacciones adversas

Produce con menor frecuencia e intensidad que la neostigmina: bradicardia, hipersecreción salival y estimulación gastrointestinal.

Frecuentes: diarrea, hipersecreción salival, náusea, vómito, dolor abdominal.

Poco frecuentes: necesidad frecuente de micción, hipersecreción bronquial, miosis, hipersecreción lacrimal, broncoespasmo, bradicardia, hipotensión, debilidad y calambres musculares, fasciculaciones, diplopía, miosis.

Raras: tromboflebitis, sensibilidad al bromuro (eritema).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales, que incluyen instalación de tubo endotraqueal de ser necesario. Tratamiento específico con atropina IV.

Interacciones

Medicamentos

Agentes neuromusculares despolarizantes: prolonga el efecto de succinilcolina o suxametonio en la fase I del bloqueo.

Anestésicos (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, lidocaína IV): pueden disminuir la actividad antimiastrénica de la neostigmina.

Antiarrítmicos: procainamida o quinidina antagonizan acción de antiasténicos.

Antibióticos: aminoglucósidos, capreomicina y lincosaminas pueden disminuir la actividad antiasténica de la piridostigmina.

Antimaláricos: cloroquina e hidroxicloroquina pueden disminuir el efecto antiasténico.

Antimuscarínicos: antagonizan el efecto antiasténico.

Inhibidores de colinesterasa (otros): toxicidad aditiva.

Litio: antagoniza el efecto antiasténico.

Propranolol: puede producir bradicardia e hipotensión.

Alimentos

Alimentos y lácteos: pueden disminuir el efecto muscarínico colateral por la absorción lenta y disminución de la concentración sérica pico.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Elevación falsa del cloro sérico.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de los 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Mantener en envases bien cerrados (forma oral). Proteger de la luz y evitar la congelación (forma parenteral).

Información básica para el paciente

Se puede administrar con alimentos o leche. Evitar tomar bebidas alcohólicas.

Advertencia complementaria

La forma inyectable es inestable en soluciones alcalinas.

20.2 Relajantes musculares de acción central

BACLOFENO

R: C

Tableta 10 mg

Indicaciones

Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple o en otros desórdenes de la médula espinal.

Dosis

Adultos: inicialmente, 5 mg c/8 h, aumentando las dosis gradualmente c/3 d en 5 mg en c/ administración (o sea 15 mg/d) hasta alcanzar las dosis de 40 a 80 mg/d.

Farmacocinética

Absorción rápida, variable y casi completa en TGI. Cruza la placenta y se excreta en la leche materna. Metabolismo hepático (15%). Se excreta casi completamente durante los 3 días siguientes a su administración, por vía renal (70 a 80%) y fecal. Su $t_{1/2}$ aproximado es de 2,5 a 4 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se dispone de estudios adecuados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación, y solo debe ser usado cuando sea estrictamente necesario. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna. Usar con precaución. (3) **Pediatría:** la eficacia y seguridad en niños menores a 12 años no ha sido establecido. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen su seguridad. (5) **Insuficiencia renal:** se excreta en la orina; se recomienda ajustar dosificación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a baclofeno.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, debilidad, fatiga.

Poco frecuentes: mareos, vértigo, cefalea, náuseas, vómitos, constipación, hipotonía, depresión mental, confusión, aumento de la frecuencia urinaria, rash, prurito, edema de tobillo, congestión nasal, incremento de peso.

Raras: sequedad de boca, anorexia, disgeusia, cólico, diarrea, hipotensión, insomnio, disnea, palpitaciones, dolor torácico, síncope, retención urinaria, nicturia, hematuria, enuresis, disuria, impotencia, dolor muscular, parestesia, tinnitus, tremor, rigidez, distonía, ataxia, visión borrosa, miosis, midriasis, estrabismo, diplopía, disartria, convulsiones, alucinaciones.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves:

Medidas generales. Vaciamiento gástrico, mantener vía aérea, no usar estimulantes respiratorios.

Interacciones**Medicamentos**

Depresores del SNC como el etanol, los agonistas opiáceos, el butorfanol, nalbupina, pentazocina, antipsicóticos, ansiolíticos, sedantes, antihistaminas H₁, sedantes, tinazidina, tramadol o hipnóticos: puede aumentar la depresión del SNC.

Antidepresivos tricíclicos: pueden aumentar la hipotonía muscular.

Inhibidores de la MAO: puede aumentar la depresión sobre el sistema nervioso central y ocasionar hipotensión.

Hierbas medicinales como valeriana (*Valeriana officinalis*), kava kava (*Piper methysticum*): pueden aumentar los efectos depresores sobre el SNC.

Alteración de las pruebas de laboratorio

Puede incrementar los niveles de la enzima GOT, fosfatasa alcalina y glucosa en sangre.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C.

Información básica para el paciente

El retiro abrupto de baclofeno puede producir alucinaciones y convulsiones. Evitar exceder la dosis recomendada. Evitar la ingesta de alcohol y actividades que requieran de alerta mental.

Advertencia complementaria

Puede empeorar el control de las convulsiones y los cambios del EEG en los sujetos epilépticos. Puede aumentar la glucosa en sangre. Se ha detectado sangre en las heces. Los ancianos con desórdenes psiquiátricos son más susceptibles a la toxicidad del baclofeno sobre el SNC.

**ORFENADRINA
CITRATO**

R: C

Inyectable 30 mg, Tableta 100 mg**Indicaciones**

(1) Tratamiento del espasmo músculo esquelético. (2) Coadyuvante en el tratamiento de parkinsonismo.

Dosis

Adultos y adolescentes: VO 100 mg 2 v/d, IM o EV, 60 mg c/12 h.

Niños: no se ha establecido la dosificación.

Farmacocinética

Absorción rápida y casi completa en TGI. Tienen un inicio de acción de 1 hora (VO), 5 minutos (IM) e inmediata (EV). Baja unión a proteínas plasmáticas. La distribución en fluidos y tejidos humanos no ha sido completamente establecida. Cruza la placenta y la BHE. Metabolismo hepático. Excreción renal y fecal. Su t_{1/2} aproximado es de 14 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han desarrollado estudios en animales. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos; sin embargo, no se han documentado problemas. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación por lo cual no se debe utilizar a no ser que el criterio médico disponga en base al riesgo-beneficio lo contrario. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados en población pediátrica. (4) **Geriatría:** administrar con precaución por el riesgo de agravar la hipertrofia prostática. (5) **Insuficiencia hepática:** prescribir con precaución. (6) **Insuficiencia renal:** prescribir con precaución. (7) **Odontología:** la orfenadrina puede disminuir o inhibir la salivación, contribuyendo así al desarrollo de caries, enfermedad periodontal, candidiasis bucal y malestar.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a orfenadrina, acalasia, glaucoma, miastenia gravis, úlcera péptica estenosante, hipertrofia prostática, obstrucción del cuello vesical o duodenopilórica.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, vértigo, visión borrosa.

Poco frecuentes: bochorno, taquicardia, cefalea, rash, náuseas, vómitos, constipación, disminución de la micción, debilidad muscular, nistagmo, incremento de la presión ocular, congestión nasal.

Raras: alucinaciones, anemia aplásica, reacción anafiláctica.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas de apoyo y soporte sintomático. Vaciamiento del estómago por inducción de emesis o lavado gástrico. Brindar asistencia respiratoria. Si fuera necesario, administrar estimulantes del SNC y vasopresores. Monitorear y/o corregir los desbalances hidroelectrolíticos. En caso que la concentración sérica del medicamento exceda de 4 µg/mL puede ser útil la diálisis peritoneal o la hemodiálisis.

Interacciones**Medicamentos**

Fármacos depresores del SNC: incrementan el efecto depresor sobre el SNC.

Anticolinérgicos y fármacos con propiedades anticolinérgicas: potencian el efecto anticolinérgico (debido a la actividad anticolinérgica secundaria de la orfenadrina).

IMAO: incrementan el riesgo de efectos adversos en el SNC.

Propoxifeno: riesgo de mayor depresión del SNC, ansiedad e hipoglicemia.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede disminuir el recuento de plaquetas, eritrocitos, leucocitos y tiempo de protrombina.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Mantener en envases herméticos.

Proteger de la luz, y evitar el congelamiento (Inyectable).

Información básica para el paciente

Evitar la ingesta de alcohol debido al efecto aditivo depresor del SNC. Tener precaución al conducir vehículos o manejar maquinaria pesada, evitar realizar dichas actividades cuando se presenta mareo o somnolencia. Se recomienda realizar pruebas de la función hepática y renal y recuento sanguíneo durante el tratamiento prolongado.

Advertencia complementaria

Si la presentación parenteral contiene metabisulfito de sodio, administrar con cuidado por el riesgo de hipersensibilidad. En caso de omitir una dosis, no debe duplicarse la dosis siguiente. Administrar la vía EV lentamente en un lapso de al menos 5 minutos, debiendo permanecer el paciente en decúbito supino otros 10 minutos.

La administración de drogas a nivel ocular se realiza mediante el uso de gotas, ungüentos y aplicaciones perioculares o subconjuntivales. Cuando se administran en forma de gotas, estas penetran probablemente a través de la córnea; sin embargo, los efectos sistémicos pueden surgir por absorción hacia la circulación por medio de la mucosa nasal o vía vasos conjuntivales.

Las gotas se administran instilándolas en el fondo de saco conjuntival inferior, requiriéndose 1 a 2 gotas. En el caso del ungüento, aplicar una pequeña tira del medicamento en el fórnix inferior, la cual se esparcerá con el parpadeo.

21.1 Antiinfecciosos

La **gentamicina** se une a la subunidad 30S e interfiere en la síntesis proteica bacteriana a nivel ribosomal. El espectro incluye estafilococos coagulasa positivos y negativos, *P. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella lacunata*, *Neisseria spp.* y *Serratia marcescens*.

El **nitrate de plata** inhibe el crecimiento de bacterias Gram positivas y negativas. Esta acción germicida se atribuye a la precipitación de las proteínas bacterianas por los iones de plata liberados.

La **tetraciclina** es bacteriostática; bloquea la unión del RNA de transferencia al complejo ribosoma-RNA mensajero. Se une reversiblemente a la subunidad ribosomal 30 S. Su es-

pectro de acción incluye *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

La **sulfacetamida** es un bacteriostático de amplio espectro. Inhibe competitivamente la dihidropteroato sintetasa, bloquea la síntesis del ácido dihidrofólico y disminuye la cantidad de ácido tetrahidrofólico metabólicamente activo, que es un cofactor en la síntesis de purinas, timidina y DNA. Su espectro incluye *H. influenzae*, *Klebsiella*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *E. coli*, *E. aerogenes* y *Chlamydia trachomatis*.

ACICLOVIR

R: B

Ungüento oftálmico 3% / 3,5 g - 5 g

Indicaciones

Queratitis herpética (infección por virus herpes simple).

Dosis

Adultos: Una aplicación en el fondo del saco conjuntival inferior c/4 h 5 v/d durante 7 a 10 d.

Farmacocinética

Absorción rápida desde el epitelio corneal. Estudios in vitro demuestran que aciclovir se distribuye y metaboliza en las células infectadas por el virus del herpes. Excreción renal.

Precauciones

(1) Embarazo: estudios en animales no han demostrado teratogenicidad No se dispone de

estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. Evaluar el potencial beneficio - riesgo de su uso. (2) **Lactancia**: se excreta en leche materna. Evitar la lactancia o suspender el fármaco. (3) **Pediatría**: no se ha establecido la eficacia y seguridad en menores de 12 años. (4) **Insuficiencia renal**: sin indicación de ajuste de dosis. (5) **Insuficiencia hepática**: sin indicación de ajuste de dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al aciclovir.

Reacciones adversas

Frecuentes: queratitis punteada superficial, escozor transitorio leve en el ojo.

Poco frecuentes: conjuntivitis.

Raras: reacciones de hipersensibilidad, angioedema, blefaritis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte.

Interacciones

Medicamentos

No se han identificado interacciones clínicamente significativas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Sin información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15°C y 25°C, en lugares secos.

Información básica para el paciente

Evitar la contaminación del aplicador. Los pacientes deberán evitar el uso de lentes de contacto.

Advertencia complementaria

Una vez abierto, el tubo de aciclovir ungüento oftálmico deberá desecharse al transcurrir 1 mes.

CIPROFLOXACINO R: C
(COMO CLORHIDRATO)

Solución oftálmica 0,3% / 5 mL

Indicaciones

(1) Úlceras bacterianas de la córnea causadas por gérmenes sensibles. (2) Conjuntivitis bacteriana causada por gérmenes sensibles.

Dosis

Adultos: Úlceras de la córnea: iniciar con 2 gotas c/15 min por 6 h; seguir con 2 gotas c/30 min durante el primer día. En el segundo día, 2 gotas c/h. Continuar con 2 gotas c/4 h hasta completar 14 d de tratamiento.

Conjuntivitis bacteriana: iniciar con 1 gota c/2 h por 2 d. Seguir con 1 gota c/4 hasta completar 7 d de tratamiento.

Farmacocinética

Escasa absorción sistémica. Distribución local en córnea, iris y esclerótica. Cuando se absorbe cruza la placenta y se excreta en leche materna. Metabolismo hepático. Excreción renal y fecal.

Precauciones

(1) **Embarazo**: estudios en animales han demostrado potencial embrioletalidad luego de la administración sistémica. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación. Evaluar beneficio - riesgo. (2) **Lactancia**: se excreta en leche materna. Evitar la lactancia o suspender el fármaco. (3) **Pediatría**: no se ha establecido la eficacia y seguridad en menores de 12 años. (4) **Insuficiencia renal**: sin indicación de ajuste de dosis. (5) **Insuficiencia hepática**: sin indicación de ajuste de dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ciprofloxacino u otras quinolonas.

Reacciones adversas

Frecuentes: ardor, prurito, costras o cristales en el ángulo del ojo.

Poco frecuentes: cefalea, disgeusia, sensación de cuerpo extraño, hiperemia conjuntival.

Raras: sequedad ocular, fotofobia, lagrimeo, rash dérmico, visión borrosa, infiltrados corneales, pigmentación corneal, queratitis, náuseas.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte. Lavar con agua.

Interacciones**Medicamentos**

Sin información específica.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Sin información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15°C y 30°C, en frascos con cierre ajustado. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Evitar la contaminación del gotero. Suspender el tratamiento si se presenta hipersensibilidad o alteraciones de la visión.

Advertencia complementaria

Evaluar la relación riesgo - beneficio cuando se requiera un uso prolongado del fármaco, debido al riesgo de sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles.

**SULFACETAMIDA
SÓDICA****R: C****Solución oftálmica 10 - 15%****Indicaciones**

(1) Conjuntivitis. (2) Coadyuvante en el tratamiento del tracoma. (3) Úlceras corneales. (4) Blefaritis. (5) Blefaroconjuntivitis. (6) Queratitis. (7) Queratoconjuntivitis.

Dosis

Adultos: Instilar 1 a 2 gotas c/2 a 3 h en el ojo afectado. La dosis es ajustada incrementando el intervalo de administración según necesidad clínica, tratar por 7 a 10 d.

Niños: Igual a adultos.

Farmacocinética

Después de la aplicación tópica, en el ojo se pueden absorber pequeñas cantidades en la córnea. Su t_{1/2} es de 7 a 13 h. Cuando se ab-

sorbe, su eliminación es por vía renal como fármaco inalterado.

Precauciones

(1) **Embarazo y lactancia:** no se ha establecido la seguridad de su uso; sin embargo, no se han documentado problemas. (2) **Pediatría y geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. (3) **Insuficiencia renal y hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (4) **La efectividad de sulfonamidas puede ser reducida:** por el ácido para-aminobenzoico (PABA) presente en exudados purulentos. (5) **Reacción de hipersensibilidad cruzada:** con otras sulfonamidas (diuréticos tiazídicos y de asa, sulfonilúreas, inhibidores de anhidrasa carbónica). (6) **Pacientes con ojo seco:** puede haber formación de placas blanquecinas (cristales de sulfonamida).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sulfacetamida u otras sulfonamidas.

Reacciones adversas

Frecuentes: irritación local, prurito y ardor ocular, sabor amargo.

Poco frecuentes: cefalea, conjuntivitis inespecífica, hiperemia conjuntival, conjuntivitis alérgica, infecciones secundarias.

Raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones**Medicamentos**

Anestésicos locales derivados del PABA: pueden disminuir actividad antibiótica.

Gentamicina sulfato: interacción de antagonismo.

Nitrato de plata: incompatibilidad.

Pilocarpina: precipitación física de pilocarpina, distanciar aplicación en intervalos de 15 a 20 minutos.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 8 y 15°C de preferencia (evitar temperatura mayor a 25°C). Conservar en envases fotoprotectores con cierre ajustado.

Información básica para el paciente

Evitar la contaminación del aplicador o gotero. Las soluciones de sulfacetamida pueden adquirir color marrón oscuro con el tiempo. Si esto ocurre se deben desechar las soluciones.

Advertencia complementaria

Su uso prolongado puede producir sobrecrecimiento bacteriano, incluyendo el de hongos. En ausencia de mejoría rápida o en tratamiento prolongado se debe sospechar desarrollo de resistencia bacteriana.

**TETRACICLINA
CLORHIDRATO**

R: B

Ungüento oftálmico 1%**Indicaciones**

(1) Coadyuvante en el tratamiento del tracoma. Alternativa en: (2) Blefaritis. (3) Conjuntivitis. (4) Queratitis. (5) Meibomianitis. (6) Profilaxis de oftalmía neonatal. (7) Rosácea ocular.

Dosis

Adultos: Aplicar una tira delgada (aproximadamente 1 cm) c/2 a 4 h en el ojo afectado. Ajustar según necesidad clínica. En tratamiento de tracoma: para estadios inflamatorios no cicatriciales, 3 aplicaciones tópicas diarias por 2 sem. En profilaxis de oftalmía neonatal: dosis única.

Niños: Igual a adultos.

Farmacocinética

Se administra tópicamente y presenta una distribución local. No se dispone de información sobre el metabolismo y excreción.

Precauciones

(1) **Embarazo y lactancia:** los estudios realizados no han documentado problemas en hu-

manos. (2) **Pediatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. (3) **Geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. (4) **Insuficiencia hepática y renal:** sin indicación de reajuste de dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tetraciclinas.

Reacciones adversas

Frecuentes: visión borrosa.

Poco frecuentes: ardor ocular, dermatitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

No se reportan.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Conservar en tubos flexibles para pomada oftálmica. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Aplicar en el fondo de saco conjuntival. Evitar la contaminación del aplicador. Cumplir con el tratamiento completo.

Advertencia complementaria

El uso prolongado puede resultar en sobrecrecimiento de gérmenes resistentes.

21.2 Antiinflamatorios

La **prednisolona** inhibe la acumulación de macrófagos y linfocitos en la inflamación oftálmica, la liberación de lisozimas y mediadores de la inflamación, la actividad fibroblástica y la acumulación de colágeno. Reduce la dilatación y permeabilidad de los capilares inflamados.

**PREDNISOLONA
ACETATO**

R: C

Solución oftálmica 1% / 5 mL

Indicaciones

(1) Enfermedades inflamatorias de córnea, conjuntiva y segmento anterior. (2) Conjuntivitis y/o queratoconjuntivitis alérgica. (3) Epislcleritis, escleritis, iritis, ciclitis e iridociclitis. (4) Injuria corneal por quemadura química, térmica o radiación.

Dosis

Adultos: Iniciar con 1 a 2 gotas c/h en el ojo afectado; continuar con 1 a 2 gotas c/ 3 a 4 h. En tratamientos crónicos administrar c/6 a 12 h. Ajustar dosis según respuesta clínica.

Niños: igual a los adultos.

Farmacocinética

Se absorbe en el humor acuoso, córnea, iris, coroides, cuerpo ciliar y retina. Se produce absorción sistémica pero únicamente puede ser significativa a dosis elevadas o en el tratamiento pediátrico prolongado.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos; sin embargo, no se han documentado problemas. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna. Los estudios realizados no han documentado problemas. (3) **Pediatría:** menores de 2 años con mayor riesgo de supresión adrenal. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (5) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis. (7) **Glaucoma de ángulo abierto, catarata:** pueden agravarse. (8) **Infecciones bacterianas oftálmicas:** pueden agravarse. (9) **Enfermedades que producen adelgazamiento de esclera y córnea:** puede producir perforación. (10) **Antecedente de queratitis herpética.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la prednisolona, queratitis superficial aguda por herpes simple, enfermedades micóticas del globo ocular, enfermedad viral aguda de córnea y conjuntiva, tuberculosis ocular activa.

Reacciones adversas

Frecuentes: visión borrosa transitoria.

Poco frecuentes: ardor, prurito, elevación de presión intraocular, catarata subcapsular, infección ocular secundaria, alteración de la agudeza visual y defectos del campo visual, neuropatía óptica.

Raras: perforación del globo ocular.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Tratamiento sintomático y de soporte. Lavar con agua.

Interacciones**Medicamentos**

Antiglaucomatosos: puede disminuir la eficacia de éstos fármacos.

Anticolinérgicos: mayor riesgo de glaucoma.

Lentes de contacto: mayor riesgo de infección secundaria.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 y 30°C. Conservar en envases con cierre ajustado. Proteger de la luz. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

No usar lentes de contacto durante el tratamiento.

Advertencia complementaria

El uso prolongado puede aumentar la presión intraocular y lesionar el nervio óptico; también puede retardar la cicatrización corneal. Se deben realizar exámenes tonométricos y biomicroscópicos regulares desde la segunda semana de haber iniciado tratamiento crónico.

**DICLOFENACO
SÓDICO**

R: B

Solución oftálmica 0,1% / 5 mL**Indicaciones**

(1) Inflamación ocular post operatoria en cirugía de cataratas. (2) Inhibición de la miosis durante la cirugía oftálmica. (3) Profilaxis y

tratamiento del edema macular cistoide secundario a la cirugía de cataratas. (4) Conjuntivitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales.

Dosis

Adultos: iniciar con 1 gota en el ojo afectado hasta 5 veces, 3 h previas a la cirugía, continuar con 1 gota en 15, 30 y 45 min luego de la intervención, luego 3 a 5 v/d según necesidad. 1 gota c/5 a 6 h. Ajustar dosis según respuesta clínica.

Farmacocinética

No hay absorción sistémica. Penetra en la cámara anterior ocular. Alcanza su concentración máxima en conjuntiva y córnea en 30 min. Excreción completa en 6 h aproximadamente.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. En animales no se ha demostrado teratogenicidad. Evitar al final del embarazo. (2) **Lactancia:** no se han realizado estudios adecuados y se desconoce si se excreta en leche materna. (3) **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. (4) **Geriatría:** sin información adecuada. (5) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a diclofenaco o tiomersal. Puede existir sensibilidad cruzada a AAS u otros AINE (antecedentes de rinitis, urticaria y broncoespasmo inducido por estos fármacos).

Reacciones adversas

Frecuentes: visión borrosa transitoria, fotosensibilidad.

Poco frecuentes: ardor, prurito, catarata queratitis, infección ocular secundaria.

Raras: náuseas, vómitos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Acetilcolina y carbacol: puede disminuir el efecto de estos fármacos.

Warfarina, heparina o inhibidores de la agregación plaquetaria: mayor riesgo de sangrado ocular.

Información básica para el paciente

Instilar en el fondo del saco conjuntival. Evitar contaminación.

Advertencia complementaria

No usar lentes de contacto blandos durante el tratamiento. Desechar la solución después de 1 mes de abierto el recinto de seguridad.

21.3 Anestésicos locales

PROXIMETACAINA R: C
CLORHIDRATO

Solución oftálmica 0,5% / 15 mL

Indicaciones

Anestesia tópica para intervenciones oftalmológicas de corta duración: tonometría, retiro de suturas, gonioscopia, extracción de cuerpos extraños, toma de muestras por raspado corneal o conjuntival.

Dosis

Adultos y Niños: Tonometría, gonioscopia, remoción de sutura: 1 a 2 gotas en la mucosa conjuntiva, antes del procedimiento. **Cirugía oftálmica:** 1 a 2 gotas c/5 a 10 min hasta por 7 dosis.

Farmacocinética

Absorción rápida. Inicio del efecto anestésico local en 20 segundos. Es metabolizado por esterasas plasmáticas. La duración de acción es de 15 a 20 minutos. Distribución local.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su

uso. (2) **Lactancia**: los estudios realizados no han documentado problemas. Prescribir con cautela. (3) **Pediatría**: no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (4) **Geriatría**: no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (5) **Insuficiencia renal**: sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática**: sin indicación de reajuste de dosis. (7) **Inflamación e infección ocular, deficiencia de enzima colinesterasa plasmática**.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco o fármacos estructuralmente relacionados.

Reacciones adversas

Frecuentes: ardor ocular, irritación.

Poco frecuentes: prurito, eritema.

Raras: reacción alérgica, estimulación o depresión del SNC, diaforesis, arritmias, debilidad general, midriasis y cicloplejía.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales (sintomático y de soporte). Los signos clínicos de intoxicación sistémica incluyen depresión o estimulación del sistema nervioso central, arritmias, diaforesis, cansancio.

Interacciones

Medicamentos

Fenilefrina y tropicamida: potencia el efecto de éstos fármacos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pueden interferir en el crecimiento de gérmenes en los estudios de cultivo, incluyendo hongos.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener refrigerado entre 2 y 8°C. Proteger de la luz. Mantener cerrado herméticamente.

Información básica para el paciente

Se ha descrito dermatitis de contacto y formación de grietas en dedos; evitar el contacto directo con la solución. No usar si la solución presenta turbidez, contiene cristales o si se ha producido la decoloración de la solución.

Advertencia complementaria

Exclusivamente para uso oftalmológico tópico. Evitar el uso prolongado ya que puede retrasar la cicatrización de heridas y producir queratitis grave, cicatrización y opacidad permanente de la córnea, con pérdida de la agudeza visual.

21.4 Mióticos y antiglaucomatosos

La **acetazolamida** disminuye la producción del humor acuoso hasta en 60% por disminución de la concentración del ión bicarbonato en los líquidos oculares. Este efecto es independiente de la capacidad diurética del fármaco.

La **pilocarpina** es un parasimpaticomimético que estimula directamente los receptores colinérgicos. Produce contracción del esfínter del iris, resultando en contracción pupilar (miosis), contracción del músculo ciliar (acomodación incrementada) y reducción de la presión intraocular asociada a un incremento en la salida del humor acuoso.

El **timolol** bloquea los receptores beta 1 y beta 2 adrenérgicos; disminuye la presión intraocular por mecanismos no bien establecidos, aunque se postula que reduce la producción de humor acuoso e incrementa levemente la salida del mismo.

ACETAZOLAMIDA

R: C

Tableta 250 mg

Indicaciones

(1) Glaucoma de ángulo abierto. (2) Glaucoma secundario. (3) Glaucoma de ángulo cerrado antes de la cirugía. (4) Profilaxis del mal de altura (soroche), disminuye la severidad de los síntomas.

Dosis

La dosis debe ajustarse de acuerdo a la severidad de la hipertensión intraocular.

Adultos: Glaucoma crónico de ángulo abierto: 250 mg VO de 1 a 4 v/d. Glaucoma agudo de ángulo cerrado y glaucoma secundario: 250 mg c/4 h VO o inicialmente, o 500 mg VO, seguida de 125 a 250 mg c/4 h. Mal de altura: 250 mg VO c/8 a 12 h, 24 a 48 h antes de ascenso, mantener por 48 h en altura.

Niños: Glaucoma crónico de ángulo abierto: 8 a 30 mg/kg/d VO c/6 a 8 h; neonatos; 5 mg/kg/d VO c/6 a 8 h.

Farmacocinética

Se absorbe bien en el tracto TGI. Se distribuye ampliamente en los tejidos del organismo. Se concentra principalmente en eritrocitos, plasma y riñón; y en menor extensión en el hígado, músculos, ojos y SNC. Unión a proteínas plasmáticas en 90%. No se acumula en los tejidos. Atraviesa la barrera placentaria. Su $t_{1/2}$ es de 10 a 15 horas. Se elimina por vía renal en forma inalterada.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos; es teratogénico en animales. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna; puede producir efectos adversos serios en lactante. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (4) **Geriatría:** los gerontes pueden ser más susceptibles a efectos adversos. (5) **Insuficiencia hepática:** riesgo de coma hepático y hepatotoxicidad. (6) **Insuficiencia renal:** puede agravar acidosis e insuficiencia renal. (7) **Insuficiencia suprarrenal:** mayor susceptibilidad a desbalances electrolíticos. (8) **Acidosis metabólica hiperclorémica, hipocalemia, hiponatremia, acidosis respiratoria:** puede agravarlas. (9) **Diabetes mellitus:** puede incrementar glicemia y glucosuria. (10) **Litiasis renal por calcio:** puede agravarse. (11) **Gota:** excepto cuando se usa para prevenir cálculos de ácido úrico en pacientes que reciben uricosúricos. (12) **Glaucoma crónico de ángulo estrecho:** su uso crónico puede enmascarar y empeorar la causa orgánica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a acetazolamida, sulfonamidas o tiazidas. Insuficiencia renal y hepática.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, debilidad, disgeusia, miopía transitoria, náusea, vómito, parestesias, anorexia, tinnitus, poliuria.

Poco frecuentes: cristaluria, cálculos renales, depresión mental, somnolencia.

Raras: acidosis, hipocalemia, discrasias sanguíneas, ictericia, convulsiones, cefalea, reacciones alérgicas, fotosensibilidad.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Los signos pueden incluir acidosis metabólica o coma acidótico graves. No indicar catárticos.

Interacciones

Medicamentos

Anfetaminas, atropina, quinidina, efedrina: la alcalinización de la orina producida por la acetazolamida puede disminuir la excreción renal y mayor riesgo de toxicidad de éstos medicamentos.

Corticoides y amfotericina B: riesgo de hipocalemia grave, con corticoides riesgo de hipernatremia, hipocalcemia y osteoporosis.

Salicilatos: mayor riesgo de toxicidad, por acidosis metabólica inducida por acetazolamida que incrementa penetración de salicilato al cerebro.

Hipoglicemiantes orales e insulina: pueden disminuir efecto de estos fármacos.

Fenobarbital, fenitoína, primidona y carbamazepina: mayor riesgo de osteopenia.

Ciprofloxacino: reduce la solubilidad urinaria de ciprofloxacino, mayor riesgo de cristaluria y nefrotoxicidad.

Digitálicos: mayor riesgo de toxicidad digitálica.

Otros diuréticos: efectos aditivos.

Manitol y úrea: efecto aditivo diurético y reductor de la presión intraocular.

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes: pueden prolongar la depresión o parálisis respiratoria.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede incrementar los valores séricos de ácido úrico, amoníaco, bilirrubina, glucosa y cloruro. Puede disminuir la recaptación de yodo en tiroides, las concentraciones de bicarbonato y potasio en sangre y las de citrato en orina. Puede producir falsos positivos en las pruebas de determinación de 17-hidroxiesteroides y proteínas en orina.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 30°C. Mantener en envases cerrados herméticamente.

Información básica para el paciente

Tomar con alimentos para disminuir irritación gastrointestinal. Si se presenta somnolencia, no conducir vehículos ni operar maquinaria pesada.

Advertencia complementaria

Acetazolamida también está indicado en el tratamiento de cuadros de crisis de ausencia, convulsiones tónico - clónicas mixtas, parciales simples y mioclónicas.

LATANOPROST**R: C****Solución oftálmica 0,005%****Indicaciones**

Reducir presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Dosis

Adultos: 1 gota de solución de Latanoprost al 0.005% (1,5 µg) en la zona afectada del ojo, 1 v/d en las tardes.

Farmacocinética

Su absorción es rápida y completa a través de la cornea, luego es hidrolizada a ácido latanoprost por esterasas presentes en la cornea, alcanzando su pico máximo 2 horas posterior a de su aplicación. Su distribución dentro del tejido ocular humano no ha sido completamente caracterizado, el volumen de distribución por

vía tópica es 0,36 L/kg. El tiempo de vida media en el humor acuoso ha sido estimado en 3 horas. Es metabolizado en el hígado por beta-oxidación de ácidos grasos a dos metabolitos 1,2-dinor y 1, 2, 3,4-tetranor. Estos metabolitos son principalmente excretados en la orina en un 88% aproximadamente. La depuración por vía tópica es de 13 mL/minuto/kg.

Precauciones

(1) **Embarazo:** evitar por no tener estudios adecuados y bien controlados que avalen su uso. (2) **Pediatría:** su seguridad y eficacia no han sido establecidos. (3) **Trauma cirugía ocular e infecciones oculares.** (4) **Inflamación ocular.** (5) **Edema macular.**

Contraindicaciones

Inflamación intraocular activa. Hipersensibilidad para latanoprost o algún ingrediente en la formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: ardor, picazón, hiperemia conjuntival, pigmentación negra del iris (estimulación de la producción de melanina en los melanocitos del iris), visión borrosa, queratopatía epitelial.

Poco frecuentes: hiperemia ocular, ojo seco, dolor de ojo, fotofobia, eritema de párpado, edema de párpado, dolor de párpado, queratitis de herpes simple, reacciones alérgicas, embolia de la arteria retinal, hemorragia vítrea, inflamación intraocular (iritis, uveítis), hipotonía ocular, edema de cornea, edema macular, engrosamiento de las pestañas, infección del tracto respiratorio alto, dolor muscular, rash, exacerbaciones asmáticas, angina de pecho, disnea, cefalea, taquicardia, infarto al miocardio, hipertensión, accidente cerebrovascular.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos

Tratamiento debería ser sintomático.

Interacciones**Medicamentos**

Agentes hipotensores oculares (betabloqueadores): efectos aditivos (sinergismo) en la disminución en la presión intraocular.

Productos que contienen timerosal: estudios in vitro indican precipitación cuando estos productos son mezclados concomitantemente.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener en refrigeración a 2 - 8°C. Proteger de la luz. El envase una vez usado debería ser almacenado por lo menos 6 semanas. No exponer a temperaturas superiores a 26°C.

PILOCARPINA
CLORHIDRATO

R: C

Solución oftálmica 2% / 10 - 15 mL

Indicaciones

(1) Glaucoma de ángulo abierto. (2) Glaucoma secundario. (3) Glaucoma de ángulo cerrado durante y después de la cirugía (iridectomía). (4) Inducción de la miosis en el post operatorio o después de la oftalmoscopia.

Dosis

Adultos: Glaucoma crónico: instilar 1 a 2 gotas c/6 a 8 h. Ajustar dosis según respuesta clínica.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado: 1 a 2 gotas c/5 a 10 min hasta un total de 3 a 6 gotas y después 1 gota a intervalos de 1 a 3 h hasta que se reduzca la presión intraocular.

Miótico: instilar 1 gota en fondo del saco conjuntival.

Niños: Igual a los adultos. En infantes no se recomienda el uso de soluciones mayores al 1%.

Farmacocinética

Se absorbe desde la conjuntiva. Puede distribuirse sistémicamente. Luego de la instilación oftálmica el efecto miótico se presenta entre 10 a 30 minutos y tiene una duración de acción de 4 a 8 h. La reducción de la presión intraocular se detecta después de 1 hora de administrado el fármaco y persiste durante 4 a 14 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos; no se han realizado estudios que garanticen seguridad. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna. (3) **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños, sin embargo, no se han documentado problemas específicos a la fecha. (4) **Geriatría:** no se han documentado problemas específicos a la fecha. (5) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia renal:** sin indicación de reajuste de dosis. (7) **Asma bronquial, conjuntivitis o queratitis infecciosa aguda.** (8) **Puede complicar severamente procesos inflamatorios intraoculares.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a pilocarpina, enfermedad inflamatoria aguda del segmento anterior, glaucoma por bloqueo pupilar, desprendimiento de retina o con factor predisponente, iritis aguda y crónica.

Reacciones adversas

Frecuentes: ardor, hiperemia conjuntival, miopía inducida, disminución de agudeza visual con pobre iluminación.

Poco frecuentes: dolor periocular, desprendimiento de retina en individuos predispuestos, opacidad del cristalino, cefalea.

Raras: diaforesis, temores musculares, náusea, vómito, diarrea, sialorrea, hipertensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. En casos graves emplear atropina. En sobredosis por aplicación tópica, realizar lavado con abundante agua. La toxicidad sistémica es rara, pero pacientes peculiarmente sensibles desarrollan diaforesis, sialorrea, náusea, temblores, disminución del pulso y la presión arterial.

Interacciones

Medicamentos

Alcaloides de la belladona oftálmicos, ciclopentolato: pueden interferir el efecto hipotensor ocular. Pilocarpina contrarresta su efecto midriático.

Timolol: puede potenciar el efecto hipotensor ocular.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Conservar en envases con cierre ajustado. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

La miosis inducida dificulta la adaptación a la oscuridad, cautela al manejar de noche o realizar actividades con baja iluminación. Puede desarrollarse tolerancia con el uso prolongado.

Advertencia complementaria

Se recomienda la determinación de la presión intraocular a intervalos periódicos durante el tratamiento. Suspender el tratamiento si se presenta iritis, sinequia u opacidad del cristalino o síntomas de toxicidad sistémica.

TIMOLOL (COMO MALEATO)

R: C

Solución oftálmica 0,5% / 5 mL.

Indicaciones

(1) Glaucoma de ángulo abierto crónico. (2) Hipertensión ocular. (3) Glaucoma en pacientes afáquicos. (4) Glaucoma secundario.

Dosis

Adultos: iniciar con 1 gota c/12 h. Igual dosis para fase de mantenimiento.

Niños: la eficacia y seguridad no han sido establecidas en niños.

Farmacocinética

Se puede absorber sistémicamente a través de la conjuntiva luego de la administración oftálmica. Distribución local. El efecto máximo se logra en 1 a 2 horas después de una dosis única, efecto que puede persistir durante 24 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren su seguridad. (2) **Lactancia:** puede distribuirse en leche materna; riesgo de efectos adversos en lactante. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en esta población. (4) **Geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. Riesgo de absorción sistémica y de efectos adversos. (5) **Insuficiencia renal:** sin indicación de ajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** sin indicación de ajuste de dosis. (7) **ICC:** puede precipitar insuficiencia cardíaca severa; bradicardia sinusal, hipotensión. (8) **Asma bronquial, EPOC:** puede agravar broncoespasmo y disminuir efectividad del tratamiento broncodilatador. (9) **Diabetes mellitus:** puede enmascarar taquicardia asociada a hipoglicemia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al timolol. Insuficiencia cardíaca severa, shock cardiogénico, asma bronquial o EPOC severos, bloqueo aurículo-ventricular de 2do y 3er grado, bradicardia sinusal.

Reacciones adversas

Frecuentes: blefaritis, conjuntivitis, queratitis, visión borrosa, hiperemia conjuntival.

Poco frecuentes: disminución de sensibilidad corneal, diplopía, blefaroptosis.

Raras: reacción alérgica, alopecia, dolor torácico, confusión, ICC, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, alucinaciones, parestesias, epistaxis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte. Lavar los ojos con agua tibia.

Interacciones

Medicamentos

Si existiera una absorción sistémica significativa de timolol puede interactuar con los siguientes medicamentos:

Adrenalina: puede presentarse midriasis.

Anestésicos hidrocarbonados volátiles: riesgo de depresión miocárdica e hipotensión.

Antidiabéticos orales e insulina: puede producir falta de control de glicemia y disminuir la liberación de insulina en respuesta a hiperglicemia.

Amiodarona: aumenta riesgo de depresión cardíaca, bradicardia y bloqueo aurículo-ventricular.

Antihipertensivos: efectos aditivos.

Bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos: efectos aditivos.

Bloqueadores de canales de calcio: riesgo de alteraciones de conducción, hipotensión y disfunción ventricular izquierda.

Cimetidina: puede elevar las concentraciones séricas de timolol.

Digitálicos: riesgo de alteración de la conducción aurículo-ventricular.

Fentanilo: mayor riesgo de bradicardia.

Fenitoína IV: riesgo de depresión cardíaca aditiva.

Fenotiazinas: riesgo de hipotensión aditiva.

Inmunoterapia con alérgenos o extractos alérgenos en pruebas cutáneas, contrastes yodados: riesgo de reacciones alérgicas graves.

Nicotina: aumenta el metabolismo del timolol.

Simpaticomiméticos: puede antagonizar el efecto simpaticomimético.

Xantinas: puede inhibir el efecto terapéutico de las xantinas.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 y 30°C en envase con cierre ajustado. Proteger de la luz. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

No usar lentes de contacto durante la administración; esperar al menos 15 minutos después de la aplicación para colocárselos. Para evitar absorción sistémica, al instilar la gota presionar el punto lagrimal inferior por unos 2 a 3 minutos.

Advertencia complementaria

El uso de timolol oftálmico en neonatos y pacientes pediátricos ha sido asociado con

episodios de apnea, distrés respiratorio, bradicardia, cianosis y asma.

21.5 Midriáticos

La **atropina** inhibe las acciones muscarínicas de la acetilcolina sobre las estructuras inervadas por nervios colinérgicos post-ganglionares. Inhibe la acomodación ocular (cicloplejía) y produce dilatación pupilar. Tiene una acción prolongada, por lo que se le utiliza también en el tratamiento de uveítis anteriores. La **tropicamida** es un midriático relativamente débil y de corta acción, que facilita el examen del fondo de ojo.

ATROPINA SULFATO R: C

Solución oftálmica 1% / 5 mL

Indicaciones

(1) Refracción ciclopléjica en niños y en estrabismo convergente. (2) Midriático y ciclopléjico en enfermedades inflamatorias agudas del tracto uveal anterior (uveítis). (3) Profilaxis y tratamiento de sinequias posteriores. (4) Midriasis pre y post-operatorias. (5) Glaucoma maligno (por bloqueo ciliar).

Dosis

Adultos: Uveítis: 1 gota al 1% c/12 a 24 h. Sinequias posteriores: 1 gota al 1%, alternando con fenilefrina al 2,5% ó 10% c/ 10 min por 3 dosis.

Midriasis postoperatoria: 1 gota al 1% c/8 a 24 h.

Glaucoma maligno: inicialmente, 1 gota al 1% más 1 gota de fenilefrina al 2,5% ó 10% c/6 a 8 h. Mantenimiento: 1 gota/d al 1% o en días alternos.

Niños: Refracción ciclopléjica: 1 gota c/8 a 12 h por 1 a 3 d previos más 1 gota en la mañana del examen. En infantes menores de 1 año, usar soluciones al 0,125 ó 0,25%; en mayores de 5 años o con iris oscuro, usar soluciones al 1%.

Uveítis: 1 gota al 0,5% ó al 1% c/8 a 24 h.

Midriasis postoperatoria: 1 gota al 0,5% c/8 a 24 h.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente luego de su aplicación tópica en el ojo. De acción prolongada, los efectos sobre la acomodación pueden durar 6 días; la midriasis puede persistir 12 días.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos; no se han realizado estudios que garanticen seguridad. La atropina oftálmica se puede absorber de forma sistémica. (2) **Lactancia**: se distribuye en la leche materna. (3) **Pediatría**: son más susceptibles a efectos sistémicos los niños de raza blanca con iris claros o aquellos que tienen daño cerebral. (4) **Geriatría**: los gerontes son más susceptibles a los efectos sistémicos. Aumenta el potencial de efectos secundarios sistémicos. (5) **Insuficiencia hepática**: sin indicación de ajuste de dosis. (6) **Insuficiencia renal**: sin indicación de ajuste de dosis. (7) **Síndrome de Down**: evaluar relación beneficio - riesgo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la atropina, pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, niños con antecedentes de reacción sistémica a la atropina.

Reacciones adversas

Frecuentes: visión borrosa, irritación ocular, fotofobia, edema palpebral, conjuntivitis foliular, dermatitis.

Poco frecuentes: fiebre, sequedad de piel, enrojecimiento facial, taquicardia, xerostomía.

Raras: confusión mental, alucinaciones, dilatación gástrica en infantes, hipotensión, depresión respiratoria.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Interacciones

Medicamentos

Anticolinérgicos: efectos aditivos.

Antiglaucomatosos colinérgicos de efectos prolongados: efecto antagonico.

Antimiasténicos, citrato de potasio o suplementos de potasio: riesgo de retardo en motilidad intestinal.

Carbacol, fisostigmina, pilocarpina: interfiere efecto antiglaucomatoso.

Depresores del SNC: pueden causar opistotonos, convulsiones, coma y síntomas extrapiramidales.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Conservar en envases con cierre ajustado. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

Realizar presión del saco lacrimal luego de aplicación, especialmente en niños. Lavarse las manos inmediatamente después de utilizar el medicamento.

Advertencia complementaria

Puede causar visión borrosa y fotofobia hasta por 2 semanas.

TROPICAMIDA

R: C

Solución oftálmica 1% / 15 mL

Indicaciones

(1) Examen de fondo de ojo: midriasis y refracción ciclopléjica en procedimientos quirúrgicos o en el pre y post-operatorio. (2) Tratamiento coadyuvante de las uveítis anteriores.

Dosis

Adultos: Refracción ciclopléjica: 1 gota al 1%, repetir a los 5 min. El examen debe realizarse dentro de los 30 min después de aplicar la segunda dosis. Midriasis: 1 gota al 0,5%, 15 a 20 min previos al examen.

Niños: Refracción ciclopléjica: 1 gota al 0,5 ó 1%, repetir a los 5 min. El examen debe realizarse dentro de los 30 min después de aplicar la segunda dosis. Midriasis: 1 gota al 0,5%, 15 a 20 min previos al examen.

Farmacocinética

Su absorción y acción es rápida, tiene efecto máximo en 20 a 40 minutos; la duración del

efecto ciclopléjico es de 2 a 6 horas, para la mi-driasis es aproximadamente 7 horas. La solución al 0,5% produce midriasis, y la solución al 1% produce parálisis de la acomodación ocular.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en seres humanos que garanticen su seguridad. (2) **Lactancia**: los estudios realizados no han reportado problemas. Puede producir daño potencial o alteraciones del SNC. (3) **Pediatría**: los niños son más susceptibles a efectos adversos, puede causar en ellos reacción psicótica y alteración de la conducta. (4) **Geriatría**: riesgo de hipertensión ocular y cierre angular. (5) **Insuficiencia renal**: sin indicación de ajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática**: sin indicación de ajuste de dosis. (7) **Síndrome Down**: evaluar relación beneficio - riesgo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la tropicamida. Glaucoma de ángulo cerrado.

Reacciones adversas

Frecuentes: ardor local, escozor ocular, visión borrosa, fotofobia, cefalea, conjuntivitis folicular, rash dérmico.

Poco frecuentes: xeroftalmia, taquicardia, congestión vascular, edema, aumento de la presión intraocular, estimulación parasimpática.

Raras: reacciones psicóticas, alteraciones de la conducta, somnolencia, colapso cardiorespiratorio.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Aplicar fisostigmina en condiciones graves.

Interacciones

Medicamentos

Procainamida: efectos antivagales aditivos en conducción aurículo-ventricular.

Proparacaína: aplicada previamente prolonga el efecto midriático y ciclopléjico.

Cisaprida: la tropicamida disminuye la motilidad intestinal inducida por la cisaprida.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Sin información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C, en frascos con cierre ajustado. Proteger de la luz solar. Evitar la refrigeración.

Información básica para el paciente

No utilizar más medicamento que la cantidad prescrita, lavarse las manos antes y después de la aplicación del medicamento.

Advertencia complementaria

Reportes evidencian que niños y jóvenes con cabello y ojos claros son especialmente sensibles a los efectos de la Tropicamida. Los síntomas de sobredosis incluyen visión borrosa, retención urinaria, taquicardia, colapso cardiorespiratorio.

21.6 Descongestionantes y antialérgicos

NAFAZOLINA
CLORHIDRATO

R: C

Solución oftálmica 0,0125%

Indicaciones

Irritación, prurito y congestión ocular.

Dosis

Adultos: 1 a 2 gotas c/3 a 4 h según necesidad clínica.

Farmacocinética

El fármaco puede ser absorbido sistémicamente. La vasoconstricción generalmente ocurre en 10 minutos y puede persistir por 2 a 6 horas. No se dispone de información específica de distribución, metabolismo y excreción.

Precauciones

(1) **Embarazo**: no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en animales ni en

seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación, y solo debe ser usado cuando sea estrictamente necesario.

(2) Lactancia: el fármaco se puede absorber sistémicamente, aunque no se han descrito problemas en humanos, prescribir con cautela.

(3) Pediatría: no se recomienda la prescripción en niños. Se ha reportado depresión del SNC, incluyendo coma e hipotermia grave. **(4)**

Geriatría: prescribir con cautela en pacientes con cardiopatía, hipertensión mal controlada y diabetes descompensada. **(5) Insuficiencia renal:** sin información específica. **(6) Insuficiencia hepática:** sin información específica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la nafazolina o a cualquier fármaco estructuralmente relacionado, predisposición o cuadro de glaucoma de ángulo cerrado.

Reacciones adversas

Frecuentes: hiperemia reactiva, midriasis, visión borrosa, queratitis punctata, hipertensión intraocular y epifora.

Poco frecuentes: taquicardia, palpitaciones, hipertensión, diaforesis, náusea, hiperglucemia, cefalea, confusión, nerviosismo, tremor, insomnio, mareo, debilidad.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte, especialmente hemodinámico.

Interacciones

Medicamentos

Antidepresivos tricíclicos y maprotilina: puede potenciar el efecto presor en caso de absorción sistémica de nafazolina.

Inhibidores de la IMAO: riesgo de crisis hipertensiva.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se dispone de información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 a 30°C. Conservar en envases con cierre ajustado. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Evitar contaminar el aplicador. Desechar la solución si contiene precipitado o se produce decoloración. Descontinuar el uso si no se obtiene mejoría dentro de las 48 horas de tratamiento.

Advertencia complementaria

El uso prolongado y frecuente del fármaco puede producir hiperemia reactiva. Evaluar la relación riesgo-beneficio en pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes, infección ocular, hipertiroidismo y tratamiento con IMAO.

KETOTIFENO (COMO R: C
FUMARATO)

Solución oftálmica 0,025%

Indicaciones

Conjuntivitis alérgica.

Dosis

Adultos y niños mayores de 3 años: 1 a 2 gotas 2 v/d, cada 8 ó 12 h.

Farmacocinética

Absorción sistémica mínima. El inicio de acción es inmediato. No se dispone de información específica de distribución, metabolismo y excreción.

Precauciones

(1) Embarazo: no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en animales ni en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación. **(2) Lactancia:** no se conoce si ketotifeno podría excretarse en leche materna; prescribir con cautela. **(3) Pediatría:** la eficacia y seguridad no ha sido establecida en niños menores de 3 años. **(4) Geriatría:** sin información específica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ketotifeno.

Reacciones adversas

Frecuentes: cefalea, congestión conjuntival, rinitis.

Poco frecuentes: secreción ocular, dolor, quemazón, prurito, queratitis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte.

Interacciones

Medicamentos

No se encuentra bien documentado.

Interferencia con pruebas diagnósticas

No se dispone de información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 25°C. Conservar en envases con tapa de cierre ajustado.

Información básica para el paciente

Evitar contaminar el aplicador. Desechar la solución si contiene precipitado o se produce decoloración.

Advertencia complementaria

No está indicado en irritación ocular ocasionado por lentes de contacto.

Buscar atención médica si se presentan reacciones alérgicas severas (rash, urticaria, dificultad para respirar, inflamación de la boca, labios o lengua), dolor o inflamación ocular.

21.7 Sustitutos lacrimales y otros oftalmológicos

La hipromelosa o hidroxipropil metilcelulosa es un polímero semisintético viscoelástico e inerte que se utiliza en forma de gotas oftálmicas para el alivio de la sequedad ocular, eliminando las molestias que produce la falta de humectación por su acción lubricante y protectora de la córnea.

HIPROMELOSA

R: C

Solución oftálmica 0,3%

Gel oftálmica 0,3%

Indicaciones

Tratamiento sintomático de la sequedad ocular.

Dosis

Adultos: Normalmente, debe instilarse una gota en el saco conjuntival 3 a 5 v/d o si fuera necesario se puede incrementar la frecuencia.

Farmacocinética

La absorción de cantidades significativas de hidroxipropilmetilcelulosa, la penetración a través de la córnea o la acumulación en los tejidos oculares es poco probable, debido al alto peso molecular de este polímero.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos; no se han realizado estudios que garanticen seguridad. Aunque el producto no se absorbe sistémicamente, se recomienda utilizar con precaución durante el embarazo.

(2) **Lactancia:** no se han descrito problemas en seres humanos. (3) **Pediatría:** la eficacia y seguridad no ha sido establecida. (4) **Geriatría:** no hay información disponible.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la hidroxipropilmetilcelulosa.

Reacciones adversas

Frecuentes: puede producirse sensación de quemazón, adhesividad palpebral.

Raras: visión borrosa.

Interacciones

Medicamentos

No se han descrito hasta la fecha interacciones con otros fármacos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se han reportado alteraciones de pruebas de laboratorio.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C.

Información básica para el paciente

Evitar la contaminación del aplicador. En caso de experimentar dolor ocular, cambios en la visión, enrojecimiento o irritación ocular continua, o si estos síntomas empeoran o persisten durante más de 72 horas, suspender el uso de esta medicación y consultar de inmediato al médico. No usar si la solución cambia de color o si presenta turbidez. Para evitar cualquier contaminación, no tocar superficie alguna con la punta del gotero. Volver a tapar inmediatamente después de usar.

Advertencia complementaria

Instilar en el fondo del saco conjuntival. El tiempo de utilización del producto, una vez abierto el envase, es un mes. La hidroxipropilmetilcelulosa también se le conoce como metilcelulosa o hipromelosa.

Muchas drogas tienen la capacidad de estimular el músculo liso uterino, pero pocas tienen efectos suficientemente selectivos pre-visibles para justificar su uso como agentes oxitócicos en la práctica obstétrica, tales como la oxitocina y los alcaloides del cornezuelo de centeno (ergometrina). Otras drogas, en cambio, se usan para inhibir la contractilidad uterina, tales como agonistas beta -adrenérgicos (salbutamol y ritodrina entre otras).

22.1 Oxitócicos

La oxitocina actúa sobre receptores específicos en el miometrio, sobre todo al final del embarazo, incrementa las concentraciones intracelulares de calcio y favorece la contracción muscular uterina, aumentando la amplitud y duración de las mismas; secundariamente, puede dilatar y borrar el cérvix.

La ergometrina estimula directamente la fibra muscular uterina, efecto que se incrementa a lo largo de la gestación. En pequeñas dosis aumenta las contracciones rítmicas; con dosis mayores, estas se hacen más estables y puedan adquirir un patrón tetanizante. Disminuye el sangrado uterino por contracción de fibras musculares que circundan a los vasos sanguíneos.

**ERGOMETRINA
MALEATO**

R: X

Inyectable 200 µg/mL (0,2 mg/mL) / 1 mL

Indicaciones

(1) En profilaxis y tratamiento de hemorragia posparto o post-aborto (por atonía o sub-involución uterina). Su uso no se recomienda antes de la expulsión de la placenta, ya que puede producirse retención de ésta. En caso de aborto incompleto, la ergometrina puede utilizarse para asegurar la expulsión de los contenidos uterinos. (2) Agente de diagnóstico en angina de pecho variante, realizada y monitorizada por cardiólogos experimentados. La ergometrina no es tan eficaz en el tratamiento de la migraña.

Dosis

Adultos: Iniciar con 200 mg IM y continuar con 200 a 400 mg VO o sublingual c/6 - 12 h hasta controlar hemorragia, por un máximo de 48 h.

Administración IV: en caso de emergencia 200 mg IM o IV lentamente (por 1 min), repetir en 2 a 4 h de ser necesario (máximo 5 dosis).

La dosis oral sigue generalmente a la dosis parenteral.

Farmacocinética

Absorción rápida y completa por vía IM y VO. Distribución amplia, en todos los tejidos y fluidos del organismo, atraviesa la barrera placentaria. Metabolismo hepático. Excreción renal, vestigios de droga no metabolizada en orina y heces. El maleato de ergometrina produce una firme contracción del útero. Superimpuestas a la contracción tetánica inicial hay una sucesión de relajaciones y contracciones menores. El grado de relajación aumenta

gradualmente en un periodo de aproximadamente una hora a hora y media, pero las contracciones rítmicas vigorosas continúan durante un periodo de 3 horas o más después de su inyección. La contracción inicial prolongada tiene las propiedades necesarias para controlar la hemorragia uterina.

Precauciones

(1) Embarazo: no administrar antes de la expulsión de la placenta porque puede producir su retención, o no detección de un segundo producto. No indicada en la inducción del parto ni en caso de amenaza espontáneo. **(2) Lactancia:** se distribuye en leche materna, puede interferir con la secreción de prolactina en el puerperio inmediato, observándose retardo o inhibición de la secreción láctea. Puede producir ergotismo en el lactante (vómitos, diarrea, pulso débil, presión arterial inestable, crisis convulsiva). **(3) Pediatría:** eliminación prolongada en R.N.; riesgo de depresión respiratoria, convulsiones oliguria y severa vasoconstricción periférica por sobre dosis. **(4) Geriatría:** no se han realizado estudios, riesgo aumentado de efectos adversos. **(5) Insuficiencia renal:** riesgo de acumulación y de efectos adversos. **(6) Insuficiencia hepática:** disminución del metabolismo puede resultar en acumulación y aumento de efectos adversos. **(7) Enfermedad cardiovascular y/o coronaria, estenosis mitral, shunts arterio-venosos:** por vasoespasmo puede precipitar angina o IMA. **(8) Hipocalcemia:** reduce respuesta oxitócica. **(9) Sepsis:** sensibilidad incrementada a los efectos adversos de la ergometrina. **(10) Uso endovenoso restringido a emergencia.** **(11) La hipocalcemia** puede interferir con la respuesta del paciente al medicamento. La administración cuidadosa de gluconato de calcio por vía intravenosa en enfermas que no estén tomando digital concomitantemente puede producir el efecto oxitócico deseado.

Contraindicaciones

El maleato de ergometrina está contraindicado en el embarazo, las contracciones tetánicas

pueden disminuir el flujo sanguíneo y causar sufrimiento fetal; contraindicado también en la inducción del trabajo de parto y en casos de aborto espontáneo inminente. Hipersensibilidad a ergometrina u otros alcaloides del cornezuelo de centeno. Angina inestable, infarto agudo de miocardio reciente, desórdenes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, hipertensión arterial severa, pre-eclampsia o eclampsia, enfermedad vascular periférica oclusiva, fenómeno de Raynaud severo. Disfunción hepática. Disfunción renal. Diabetes. Aunque no se ha reportado que la ergometrina inhiba la lactancia, algunos estudios han demostrado que la ergometrina inhibe la producción de prolactina en el periodo de posparto inmediato lo que podría resultar en un retardo o disminución de la lactancia con el uso prolongado.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas y vómitos (por uso IV), calambres uterinos.

Poco frecuentes: bradicardia, vasoespasmo coronario, dolor abdominal, diarrea, vértigo, cefalea, congestión nasal, diaforesis, tinnitus, disgeusia.

Raras: reacción alérgica, shock anafiláctico, ergotismo, arritmias ventriculares, disneas, hipertensión severa frecuentemente asociada con el uso de anestesia regional (caudal o espinal) administración previa de vasoconstrictores y administración intravenosa del oxitócico, depresión respiratoria, infarto agudo de miocardio, vasoespasmo periférico, paro cardiorrespiratorio.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Los síntomas pueden aparecer al cabo de unos cuantos minutos de ingerida la sobredosis de los derivados del ergot y los signos pueden incluir angina, bradicardia, vasoconstricción periférica grave, depresión respiratoria, tetania uterina y para estos casos se realiza tratamiento sintomático y de soporte.

Se puede observar toxicidad con dosis de 3 mg o más. Se reportó la muerte de un lactante de 14 meses después de una dosis de 12 mg. La administración de 25 mg durante varios días demostró ser fatal en un caso. Además de suspender el fármaco y realizar el lavado gástrico, administrar carbón adsorbente y un catártico.

Los pacientes con sobredosis de ergometrina deben ser estrechamente vigilados. Se debe establecer una vía aérea segura y vigilar los electrocardiogramas para vigilar la isquemia y el ritmo cardíacos. La isquemia cardíaca se puede tratar con nitroglicerina. Las convulsiones pueden responder al diazepam o a la fenitoína. Si la vasoconstricción periférica constituye un problema el nitroprusiato sódico o la fentolamina pueden ser de utilidad. Proteja las vías respiratorias del paciente y apoye la ventilación y la perfusión. Controle meticulosamente y mantenga dentro de los límites aceptables los signos vitales los gases sanguíneos, los electrolitos séricos, etc. Si la ergometrina se ingirió recientemente y no ha habido vómito la absorción del medicamento desde el aparato gastrointestinal puede disminuirse con la administración de carbón activado, que en muchos casos es más efectivo que el vómito o los lavados gástricos. No se ha establecido el beneficio de la diuresis forzada, la diálisis peritoneal, la hemodiálisis o la hemoperfusión con carbón activado para la sobredosis de ergometrina.

Interacciones

Medicamentos

Bromocriptina, alcaloides de cornezuolo de centeno: pueden potenciar la acción de los vasoconstrictores. Puede provocar hipertensión, apoplejía, convulsiones o infarto al miocardio, lo cual se puede ver incrementado con el uso concomitante con alcaloides de ergotamina.

Tabaco y nicotina: pueden potenciar la vasoconstricción.

Halotano: puede incrementar la vasoconstricción periférica y antagonizar las contracciones

uterinas en concentraciones mayores al 1% de halotano.

Nitroglicerina y antianginosos: reduce efecto vaso dilatador y pueden reducir la eficacia de estos fármacos, regular dosis de antianginosos.

Vasoconstrictores y vasopresores: ofrecen mayor riesgo de hipertensión regular dosis para evitar vasoconstricción severa.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Disminuye concentración sérica de prolactina, eleva presión arterial y presión venosa central. Disminuye frecuencia cardíaca.

Almacenamiento y estabilidad

Presentaciones orales: mantener entre 15 y 30°C, las presentaciones parenterales mantener entre 2 y 8°C. No congelar. Conservar en envases bien cerrados. Proteger de luz. No administrar si presenta coloración o partículas visibles. La provisión de medicamento en la sala de expulsión puede mantenerse a la temperatura ambiente (aunque no se recomienda usar el medicamento si las ampollas han permanecido a temperatura ambiente durante más de 60 días).

Información básica para el paciente

El uso prolongado expone al paciente a un cuadro grave de ergotismo. En algunas pacientes con deficiencia de calcio el útero puede no responder al maleato de ergometrina. En tales casos la respuesta puede restaurarse inmediatamente mediante la inyección cautelosa de sales de calcio por vía intravenosa. No debe administrarse calcio, por vía intravenosa en pacientes que estén recibiendo digital.

Advertencia complementaria

Se debe emplear la vía EV solo en caso de extrema urgencia por hemorragia uterina. Monitorizar PA, pulso y respuesta uterina (especialmente en administración IV). Todos los agentes oxióticos son potencialmente peligrosos. Su uso inadecuado ha lesionado a madres e hijos causando en algunos casos la muerte. La estimulación excesiva del útero, durante el trabajo de parto, puede conducir a

tetania uterina con una disminución marcada del flujo sanguíneo, uteroplacentario, ruptura uterina, desgarro cervical y perineal, embolismo del líquido amniótico y trauma al producto (por ejemplo hipoxia y hemorragia intracraneana). La presión venosa central puede elevarse durante la vasoconstricción periférica, principalmente de los vasos poscapilares, algunas veces se ha asociado con preeclampsia e historia de hipertensión; la administración intravenosa de ergometrina o el uso concurrente de anestésicos locales algunas veces se ha asociado con hipotensión. La frecuencia cardíaca puede disminuir debido principalmente a un incremento del tono vagal y posiblemente decrecer la actividad simpática central y depresión directa del miocardio. Las concentraciones séricas de prolactina pueden disminuir durante el periodo de posparto.

MISOPROSTOL

R: X

TAB VAG 25 µg (0,025mg)

Indicaciones

(1) Útil como dilatador cervical en el aborto quirúrgico al disminuir la posibilidad de complicaciones. (2) Evacuación uterina en caso de feto muerto intraútero. (3) Inducción del parto e interrupción del embarazo. Su uso inapropiado puede ocasionar hiperestimulación y rotura uterina, lo que pone en riesgo la vida de la madre y del feto.

Dosis

Adultos: *Interrupción del embarazo:* (antes del día 63 del embarazo en combinación de metotrexato intramuscular).

Administración intravaginal: mujeres adultas, 800 µg de misoprostol intravaginal a los 5-7 días de una inyección intramuscular de metotrexato. Siete días después de la administración del misoprostol, en caso de evidencia de saco gestacional, las pacientes recibieron una segunda dosis. Este tratamiento ocasionó un 96% de abortos médicos después de una o dos dosis de misoprostol.

En combinación con la mifepristona oral (durante el segundo trimestre): administración intravaginal: se han administrado 200 µg de misoprostol colocados en la parte posterior del fórnix vaginal c/12 h.

Dilatación cervical en la inducción de un parto: Administración intravaginal: se han utilizado dosis de 25 µg de misoprostol intravaginales c/3 - 6 h para la inducción del parto. El uso de misoprostol en las mujeres que hayan experimentado una cesárea o cirugía uterinas anteriormente debe ser evitado debido a la posibilidad de una ruptura del útero. Ocasionalmente, pueden ser útiles dosis más altas (50 µg c/6 h intravaginales) aunque en este caso es mayor el riesgo de complicaciones y los datos sobre la seguridad de estos tratamientos son limitados.

Inducción del parto en el caso de muerte fetal en el tercer trimestre: Administración intravaginal: 25 µg colocadas en la parte posterior del fórnix vaginal cada 3-6 horas. Evitar el uso del misoprostol en mujeres que hayan sufrido una cesárea anterior debido a la posibilidad de ruptura de útero. En algunos casos, puede ser apropiada una dosis de 50 µg c/3 - 6 h, aunque esta posología incrementa el riesgo de complicaciones.

Farmacocinética

Se absorbe muy bien cuando se administra por vía intravaginal. No se conoce con exactitud como se distribuye este fármaco, desconociéndose si es capaz de atravesar la placenta o de excretarse en la leche materna. El misoprostol experimenta una extensa metabolización de primer paso, produciendo el metabolito más importante y activo: el ácido misoprostólico. El t_{1/2} de eliminación es de 20-40 min, aumentando a 80 min en los pacientes con disfunción renal. Menos del 1% de la dosis es eliminada en la orina sin metabolizar.

Precauciones

(1) **Embarazo:** este fármaco produce contracciones uterinas, desplazamientos del feto y otros problemas durante el embarazo, que pueden provocar abortos. Si una paciente que-

dara embarazada durante un tratamiento con misoprostol, el fármaco debe ser inmediatamente retirado. También son posibles efectos teratogénicos. (2) **Lactancia:** se desconoce si el misoprostol o su metabolito activo se excretan en la leche materna, por lo que se recomienda evitar la lactancia debido al riesgo potencial de inducción de diarrea en el neonato. (3) **Pediatría y adolescencia:** no se han establecido la seguridad y eficacia del misoprostol en esta población. (4) **Pacientes con disfunción hepática:** no se han publicado pautas de tratamiento para estos pacientes. No parecen ser necesarios reajustes en las dosis. (5) **Pacientes con disfunción renal:** no se han desarrollado pautas de tratamiento para estos pacientes. Aunque no parecen ser necesarios reajustes en la dosis, ocasionalmente puede ser necesaria una reducción de la misma si la tolerancia no es óptima. Al aumentar el flujo renal, el misoprostol mejora la función renal en los pacientes con trasplantes renales, compensando la vasoconstricción renal producida por la ciclosporina u otros inmunosupresores.

Contraindicaciones

Pacientes con alergia a las prostaglandinas, con infecciones uterinas, anemia severa, enfermedad cardiovascular y cerebro vascular, coagulopatías o que actualmente se encuentren bajo terapia con anticoagulantes, y mujeres hipertensas fueron excluidas de los estudios clínicos y por tanto no son candidatas a utilizar misoprostol. Por otro lado, si se encuentra presente un dispositivo intrauterino (DIU), este se debe retirar antes de que se lleve a cabo la interrupción del embarazo con mifepristona/misoprostol.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarreas, dolor abdominal.

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor pélvico posterior a la utilización.

Raras: cefaleas, vértigo y letargia. También se han comunicado irregularidades sobre la menstruación, con calambres y contracciones

uterinas tanto en mujeres embarazadas como en no embarazadas.

Tratamiento de sobredosis

Se manifiesta con contracciones uterinas hipertónicas, hipertermia, taquipnea, hipotensión o bradicardia, palpitaciones, convulsiones con escalofríos, agitación, dolor abdominal y emesis. Dosis de hasta 1 600 microgramos han sido bien toleradas.

En el caso de sobredosificación masiva, el tratamiento de apoyo será sintomático. No existe antídoto específico. Se procederá a las medidas habituales de eliminación y se instaurará un tratamiento sintomático. Se desconoce si el misoprostol pudiese ser eliminado por hemodiálisis, pero teniendo en cuenta que su metabolismo genera un compuesto similar a los ácidos grasos, esto no parece muy probable.

Interacciones

Medicamentos

Antiácidos conteniendo magnesio: pueden exacerbar la diarrea inducida por el misoprostol. Por lo tanto, en caso de ser necesario un antiácido durante un tratamiento con misoprostol, se debe optar por uno que contenga aluminio.

Oxitocina: existe el riesgo de una hipertonia uterina si se administran concomitantemente, por lo que se recomienda discontinuar la administración de oxitocina hasta después de la última dosis de misoprostol. Si fuese absolutamente precisa la administración de ambos fármacos, esta se deberá realizar bajo una cuidadosa supervisión para asegurar que se consigue una dilatación cervical adecuada.

Almacenamiento y estabilidad

El misoprostol es un medicamento estable a temperatura ambiente. No requiere refrigeración, aun en climas cálidos.

Información básica para el paciente

El misoprostol es un medicamento muy potente en los últimos meses del embarazo y su uso en una dosis alta (por ejemplo, mas de 50 µg

por vía vaginal) con un feto vivo, fácilmente puede derivar en muerte fetal y rotura uterina.

Advertencia complementaria

El misoprostol se utiliza para facilitar el parto, habiéndose publicado guías específicas de utilización. Sin embargo, no se debe utilizar en caso de estrés fetal, ruptura de placenta, placenta previa o hemorragias vaginales de origen desconocido. Tampoco se debe emplear en casos de partos múltiples o en presentaciones anormales del feto. Durante el parto, se deben monitorizar los signos vitales de la madre y del feto, así como la intensidad y frecuencia de las contracciones. Se debe prestar especial atención por si aparecieran signos de estrés fetal o de hiperestimulación uterina. La utilización del misoprostol en mujeres que hayan experimentado cesáreas o cirugía uterina, está contraindicada debido al riesgo de una rotura de útero. Por otra parte, se desconocen los efectos del misoprostol sobre el desarrollo y crecimiento del neonato cuando se lo ha utilizado para la dilatación cervical durante el parto. Igualmente, misoprostol puede exacerbar la inflamación intestinal y producir diarrea en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que se debe emplear con precaución es estos enfermos. La diarrea inducida por el misoprostol puede producir una deshidratación.

OXITOCINA

R: X

Inyectable 10 UI/mL / 1 mL, 5 UI/mL / 1 mL

Indicaciones

(1) Inducción o estimulación del trabajo de parto en eritroblastosis fetal, diabetes mellitus o gestacional, sangrado anti-parto, embarazo prolongado (por más de 42 semanas), muerte fetal uterina, crecimiento fetal retardado. (2) Aumento de la labor de parto en inercia disfuncional uterina. (3) Aborto frustrado, incompleto o inevitable y para producir contracciones uterinas durante la tercera fase de parto. (4) Hemorragia posparto: control de sangrado uterino posparto. (5) Acorta el tiempo de in-

ducción del aborto. (6) Tratamiento en lactación deficiente: indicada por vía nasal para la estimulación de la secreción de la leche.

Dosis

Adultos: En inducción del parto, Infusión IV inicialmente, no más a 0,5 - 1 mU/min que se aumenta de 1 - 2 mU/min, a un máximo de 20 mU/min, en intervalos de 30 a 60 min, hasta que se observe una respuesta, luego puede disminuirse una vez establecido el parto.

Inducción de aborto: 10 unidades en 500 mL de Dextrosa al 5% en agua o solución salina en Infusión IV a 10 a 100 mU/min no exceder 30 unidades en 12 h.

Coadyuvante en aborto frustrado y control de hemorragia uterina postparto después de la expulsión de la placenta: Infusión IV 10U a una velocidad de 20 - 40 mU/min; IM 3 a 10 U. Evaluación de distress fetal: Inf. IV 5 - 10 mU/min en 0,5mU/min hasta un máximo de 20 mU/min.

Farmacocinética

La absorción es rápida a través de mucosas nasales, pero no uniforme, inicio de acción de 3 a 5 minutos vía IM. Distribución en fluidos extracelulares y tejidos, atraviesa la barrera placentaria. Metabolismo hepático y renal. Excreción renal de pequeñas cantidades inalteradas. Su $t_{1/2}$ plasmático es de 1 a 6 min.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no indicada para la inducción electiva del trabajo del parto. Inercia uterina, no dar por más de 6 a 8 horas; durante su administración debe monitorizarse contracciones uterinas, ritmo cardíaco materno y fetal, presión sanguínea materna y presión intrauterina, restringir consumo de fluidos; reducir dosis en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensiva o renal. Durante el trabajo de parto puede inhibir expulsión placentaria; riesgo de sobre estimulación uterina. (2) **Lactancia:** no se reporta. (3) **Insuficiencia renal cardiopatía, hipertensión, cardiopatía, sufrimiento fetal, hidramnios, placenta previa parcial, desproporción cefalopél-**

vica limitrofe, prematuridad, predisposición a la ruptura uterina, cirugía mayor previa de cervix o útero, cesárea previa, sobre distensión uterina, inercia uterina, gran multiparidad, antecedente de sepsis uterina o parto traumático y en pacientes mayores de 35 años: evaluar la relación riesgo-beneficio. (4) **Efecto antidiurético:** la administración IV prolongada de oxitocina (generalmente dosis de 40 a 50 mU o más por minuto) junto con grandes cantidades de líquido puede producir intoxicación acuosa severa con posible muerte materna debido a episodios hipertensivos y hemorragias subaracnoideas.

Contraindicaciones

En pacientes que presentan hipersensibilidad. En el pre-parto: emergencias obstétricas, en las cuales la relación riesgos beneficios favorece el parto por cesárea; desproporción cefalopélvica, toxemia, sufrimiento fetal en parto no inminente, distocia de presentación, carcinoma cervical invasivo, hiperactividad e hipertonicidad uterina, herpes genital activo, placenta previa total, prolapso o distocias de cordón. Cicatriz uterina previa.

Reacciones adversas

Poco frecuentes o raras: ocasionalmente la administración de oxitocina durante el parto se ha asociado a náusea, vómitos y contracciones ventriculares prematuras. Se ha descrito que produce bradicardia fetal, ictericia neonatal hemorragias posparto, arritmias cardíacas y rara vez afibrinogenemia, aumento de la pérdida sanguínea y hematoma pelviano. En pacientes hipersensibles puede ocurrir hipertensión uterina con contracciones espasmódicas y tetánicas, con posible ruptura uterina, laceraciones cervicales ó vaginales, alteraciones del flujo sanguíneo uterino, embolismo del líquido amniótico y traumas fetales, incluyendo arritmias cardíacas hemorragia intracraneal y asfixia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Sintomático y de soporte.

Interacciones

Medicamentos

Ciclopropano, enflorano, halotano, isoflurano: aumentan la hipotensión, bradicardia sinusal con ritmos atrioventriculares anormales y disminución de la respuesta uterina.

Metaraminol: puede ocasionar hipertensión.

Oxitóxicos: pueden producir hipertensión uterina.

Succinilcolina: puede potenciar el bloqueo neuromuscular.

Prostaglandinas: se produce un efecto aditivo.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Bilirrubina sérica neonatal: pueden verse alterados los resultados de bilirrubina sérica neonatal, sodio y cloruro.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Evitar la congelación.

Advertencia complementaria

Para su administración, no emplear más de 1 vía. La oxitocina se debe diluir y administrar por infusión IV para la inducción o estimulación del parto. La administración IM es difícil de regular y puede dar lugar a hiperactividad uterina y distress fetal.

22.2 Antioxitóxicos

Los estimulantes beta 2-adrenérgicos relajan el músculo uterino y se usan en casos seleccionados para inhibir el parto prematuro no complicado entre las 24 y 33 semanas de gestación. El propósito principal es facilitar un retraso del parto no menor de 48 horas, que permitirá administrar el tratamiento corticoide u otra medida que mejora el bienestar perinatal.

El salbutamol estimula preferentemente los receptores beta2-adrenérgicos para relajar el músculo uterino, inhibiendo la contractibilidad y disminuyendo la intensidad y frecuencia de las contracciones.

**ISOXSUPRINA
CLORHIDRATO**

R: C

**Tableta 10 mg
Inyectable 5 mg/mL / 2 mL****Indicaciones**

(1) Inhibición del trabajo de parto prematuro, hipertonia uterina: profilaxis y tratamiento, controla la amenaza de partos prematuros en embarazos de 20 o más semanas de gestación. (2) Tratamiento de disminorrea. (3) Insuficiencia cerebrovascular o enfermedad vascular periférica de la arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante y enfermedad de Raynaud.

Dosis

Adultos: Iniciar con infusión IV 0,25 - 0,5 mg/min., la dosis puede aumentarse c/15 min. Hasta un máximo de 1mg/min. Se debe continuar la infusión hasta 2 h. Después de conseguida la respuesta y luego suspender gradualmente. En las 12 - 24 h. Posteriores administrar 10 mg IM c/6 h y luego pasar a VO 10 - 20 mg c/6 h.

Farmacocinética

Buena absorción por VO. Se distribuye en tejido uterino, vascular, cardíaco y pulmonar. Metabolismo hepático. Excreción renal, la excreción fecal es insignificante. Su t_{1/2} es de aproximadamente 1,25 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la placenta y puede producir taquicardia en el R.N. La administración IV puede aumentar la incidencia de hipoglucemia, hipocalcemia feto e hipotensión en el neonato. (2) **Geriátria:** puede aumentar el riesgo de hipotermia. Se debe administrar de decúbito lateral, y controlar la presión uterina, frecuencia cardíaca fetal. Se puede desarrollar tolerancia con la administración EV continua.

Contraindicaciones

Inmediatamente después del parto. Trastornos cardíacos. Hipertiroidismo materno, puede precipitar arritmias o insuficiencia cardíaca.

Corioamionitis. Hemorragia. Muerte fetal intrauterina. Eclampsia y pre-eclampsia severa. Hipertensión pulmonar.

Reacciones adversas

Frecuentes: con la administración parenteral se puede presentar hipotensión, arritmias, náusea y vómitos.

Raras: arritmias, angina, rash, edema pulmonar.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Los signos son vasodilatación, taquicardia, diaforesis, colapso, se debe realizar un tratamiento sintomático y de soporte, además de controlar la presión arterial con bloqueadores beta - adrenérgicos.

Interacciones**Medicamentos**

Nicotina: el uso abundante y simultáneo de fumar tabaco puede interferir con los efectos terapéuticos de la isoxsuprina, debido a que la nicotina contrae los vasos sanguíneos.

Bloqueadores beta-adrenérgicos: pueden antagonizar el efecto de la isoxsuprina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio
Concentraciones sanguíneas de glucosa y concentraciones séricas de ácidos grasos libres y de insulina: aumentan transitoriamente durante la infusión IV.

Concentraciones séricas de potasio: pueden disminuir durante la infusión IV.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C.

Información básica para el paciente

Se puede administrar con las comidas, leche o con antiácidos para reducir la irritación gastrointestinal. No administrar la dosis omitida si es cercana a la dosis siguiente. Tener precaución al levantarse o subir escaleras, no realizarlo bruscamente.

Advertencia complementaria

No administrar en presencia de hemorragia, ni vía IV en bolo sino diluida. Evitar la toxicidad

en el neonato, interrumpiendo la isoxsuprina en parto inminente.

NIFEDIPINO

R: C

Tableta 10 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento del trabajo de parto pre-término. (2) Potente inhibidor de las contracciones miometrales en tejidos no gestacionales y post-parto.

Dosis

No se ha establecido claramente la dosis de nifedipino en el tratamiento del trabajo de parto del pre-término. Read y Willby administran una dosis inicial de 30 mg VO, seguida de 10 mg 3 v/d durante 3 d. Nifedipino inhibe las contracciones espontáneas y las inducidas por oxitocina, metilergometrina, calcio, cloruro de potasio o prostaglandina, miometrial en mujeres con trabajo de parto pretérmino.

Existen estudios en los que se reporta la administración de ClNa al 0,9%, 200 mL, vía IV a chorro, luego 30 gotas /minuto. Administrar nifedipino 30 mg sblingual, 10 mg c/15 min; a los 90 min administrar 20 mg VO/8 h durante 2 d. Si persiste la dinámica uterina a los 60 min después de segunda dosis, se suspende nifedipino.

Farmacocinética

Se absorbe casi por completo después de su administración oral y se encuentran concentraciones máximas a los 30 minutos. La biodisponibilidad después de su ingestión oral es de 61 a 68%. Se metaboliza casi por completo en el hígado y se excreta de 70 a 80% como metabolitos inactivos a través del riñón. La vida media de eliminación es de casi 2,5 horas. (Ver Capítulo 12.3 Antihipertensivos).

Precauciones

(1) **Embarazo:** se ha visto que produce teratogénesis en ratas y conejos, incluyendo anomalías similares a las reportadas con fenitoína. La administración de nifedipino fue asociada con una variedad de embriotoxicidad, placentotoksi-

dad y efectos fetotóxicos en ratas, ratones y conejos. Solo puede ser usado durante el embarazo, si el beneficio se justifica ante el riesgo del feto. (2) **Lactancia:** se excreta en la leche materna. Como no existe experiencia de sus posibles efectos en niños lactantes, como primera medida deberá interrumpirse la lactancia materna, si es preciso el tratamiento con nifedipino durante la misma.

(Ver Capítulo 12.3 Antihipertensivos)

Contraindicaciones

(Ver Capítulo 12.3 Antihipertensivos)

Reacciones adversas

(Ver Capítulo 12.3 Antihipertensivos)

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

(Ver Capítulo 12.3 Antihipertensivos)

Interacciones

(Ver Capítulo 12.3 Antihipertensivos)

Almacenamiento y estabilidad

(Ver Capítulo 12.3 Antihipertensivos)

Información básica para el paciente

Es importante conocer que no se observa variaciones significativas de la presión arterial materna ni en la frecuencia cardíaca materna y fetal. (Ver Capítulo 12.3 Antihipertensivos)

Advertencia complementaria

El efecto útero inhibidor se manifiesta en forma similar, independientemente de la edad de las pacientes, del número de gestaciones, y de la edad gestacional, observándose una buena respuesta de la mayoría de las pacientes en las primeras 48 horas y del total de las mismas a las 72 horas, circunstancia ya observada en otros estudios.

(Ver Capítulo 12.3 Antihipertensivos)

SALBUTAMOL (COMO SULFATO)

Tableta 4 mg

(Ver Capítulo 25.1)

SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA HEMODIÁLISIS (ÁCIDA)

Solución para diálisis

Indicaciones

(1) Desequilibrio hidroelectrolítico y metabólico secundario a insuficiencia renal severa aguda o crónica. (2) Intoxicación y/o sobredosis agudas (alcohol, alcohol metílico, litio y salicilato).

Dosis

Hemodiálisis: se realiza de forma intermitente generalmente 3 v/sem. Duración de 3 a 5 h.

Precauciones

(1) Enfermedad cardiovascular inestable. (2) Sangramiento activo y sobrecarga de aluminio.

Contraindicaciones

No se reportan.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, vómitos, hipotensión, calambres musculares, embolismo gaseoso, trombosis y hemorragia.

Raras: amiloidosis, daño hepático y hemático, sepsis.

Interacciones

Medicamentos

Fármacos de bajo peso molecular, alta hidrosolubilidad, bajo volumen de distribución, baja unión a las proteínas, alta depuración: son mayormente movidas por diálisis.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Medidas generales.

SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA HEMODIÁLISIS CON BICARBONATO

Solución para diálisis, fórmula estándar con 35 - 39 mEq/L de bicarbonato

Indicaciones

(1) Desequilibrio hidroelectrolítico y metabólico secundario a insuficiencia renal severa (aguda o crónica). (2) Intoxicaciones y/o sobredosis agudas.

Dosis

Hemodiálisis se realiza usualmente de manera intermitente, generalmente 3 v/sem, duración 3 a 5 h. Existen máquinas de alto flujo que reducen la duración de estas sesiones.

Precauciones

(1) Enfermedad cardiovascular inestable. (2) Sangrado activo. (3) Sobrecarga de aluminio; en tratamientos crónicos con quelantes de fosfato para la osteodistrofia renal, es aconsejable utilizar acetato o carbonato cálcico. Usar heparina para evitar coagulación en circuito extracorpóreo.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Hemodiálisis es útil en casos de sobredosis severa con alcohol, alcohol metílico, litio y salicilatos.

Reacciones adversas

Frecuentes: náuseas, vómitos, hipotensión, calambres musculares, embolismo gaseoso (aire), infección de fístula arteriovenosa, trombosis, hemorragia.

Poco frecuentes: toxicidad hepática y hematológica, sepsis.

Raras: amiloidosis, enfermedad renal quística adquirida, arterosclerosis acelerada, sobrecarga de aluminio (demencia, anemia, enfermedad ósea), reacción anafiláctica a óxido de etileno.

Interacciones

En general, drogas con bajo peso molecular, alta solubilidad, bajo volumen de distribución, baja ligazón proteica y alta depuración renal son removidas en mayor grado por hemodiálisis.

Advertencia complementaria

Solución para hemodiálisis viene en forma concentrada estéril para su dilución, previamente a su uso, con agua que no requiere ser estéril pero sí con bajo contenido de aluminio (menos de 10 $\mu\text{g/L}$). Los metabolitos son removidos por transporte conectivo y el exceso de agua, por ultrafiltración hidrostática. Líquido y electrolitos son reemplazados por infusión IV directa de solución de hemofiltración. La mayoría de estas soluciones utiliza acetato como fuente de bicarbonato y estas deben ser estériles y apirógenas. Precalentar solución a temperatura corporal en calor seco (calor húmedo favorece contaminación microbiana).

SOLUCIÓN PARA DIALISIS PERITONEAL AUTOMATIZADA

Solución para diálisis 1,5%, 2,5% y 4,25% de glucosa

Indicaciones

Intercambio de glucosa, como parte de un régimen de diálisis peritoneal ambulatoria

continua (DPAC) o de un régimen de diálisis peritoneal automatizada (DPA) para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, particularmente en pacientes que han perdido ultrafiltración con soluciones de glucosa, ya que puede prolongar el tiempo en terapia de DPAC en dichos pacientes.

Dosis

Adultos: Administración por vía intraperitoneal limitada a un único intercambio en c/24 h como parte de un régimen de DPAC o DPA. El volumen a perfundir debe ser administrado a lo largo de un período de 10 a 20 min aproximadamente, a una velocidad que resulte cómoda para el paciente. En pacientes adultos con un tamaño corporal normal, el volumen perfundido no debe exceder de 2 L. En pacientes con un tamaño corporal mayor (más de 70 - 75 kg), puede utilizarse un volumen de llenado de 2,5 L. Si el volumen perfundido causa malestar debido a la tensión abdominal, el volumen perfundido se debe reducir. El período de permanencia recomendado está entre 6 y 12 horas en DPAC y 14-16 horas en DPA. El drenaje de la solución se realiza por gravedad, a una velocidad cómoda para el paciente.

Ancianos: Igual que para adultos.

Niños: No recomendado para su uso en niños (menores de 18 años).

Farmacocinética

Los niveles de polímeros de carbohidratos en la sangre alcanzan un estado estable después de unos 7 - 10 días, cuando se emplea la solución con una posología diaria en diálisis nocturnas. El polímero es hidrolizado por una amilasa a fragmentos más pequeños que se eliminan por diálisis peritoneal. Se han medido niveles estables en plasma de 1,8 mg/mL de oligómeros de glucosa que superan las 9 unidades (G9) y hay un aumento de la maltosa sérica (G2) a 1,1 mg/mL, pero no se produce un cambio significativo de la osmolalidad del suero. Se han medido niveles de maltosa de 1,4 mg/mL cuando se utiliza para el período largo de permanencia diaria en DPA pero sin cambios significativos en la osmolalidad sé-

rica. Se desconocen los efectos a largo plazo del aumento del nivel plasmático de maltosa y polímeros de glucosa, pero no hay razón que haga suponer que sean nocivos.

Precauciones

(1) **Embarazo y lactancia:** a menos que sea claramente necesario. (2) **Diabetes mellitus:** suelen necesitar la administración adicional de insulina para mantener los niveles glucémicos durante la diálisis peritoneal (DP). (3) **La esclerosis peritoneal encapsulante (EPE).** (4) **Presencia de infección o peritonitis aséptica.**

Contraindicaciones

Alergia conocida a los polímeros a base de almidón o icodextrina, intolerancia a la maltosa o la isomaltosa, enfermedad por acumulación de glucógeno, acidosis láctica aguda existente previamente, defectos mecánicos incorregibles que eviten una DP eficaz o aumenten el riesgo de infección, pérdida documentada de la función peritoneal o adherencias extensas que comprometan la función peritoneal.

Reacciones adversas

Frecuentes: vértigo, cefalea, tinnitus.

Poco frecuentes: infecciones e infestaciones, anemia, leucocitosis, eosinofilia, hipoglucemia, hiponatremia, hiperglucemia, hipervolemia, anorexia, hipocloremia, hipomagnesemia, hipoproteinemia.

Raras: shock hipoglucémico, desequilibrio hídrico, coma hipoglucémico, sensación de ardor.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Suspender inmediatamente la administración de sevoflurano, administrar O₂ al 100%, mantener la vía aérea permeable y asistir o controlar la respiración y la función cardiovascular.

Interacciones

Alteraciones en pruebas de laboratorio

La concentración sanguínea de los medicamentos dializables puede verse reducida por la diálisis peritoneal. Si se precisa, deberá ins-

taurarse una terapia correctora. La determinación de la glucosa en sangre debe hacerse con un método específico de glucosa para prevenir la interferencia de la maltosa. No deben utilizarse métodos basados en la glucosa deshidrogenasa pirrolquinolinaquinona (GDH-PQQ) o en la glucosa-colorante-oxidoreductasa.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 30°C. Conservar en lugar fresco. Una vez que se saca el producto de su sobrebolsa, debe ser utilizado inmediatamente.

SOLUCIÓN PARA DIALISIS PERITONEAL CON SISTEMA DE DESCONEXIÓN CON DOBLE BOLSA

Solución 1,5%, 2,5% y 4,25% de glucosa

Indicaciones

(1) Desequilibrio hidroelectrolítico y metabólico secundario a insuficiencia renal severa (aguda o crónica). (2) Intoxicaciones y/o sobredosis agudas. (3) Coma hepático. (4) Edema refractario. (5) Enfermedades metabólicas congénitas.

Dosis

La concentración de glucosa de la solución de diálisis depende del efecto buscado: 1,5% (15 g/L): para remover productos de desecho pero no líquido.

2,5% (25 g/L): para remover productos de desecho y líquido.

4,25% (42,5 g/L): para remover exceso de líquido.

Puede usarse glicerol en vez de glucosa para pacientes diabéticos, ya que reduce la necesidad de insulina y facilita el control de la glicemia; sin embargo, se difunde rápidamente a través del peritoneo y tiene menor ultrafiltración.

Adultos: Pueden tolerar hasta 2 L de dializado en el peritoneo.

Diálisis peritoneal intermitente: flujo de 2 L/h de solución al 1,5% (con depuración renal residual de 2,5 mL/min).

Diálisis peritoneal ambulatoria continua, diálisis peritoneal continua cíclica; si la depuración renal residual es menor a 2 mL/min.

Niños: Pueden tolerar hasta 45 mL/kg de dializado en el peritoneo, y volúmenes de recambio fluctúan entre 35 y 45 mL/kg durante primeras 24 a 48 h, usar volúmenes pequeños (15 a 20 mL/kg).

Precauciones

(1) **Embarazo:** puede ser utilizado en situaciones de alto riesgo en ausencia de soporte de hemodiálisis. Categoría de riesgo para el embarazo: no clasificado. (2) **Lactancia:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas; es de primera elección en el tratamiento de la insuficiencia renal. (4) **Geriatría:** no se han realizado estudios que demuestren problemas; es de primera elección en el tratamiento de la insuficiencia renal. (5) **Cirugía abdominal previa,** enfermedad intestinal inflamatoria severa. (6) **Obesidad severa.** (7) **Enfermedad renal poliquística** (con quistes de gran volumen) (8) **Entero anastomosis y uro anastomosis.**

Contraindicaciones

Reducción importante del área peritoneal (resección masiva de peritoneo). Íleo, adherencias múltiples. Aneurisma discante de aorta abdominal. Comunicaciones pleuro-peritoneales congénitas o adquiridas. Cirugía reparativa de aorta. Lesión hepática potencialmente sangrante (laceración, biopsia, cirugía reciente). Hernia del hiato diafragmático. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, insuficiencia respiratoria severa, derivación ventrículo-peritoneal.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Reacciones adversas

Frecuentes: dolor abdominal, hernia, hiperglicemia, hiperlipidemia, malnutrición proteica, complicaciones asociadas al catéter.

Poco frecuentes: peritonitis, cambios estructurales progresivos del peritoneo (uso prolongado); daño hepático y hemático (toxicidad por cobre); coma hiperosmolar (sobre todo cuando se usan soluciones al 4,25% en forma sostenida con fines de ultrafiltración).

Raras: edema cerebral, hemorragia gastrointestinal.

Interacciones

Medicamentos

En general, drogas de bajo peso molecular, alta hidrosolubilidad, bajo volumen de distribución, baja ligazón proteica y alta depuración renal son mayormente removidas por diálisis. Los cambios inducidos en los fluidos y electrolitos por la diálisis tienen el potencial de alterar los efectos de algunas drogas (como la hipocalcemia).

Advertencia complementaria

Las soluciones para diálisis contienen electrolitos en concentraciones similares al líquido extracelular o al plasma. Siempre contienen sodio, cloro y bicarbonato (o un precursor); generalmente también contienen calcio y magnesio, pero raramente potasio. Se puede añadir glucosa como agente osmótico y otros medicamentos como heparina (para prevenir bloqueo del catéter por material proteináceo), antibióticos, insulina, aminoácidos. La solución debe ser estéril, apirogénica y con bajo contenido de aluminio (menor de 10 µg/L). Debe precalentarse a temperatura corporal con calor seco (calor húmedo favorece contaminación bacteriana). Deben estar en bolsas no en frascos de vidrio y deben tener doble envoltura para la preservación del contenido estéril.

24.1 Medicamentos utilizados en los trastornos psicóticos

Los antipsicóticos, también llamados *neurolepticos* o *tranquilizantes mayores* bloquean los receptores de Dopamina, interfiriendo la transmisión dopaminérgica en el cerebro. Son usados en el tratamiento a corto plazo para tranquilizar a pacientes con daño cerebral, manía, delirio tóxico, alteración del comportamiento y pacientes agitados.

En el tratamiento de la esquizofrenia mejoran los síntomas como alucinaciones y delusiones.

Los antipsicóticos se pueden clasificar en:

Grupo 1 (como la *Clorpromazina*), se caracterizan por sus efectos sedativos pronunciados y moderados síntomas antimuscarínicos y extrapiramidales.

Grupo 2 (como la *Tioridazina*), se caracterizan por sus efectos sedativos moderados y efectos antimuscarínicos pronunciados, pero tienen menores efectos extrapiramidales que los otros grupos.

Grupo 3 (como la *Flufenazina* y *Trifluoperazina*), se caracterizan por efectos sedativos y antimuscarínicos leves, pero tienen pronunciados efectos extrapiramidales. Las butirofenonas como el *Haloperidol* se asemejan a los medicamentos del grupo 3.

SULPIRIDA

R: C

Tableta 200 mg**Indicaciones**

(1) Cuadros psicopatológicos diversos: neurosis, depresión, somatizaciones neuróticas. (2) Trastornos psicológicos funcionales. (3) Síndromes psicósomáticos. (4) Psicoastenia. (5) Involución psíquica de la senectud. (6) Somatizaciones gastrointestinales. (7) En psiquiatría: estado sicótico agudo, confusional, alucinatorio y delirante. (8) Estado depresivo. (9) Esquizofrenia, delirio crónico, autismo. (10) Trastornos graves del comportamiento. (11) Estado neurótico con inhibición y depresión. (12) Cenestopatías diversas. (13) Dispepsia, discinesias, somatizaciones viscerales, colon irritable, colitis ulcerosa. (14) Vértigo.

Dosis

Adultos: VO se aconsejan 150 - 1 600 mg/d, en 3 tomas; neurosis y vértigos: 150 - 300 mg/d, en 3 tomas; vértigos hasta 450 mg/d; psicosis: 400 - 1 600 mg/d, máximo 2 400 mg/d.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en humanos. Evaluar beneficio - riesgo. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna. Evitar lactación. (3) **Pediatría:** sin información específica. (4) **Geriatría:** ajustar dosis de acuerdo al grado de insuficiencia renal. (5) **Insuficiencia renal:** reducir dosis del 35 al 70% según clearance:

30 - 60 mL/min, 50 - 70% de la dosis normal; 10 - 30 mL/min, 35 - 50%; < 10 mL/min, máximo 35%. **(6) Insuficiencia hepática:** sin información específica.

Contraindicaciones

Feocromocitoma, enfermedad de Parkinson, epilepsia, embarazo y lactancia, miastenia gravis. Hipersensibilidad al fármaco.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, mareos, cefalea.

Poco frecuentes: en algunos pacientes se han señalado temblor, extrapiramidalismo, astenia, sequedad de boca, ginecomastia, galactorrea, erupción cutánea.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol: efectos sedantes potenciados por alcohol.

β -bloqueantes, bloqueantes de canales del Ca, diltiazem, verapamilo, clonidina, guanfacina, digitálicos, diuréticos, amfotericina B, glucocorticoides y tetracosactida: riesgo de torsades de pointes aumentado.

Sucralfato y antiácidos que contengan sales de Mg o Al: nivel plasmático disminuido; administrar sulpirida 2 h antes como mínimo.

Sales de litio: riesgo de síntomas extrapiramidales.

Antihipertensivos: riesgo de hipotensión postural.

Depresores del SNC incluyendo narcóticos, analgésicos, antagonistas de receptores H_1 de histamina, barbituratos, benzodiazepinas; otros ansiolíticos, clonidina y derivados: potenciación de efectos.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar preferiblemente en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Se han descrito efectos sobre el tiempo de reacción. Se aconseja precaución, vigilando cómo afecta al paciente el tratamiento en la

conducción de vehículos y utilización de maquinaria peligrosa o de precisión.

Advertencia complementaria

Puesto que el alcohol potencia el efecto sedante de sulpirida, no se recomienda la ingestión de bebidas alcohólicas ni otros medicamentos que contengan alcohol en su composición mientras esté tomando este medicamento.

CLORPROMAZINA
CLORHIDRATO

R: C

Tableta 100 mg

Inyectable 25 mg/mL / 2 mL

Indicaciones

(1) Psicosis (esquizofrenia, efecto tranquilizante en psicóticos hiperactivos o excitados). **(2)** Trastornos severos del comportamiento asociados a enfermedad psicótica o neurológica (comportamiento explosivo e hiperexcitable). **(3)** Náuseas y vómitos (severos en pacientes seleccionados). **(4)** Ansiedad y aprehensión antes de la cirugía. **(5)** Adjuvante al tratamiento del tétanos. **(6)** Porfiria intermitente aguda. **(7)** Hipo incontrolable. **(8)** Como alternativa al haloperidol en corea de Huntington (reduce los movimientos coreiformes).

Dosis

Psicosis

Adultos: Inicialmente de 10 a 25 mg VO c/ 6 a 12 h, dosis que se pueden incrementar hasta 25 a 50 mg c/ 3 a 4 d según necesidad y tolerancia.

Psicosis severa: IM 25 a 50 mg, que puede repetirse a la hora si es necesario y 3 a 12 h después según necesidad y tolerancia.

Niños: Menores de 6 meses: dosis no establecida.

IM 0,55 mg/kg c/6 a 8 h según necesidad.

Náusea y vómito

Adulto: VO 10 mg a 25 mg c/ 6 a 12 h, ajustando dosis según tolerancia y necesidad.

IM 25 mg, dosis que puede incrementarse hasta 50 mg c/3 a 4 h según necesidad.

Durante cirugía: IM 12,5 mg, dosis que puede repetirse en 30 min según necesidad, o infusión IV hasta 25 mg diluidos a razón de dosis no mayor a 1 mg/min.

Niño: Durante cirugía: IM 0,275 mg/kg, dosis que se puede repetir en 30 min según necesidad y tolerancia, o infusión IV de 0,275 mg/kg diluidos a razón de no más de 1 mg c/2 min.

Ansiedad pre-quirúrgica

Adulto: VO 25 mg a 50 mg 2 ó 3 h antes de cirugía.

Niño: IM 0,55 mg/kg 1 a 2 h antes de cirugía

Hipo incontrolable

Adulto: VO 25 a 50 mg c/ 6 a 8 h; si los síntomas persisten por 2 a 3 d, está indicada la vía IM de 25 mg a 50 mg c/6 a 8 h, seguidos de infusión IV de 25 mg a 50 mg diluidos en 500 a 1000 mL de cloruro de sodio 0,9%, a razón de no más de 1 mg/min si el hipo continua.

Porfiria intermitente aguda

Adulto: IM 25 mg c/6 a 8 h, dosis que puede incrementarse según necesidad y tolerancia, o infusión IV de 25 a 50 mg diluidos a razón de 1 mg/min.

Tétanos

Adulto: IM 25 a 50 mg c/6 a 8 h

Niños: IM 0,55 mg/kg c/6 a 8 h, o infusión IV de 0,55 mg/kg diluidos a razón de no más de 1 mg c/2 min.

Dosis máxima adultos: 1000 mg/d.

Dosis máxima niños: 6 meses a 5 años: 40 mg/d, 5 a 12 años: 75 mg/d.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 13% a 61%. Se absorbe más rápido tras la vía IM; mientras que la biodisponibilidad puede disminuir en un 20% tras la administración repetida VO. Distribución amplia en el organismo. Unión a proteínas plasmáticas en 95% a 98%. El estado de equilibrio se alcanza en 4 a 7 días. Cruza la placenta y se excreta en leche materna. Su metabolismo es hepático y su $t_{1/2}$ es de 23 a 37 horas. Excreción renal y en menor medida biliar. No es fácilmente hemodializable.

Precauciones

(1) Embarazo: atraviesa la barrera placentaria, embriotóxico, aumenta la mortalidad neonatal en animales de experimentación, existen reportes de ictericia, hipo e hiperreflexia, efectos extrapiramidales en neonatos cuyas madres recibieron fenotiazinas. **(2) Lactancia:** se distribuye en leche materna, puede producir somnolencia y riesgo de distonias y disquinesia tardía en el lactante; puede incrementar la secreción de prolactina materna. **(3) Pediatría:** los niños son más susceptibles (especialmente durante infecciones eruptivas y del SNC, gastroenteritis y deshidratación) a desarrollar reacciones extrapiramidales y neuromusculares, especialmente distonias. **(4) Geriatría:** los gerontes tienden a desarrollar altas concentraciones y requieren en general de menores dosis (usualmente la mitad del adulto), son más susceptibles a hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, sedantes y extrapiramidales incluyendo disquinesia tardía. **(5) Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática:** riesgo de acumulación y toxicidad. **(6) Retención urinaria:** puede agravar retención urinaria. **(7) Glaucoma:** puede agravarse. **(8) Alcoholismo:** puede agravar depresión del SNC, riesgo de hepatotoxicidad. **(9) Cáncer de mama:** por aumento de prolactina, riesgo de progresión de enfermedad y resistencia al tratamiento. **(10) Enfermedad de Parkinson:** agrava efectos extrapiramidales. **(11) Discrasia sanguínea:** puede agravarse. **(12) Insuficiencia respiratoria:** puede agravarse. **(13) Síndromes convulsivos:** pueden agravarse. **(14) Depresión severa del SNC, estados comatosos, enfermedad cardiovascular severa:** pueden agravarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a clorpromazina, feocromocitoma. Hipersensibilidad a fenotiazinas, niños < 1 año, coma barbitúrico y etílico, riesgo de glaucoma de ángulo agudo o de retención urinaria ligada a problemas uretroprostáticos. Asociación con levodopa (si aparece s. extrapiramidal inducido por neurolepticos)

no utilizar levodopa sino un anticolinérgico); guanetidina (disminuye efecto antihipertensivo); sultoprida (mayor riesgo de alteración del ritmo ventricular) y litio (síndrome confusional). Ingestión de alcohol (aumenta efecto sedante).

Reacciones adversas

Frecuentes: acatisia, visión borrosa, efectos extrapiramidales, hipotensión, retinopatía pigmentaria, disquinesia tardía, efectos anticolinérgicos (congestión nasal, sequedad de mucosas, estreñimiento).

Poco frecuentes: retención urinaria, fotosensibilidad, rash dérmico, trastornos menstruales, disminución de la capacidad sexual, galactorrea, aumento de peso, somnolencia, náusea, vómito, dolor abdominal, agranulocitosis, ictericia colestásica, síndrome neuroléptico maligno, priapismo, melanosos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de mantenimiento. Intentar el lavado gástrico precoz, no inducir el vómito ya que puede producir reacciones diafónicas en el cuello y la cabeza aumentando el riesgo de aspiración. Administrar carbón activado y un catártico salino. Vigilar la función respiratoria y la temperatura corporal. Controlar la función cardiovascular al menos por 5 días. Controlar las arritmias cardíacas con fenitoína con 9 a 11 mg/kg EV. Digitalizar en caso de insuficiencia. Corregir la hipotensión con vasopresores. Controlar las convulsiones con diazepam seguido de fenitoína. Se pueden controlar los síntomas parkinsonianos con dihidroxiamina. La diálisis no es satisfactoria.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: riesgo de depresión del SNC, respiratoria e hipotensión.

Anticolinérgico, antidisquinéticos, antihistamínicos: efectos aditivos anticolinérgicos, potencia efecto de hiperpirexia; con trihexifenidilo disminuye la concentración plasmática de clorpromazina.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina, antidepresivos tricíclicos: puede prolongar efectos sedantes y anticolinérgicos; pueden aumentar concentraciones séricas de antidepresivos tricíclicos; riesgo de síndrome neuroléptico maligno.

Barbitúricos: disminuyen la concentración sérica de la clorpromazina.

Levodopa: puede disminuir efectos antiparkinsonianos de la levodopa.

Litio: su uso concomitante reduce la absorción de la clorpromazina.

Antiácidos, antidiarreicos adsorbentes, cimetidina: disminuyen la absorción oral de la clorpromazina.

Anticonvulsivantes: clorpromazina disminuye el umbral convulsivo, puede aumentar el nivel sérico de la fenitoína, y riesgo de toxicidad.

Epinefrina: debe utilizarse el uso de epinefrina para el tratamiento de hipotensión inducida por clorpromazina por riesgo a hipotensión severa y taquicardia (bloqueo del efecto alfa adrenérgico).

Beta bloqueadores: aumento de concentraciones séricas de ambos, riesgo de hipotensión, retinopatía, arritmias, disquinesia tardía.

Bromocriptina: clorpromazina puede aumentar concentraciones de prolactina, interfiriendo con el efecto de la bromocriptina.

Tiazidas: puede potenciar hiponatremia.

Dopamina: puede antagonizarse vasoconstricción periférica con altas dosis de dopamina por bloqueo alfa adrenérgico.

Medicamentos hepatotóxicos: efectos aditivos.

Medicamentos ototóxicos: puede enmascarar síntomas de ototoxicidad (tinnitus, mareo, vértigo).

Opiáceos: efectos aditivos depresores respiratorios, hipotensión ortostática, estreñimiento severo, íleo o retención urinaria.

Medicamentos fotosensibilizantes: efectos aditivos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede producir falsos positivos en la pruebas de bilirrubina en orina, prolongar el intervalo QT, deprimir el segmento ST y alterar

la conducción AV en el ECG. Puede provocar resultados falsos positivos en la pruebas de embarazo.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Administrar con los alimentos para reducir la irritación gástrica. Debido al riesgo de hipotensión, la administración parenteral solo debe hacerse en pacientes en cama o que puedan ser monitorizados estrechamente. La administración IM debe aplicarse profundamente.

Advertencia complementaria

Debe explorarse la presencia de movimientos anormales c/2 meses durante el tratamiento y luego de 8 a 12 semanas de suspender mediante la escala de movimientos involuntarios anormales. Realizar recuentos diferenciales sanguíneos, la aparición de agranulocitosis es más frecuente entre la cuarta a décima semana. Controlar periódicamente la presión arterial. Realizar exámenes periódicos de signos de discinesia tardía, función hepática y oftalmológica antes de iniciar el tratamiento y cada 6 a 12 meses durante el tratamiento prolongado o a dosis elevadas, ya que se ha señalado el depósito de cristales en la córnea y cristalino. Se ha observado con antipsicóticos un aumento de la frecuencia de cáncer de mama en estudios en animales de experimentación. No se ha demostrado la inducción de tumorigenicidad mamaria en humanos.

CLOZAPINA

R: B, C

Comprimido 100 mg, 25 mg

Indicaciones

Esquizofrenia.

Dosis

La dosis debe ser ajustada individualmente. Debiéndose administrar a cada paciente la do-

sis mínima efectiva. El ajuste de la dosis está indicada en pacientes que reciben fármacos que interactúan con clozapina como son benzodiazepinas o inhibidores de la recapturación de serotonina. Se recomiendan las siguientes dosis para la administración oral:

Tratamiento inicial: es conveniente iniciar la administración de 12,5 mg una o 2 v/d, seguido de 25 mg a 50 mg el segundo día. Si se tolera bien, puede aumentarse lentamente la dosis diaria incrementado de 25 ó 50 mg hasta alcanzar una dosis de 300 mg/d en un plazo de 2 ó 3 sem. A partir de entonces, si fuera necesario, se podría aumentar más la dosis diaria mediante aumentos de 50 a 100 mg 2 v/sem o, mejor aún, a intervalos semanales.

Uso en ancianos: Es recomendable iniciar el tratamiento particularmente con dosis bajas (2,5 mg como dosis única al primer día de tratamiento) e ir aumentando la dosis gradualmente a razón de 25 mg/d.

Intervalo terapéutico de dosis: En la mayoría de los pacientes se puede esperar una eficacia antipsicótica con 300 - 450 mg/d repartidos en varias tomas. Algunos pacientes pueden necesitar dosis hasta 600 mg/d. La dosis total diaria puede repetirse de forma desigual, siendo la mayor dosis ingerida la hora de acostarse.

Dosis máxima: con el fin de obtener un beneficio terapéutico completo, algunos pacientes pueden necesitar dosis más altas, en cuyo caso se permiten aumentos prudentes (p.ej. sin sobrepasar de los 100 mg por aumento) hasta 900 mg/d; con dosis superiores a 450 mg/d debe tenerse presente la posibilidad de que aumente la incidencia de reacciones adversas (sobre todo convulsiones).

Dosis de mantenimiento: después de alcanzar el beneficio terapéutico máximo, muchos pacientes pueden mantenerse eficazmente con dosis inferiores. Por tanto, se recomienda reajustar cuidadosamente la dosis mediante una disminución progresiva. El tratamiento debe mantenerse durante 6 meses como mínimo. Si la dosis diaria no excede de 200 mg, puede ser suficiente una única administración por la noche.

Final del tratamiento: si se tiene previsto terminar el tratamiento con clozapina, se recomienda reducir gradualmente la dosis durante un período de una o dos semanas. Si fuese necesaria una interrupción brusca (p.ej. debido a leucopenia), deberá observarse cuidadosamente al paciente ante la posibilidad de recurrencia de los síntomas psicóticos.

Reanudación del tratamiento: cuando han transcurrido más de 2 días desde la última toma de clozapina, el tratamiento debe reiniciarse con 12,5 mg, una o dos veces durante el primer día. Si esta dosis se tolera bien, puede reajustarse la dosis hasta el nivel terapéutico de forma rápida como en el tratamiento inicial. No obstante, en todo paciente que presentó paro cardíaco o respiratorio con el tratamiento inicial (véanse "otras medidas de precaución") y pudo posteriormente alcanzar dosis terapéutica, el reajuste de la dosis debe realizarse con extremo cuidado.

Cambio de un neuroléptico convencional o clásico a clozapina: en general se recomienda no asociar clozapina con los neurolépticos clásicos. Cuando deba iniciarse el tratamiento con clozapina en un paciente que está recibiendo tratamiento neuroléptico oral, se recomienda suspender primero éste mediante disminución progresiva de la dosis durante un período de aproximadamente una semana. Una vez transcurridas 24 h desde que el neuroléptico se retiró por completo, puede iniciarse el tratamiento con clozapina en la forma descrita anteriormente.

Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que no responden a otros fármacos antipsicóticos.

Adultos: VO 12, 5 mg c/12 a 24 h inicialmente. Se continúa con incrementos diarios de 25 a 50 mg, según la tolerancia, hasta alcanzar 300 a 450 mg/d en 2 sem. Tras esta primera etapa se puede seguir aumentando la dosis, pero no más de 1 a 2 v/sem y sin exceder de 100 mg por cada incremento. La mayoría de los pacientes responden a dosis de 300 mg a 600 mg/d.

Farmacocinética

Biodisponibilidad de 43% a 67%. Se absorbe rápido y casi completo en el TGI; los alimentos no alteran la biodisponibilidad. Su distribución es amplia en todo el organismo; atraviesa la BHE, se une a proteínas plasmáticas en 95%. Metabolismo hepático de primer paso, produce formas de escasa o ninguna actividad. La transformación es casi completa a metabolitos. Excreción vía renal 50%, de la que menos del 1% es sin modificar. En heces, 30%. Su $t_{1/2}$ de eliminación es 8 h luego de una dosis de 75 mg; 12 h en estado de equilibrio luego de una dosis de 100 mg.

Precauciones

(1) Embarazo: estudios en animales de experimentación no han reportado efectos adversos sobre el feto. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación, por lo que no se debe de utilizar, a no ser que el criterio médico disponga lo contrario en base al riesgo-beneficio. **(2) Lactancia:** puede excretarse en leche materna y producir sedación, disminución de la succión, irritabilidad, convulsiones e inestabilidad cardiovascular en el lactante. No dar de lactar o suspender el tratamiento. **(3) Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de su uso en menores de 16 años. **(4) Geriatría:** los pacientes geriátricos son más propensos a sufrir hipotensión ortostática y presentar reacciones anticolinérgicas. Tienen mayor probabilidad de sufrir hipertrofia prostática. **(5) Insuficiencia renal:** se recomienda una dosis menor y una titulación más lenta. Contraindicado en enfermedad severa. **(6) Insuficiencia hepática:** se recomienda una dosis menor y una titulación más lenta. Contraindicado en enfermedad severa. **(7) Alteraciones cardiovasculares:** debido a las modificaciones hemodinámicas que pueden producir, en particular hipotensión por bloqueo alfa adrenérgico. **(8) Diabetes:** puede alterar los niveles de glucosa en sangre. **(9) Enfermedades respiratorias:** pueden tener

efectos depresores sobre la función respiratoria. **(10) Epilepsia:** los neurolépticos pueden disminuir el umbral convulsivo, con riesgo de crisis convulsivas, especialmente en pacientes de alto riesgo. **(11) Depresión:** debido a su efecto depresor sobre el sistema nervioso central. **(12) Estreñimiento:** debido a los efectos anticolinérgicos del fármaco, puede producir estreñimiento, habitualmente leve, aunque se han notificado casos de complicaciones más graves, incluyendo obstrucción intestinal e íleo paralítico. Es aconsejable el tratamiento sintomático.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la clozapina. Desórdenes mieloproliferativos, epilepsia no controlada, historia de agranulocitosis inducida por fármacos, insuficiencia renal, cardíaca o hepática severa. No debe de usarse en estados comatosos o depresión del SNC; no debe administrarse junto a los agentes potencialmente causantes de agranulocitosis o de depresión medular ósea, psicosis tóxica o alcohólica.

Reacciones adversas

Frecuentes: rash, prurito, dermatitis, urticaria, eritema.

Poco frecuentes: hipotensión, hipertensión, angina, taquicardia, edema, arritmia, cólico, estreñimiento, pancreatitis aguda, vómitos, náuseas, diarrea, anorexia, hepatitis, anomalías urinarias, incontinencia, eyaculación anormal, urgencia urinaria, retención urinaria, nefritis intersticial, priapismo, debilidad, síndrome miasténico, mialgias, espasmos, discinesia tardía, hipocinesia, somnolencia, mareo, vértigo, síncope, ansiedad, nistagmo, alteraciones palpebrales, disnea, tos. Síndrome neurológico maligno, fiebre.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de mantenimiento. Inducir el vómito o realizar lavado gástrico. Administrar carbón activado y un catártico salino. Vigilar la función respiratoria y la tem-

peratura corporal. Corregir la hipotensión pero evitar el uso de adrenalina.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol, depresores del SNC: incrementa efectos depresores sobre el SNC.

Anticolinérgicos: efectos aditivos.

Inhibidores de la MAO, benzodiazepinas, bloqueadores beta adrenérgicos, anticonvulsivantes, barbitúricos, antidepresivos tricíclicos: pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del SNC.

Litio: aumenta el riesgo de convulsiones y síndrome neuroléptico maligno.

Tabaco: puede disminuir las concentraciones séricas de la clozapina.

Cimetidina: puede incrementar las concentraciones de clozapina.

Digoxina, heparina, warfarina, fenitoína y otros fármacos con elevado porcentaje de unión a proteínas: puede elevar sus concentraciones plasmáticas.

Depresores de médula ósea, (amfotericina B, cisplatino, metamizol, cloranfenicol, didanosina, metotrexato, vincristina, vinblastina, zidbudina: puede generar mayor riesgo de mielosupresión.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede producir resultados anormales en las pruebas de función hepática. Puede elevar CPK, glicemia, ácido úrico. Puede producir cambios en el ECG.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Puede tomarse con o sin los alimentos. Debido al riesgo de hipotensión, se recomienda al paciente que se levante lentamente.

Advertencia complementaria

Evaluar la relación riesgo-beneficio en las siguientes condiciones: enfermedad cardio-

vascular, trastornos GI, hipertrofia prostática, glaucoma de ángulo agudo, insuficiencia hepática o renal, epilepsia. La incidencia acumulativa anual de agranulocitosis es 1,3%. Realizar exámenes periódicos para detectar signos de discinesia tardía. Se puede desarrollar movimientos discinéticos. El riesgo de desarrollar este cuadro se incrementa con el tiempo de uso y la dosis acumulativa del fármaco. Realizar recuentos diferenciales sanguíneos a intervalos semanales y 4 semanas después de terminado el tratamiento. No se recomienda iniciar la terapia si el recuento leucocitario es menor a 3 500/mL.

**FLUFENAZINA
DECANOATO O
ENANTATO**

R: C

Inyectable 25 mg/mL / 1 mL

Indicaciones

Psicosis (tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia crónica sin agitación).

Dosis

Trastornos sicóticos crónicos

Adultos: IM 12,5 a 25 mg, repitiendo o aumentando la dosis a intervalos de 1 a 3 sem según necesidad y tolerancia; mantenimiento 25 mg hasta 50 mg IM o SC c/1 a 4 sem según necesidad y tolerancia.

Niños: 5 a 12 años: IM 3,125 a 12,5 mg, que puede repetirse en 1 a 3 sem según necesidad y tolerancia.

12 años a más: inicialmente 6,25 a 18,75 mg IM sem, puede incrementarse la dosis en 12,5 a 25 mg administrado c/1 a 3 sem según necesidad y tolerancia.

Dosis máxima adultos: IM 100 mg por aplicación.

Farmacocinética

Absorción variable según el lugar de aplicación. Su distribución es amplia en todo el organismo. Los niveles en el SNC suelen ser mayores que los plasmáticos. Cruza placenta,

aparece en leche materna. Unión a proteínas plasmáticas 91 a 99%. Metabolismo hepático. Su excreción es en partes iguales renal y fecal. No es fácilmente removible por hemodiálisis. Su $t_{1/2}$ es de 7 - 10 d.

Precauciones

(1) Embarazo: existen reportes de ictericia, hipo e hiperreflexia, efectos extrapiramidales en neonatos cuyas madres recibieron fenotiazinas. **(2) Lactancia:** se distribuye en la leche materna, puede producir somnolencia y riesgo de distonias y disquinesia tardía en el lactante; puede incrementar secreción de prolactina materna. **(3) Pediatría:** los niños son más susceptibles (especialmente durante infecciones eruptivas y del SNC, gastroenteritis y deshidratación), a desarrollar reacciones extrapiramidales y neuromusculares, especialmente distonías. **(4) Geriatría:** los gerontes tienden a acumular altas concentraciones y requieren en general de menores dosis (usualmente la mitad de dosis del adulto), son más susceptibles a hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, sedantes y extrapiramidales, incluyendo disquinesia tardía. **(5) Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática:** riesgo de acumulación y toxicidad. **(6) Retención urinaria, hipertrofia prostática:** puede agravar retención urinaria. **(7) Glaucoma:** puede agravarse. **(8) Alcoholismo:** puede agravar depresión del SNC, riesgo de hepatotoxicidad. **(9) Cáncer de mama:** por aumento de prolactina, riesgo de progresión de enfermedad y resistencia al tratamiento. **(10) Enfermedad de Parkinson:** agrava efectos extrapiramidales. **(11) Discrasia sanguínea:** puede agravarse. **(12) Insuficiencia respiratoria:** puede agravarse. **(13) Síndromes convulsivos:** pueden agravarse. **(14) Depresión severa del SNC, estados comatosos, enfermedad cardiovascular severa:** pueden agravarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a flufenazina, discrasias sanguíneas o lesión hepática. Feocromocitoma. Hipersensibilidad, lesión encefálica subcortical, concomitancia con dosis elevadas de

depresores del SNC, pacientes comatosos, depresión severa, discrasias sanguíneas, lesión hepática, parkinson, glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática, niños < 3 años.

Reacciones adversas

Frecuentes: síntomas extrapiramidales, seudoparkinsonismo, distonía, discinesia, acatisia, retinopatía pigmentaria, congestión nasal, sequedad de mucosas, estreñimiento.

Poco frecuentes: hiperreflexia, prurito, eritema, urticaria, seborrea, fotosensibilidad, eczema, trastornos menstruales, disminución de la capacidad sexual, galactorrea, aumento de peso, somnolencia, náusea, vómito, dolor abdominal, discrasia sanguínea, leucopenia, agranulocitosis, ictericia colestásica, priapismo, melanosia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte. Lavado gástrico, seguido de la administración de carbón activado y luego catárticos. Vigilar la función respiratoria y la temperatura corporal. Controlar la función cardiovascular al menos por 5 días. Controlar las arritmias cardíacas con fenitoína con 9 a 11 mg/kg EV. Digitalizar en caso de insuficiencia. Corregir la hipotensión con vasopresores. Controlar las convulsiones con diazepam seguido de fenitoína. Controlar los síntomas parkinsonianos.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: riesgo de depresión del SNC, respiratoria e hipotensión.

Anticolinérgico, antidisquinéticos, antihistamínicos: efectos aditivos anticolinérgicos, potencia efecto de hiperpirexia; con trihexifenidilo disminuye la concentración plasmática de flufenazina.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina, antidepresivos tricíclicos: puede prolongar efectos sedantes y anticolinérgicos; pueden aumentar concentraciones séricas de antidepresivos tricíclicos; riesgo de síndrome neuroléptico maligno.

Barbitúricos: disminuyen la concentración sérica de la flufenazina.

Levodopa: puede disminuir efectos antiparkinsonianos de levodopa.

Antiácidos, antiidiarreicos adsorbentes, cimetidina: disminuyen la absorción oral de la flufenazina.

Anticonvulsivantes: clorpromazina, disminuye el umbral convulsivo, puede aumentar el nivel sérico de la fenitoína, y riesgo de toxicidad.

Beta bloqueadores: aumento de concentraciones séricas de ambos, riesgo de hipotensión, retinopatía, arritmias, disquinesia tardía.

Bromocriptina: flufenazina puede aumentar concentraciones de prolactina, interfiriendo con el efecto de la bromocriptina.

Tiazidas: puede potenciar hiponatremia.

Dopamina: puede antagonizarse vasoconstricción periférica con altas dosis de dopamina por bloqueo alfa adrenérgico.

Medicamentos hepatotóxicos: efectos aditivos.

Medicamentos ototóxicos: puede enmascarar síntomas de ototoxicidad (tinnitus, mareo, vértigo).

Opiáceos: efectos aditivos depresores respiratorios, hipotensión ortostática, estreñimiento severo, íleo o retención urinaria.

Medicamentos fotosensibilizantes: efectos aditivos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede producir falsos positivos en las pruebas de bilirrubina en orina, prolongar el intervalo QT, deprimir el segmento ST y alterar la conducción AV en el ECG. Puede anular la respuesta a la gonadorrelina debido al aumento de las concentraciones séricas de prolactina. Puede provocar resultados positivos en las pruebas de embarazo. Alteran la prueba de metirapona.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C en ambiente seco protegido de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Evitar contacto con la piel, ya que puede producir dermatitis de contacto. Administrar vía

IM profundamente, nunca EV; verificar la presentación para que la vía de administración sea la correcta.

Advertencia complementaria

Se ha observado con antipsicóticos un aumento de la frecuencia de cáncer de mama en estudios en animales. No se ha demostrado la inducción de tumorigenicidad mamaria en humanos. Las necesidades de riboflavina pueden aumentar en pacientes que reciben fenotiazinas. Evitar la exposición excesiva al sol por el riesgo de fotosensibilidad. Reevaluar periódicamente la continuación de la terapia.

HALOPERIDOL

R: C

Tableta 10 mg

Gotas 2 mg/mL Liq. oral

Inyectable 5 mg/mL / 1 mL

Indicaciones

(1) Psicosis agudas y crónicas (esquizofrenia, estados maniáticos, psicosis inducidas por drogas). (2) Pacientes agresivos y agitados (incluyendo a los que tienen retardo mental o síndrome orgánico cerebral). (3) Trastornos severos del comportamiento no psicótico. (4) Síndrome de Gilles de la Tourette (para el control de los tics y vocalización). (5) Corea de Huntington (reduce los movimientos coreiformes).

Dosis

Psicosis aguda y crónica

Adultos: VO 0,5 a 5 mg 2 ó 3 v/d, luego ajustar la dosis según necesidad y tolerancia. Para pacientes geriátricos VO 0,5 a 2 mg 2 ó 3 v/d.

Psicosis aguda

IM 2 a 5 mg inicialmente, dosis que puede repetirse en intervalos de 1 a 4 h si es necesario, o en intervalos de 4 a 8 h.

IV 0,5 a 50 mg a razón de 5 mg/min, la dosis puede repetirse a intervalos de 30 min según necesidad; alternativamente puede diluirse la dosis en 30 a 50 mL y administrarla en 30 min.

Psicosis crónica

IM 25 a 100 mg de haloperidol decanoato 1 v/mes, ajustar según necesidad y tolerancia. Generalmente la dosis inicial equivale a 10 - 15 veces la dosis oral de haloperidol.

Niños: Menores de 3 años: dosis no establecida. 3 - 12 años (15 a 40 kg de peso corporal), VO 0,05 mg/kg peso/ d fraccionado en 2 a 3 tomas, aumentando la dosis según respuesta clínica y tolerancia.

Síndrome de Gilles de la Tourette (para el control de los tics y vocalización).

Adultos: VO 0,5 a 5 mg 2 o 3 v/d, luego ajustar la dosis según necesidad y tolerancia.

Niños: 3 - 12 años: VO 0,05 mg/kg peso/d. fraccionado en 2 a 3 tomas, aumentando la dosis según respuesta clínica y tolerancia. Puede ser conveniente que la dosis diaria se administre al acostarse para evitar la sedación durante el día.

Trastornos severos del comportamiento no psicótico.

Niños: 3 - 12 años: VO 0,025 a 0,05 mg/kg/d. Fraccionado en 2 a 3 tomas, aumentando la dosis según respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Autismo infantil: VO 0,025 mg/kg/d en 2 o 3 tomas.

Dosis máxima adultos: 100 mg/d.

Dosis máxima niños: 0,15 mg/kg/d.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 42% a 78%. La absorción es moderada en TGI. Se une a proteínas plasmáticas en 90% a 94%. El estado de equilibrio con el haloperidol decanoato se alcanza en 2 a 4 meses. Se concentra en tejido graso. Cruza la placenta, se excreta en leche materna. Su metabolismo es ampliamente hepático. La excreción es renal, 40% en 5 días y 99% como metabolitos. La excreción biliar es relativamente baja, 15%. Su $t_{1/2}$ es de 12 a 37 h.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (2)

Lactancia: se distribuye en leche materna, puede producir sedación y alteraciones mo-

toras en el lactante. (3) **Pediatría:** no se recomienda su uso en menores de 3 años, son más susceptibles a desarrollar reacciones extrapiramidales, especialmente distonías. (4) **Geriatría:** los gerontes pueden desarrollar altas concentraciones séricas por cambios en la distribución del haloperidol; requieren en general de menores dosis, son más susceptibles a hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, sedantes y extrapiramidales incluyendo disquinesia tardía. (5) **Insuficiencia renal e insuficiencia hepática:** riesgo de acumulación y toxicidad. (6) **Retención urinaria:** puede agravar retención urinaria. (7) **Glaucoma:** puede agravarse. (8) **Alcoholismo:** puede agravar depresión del SNC, riesgo de hepatotoxicidad. (9) **Enfermedad de Parkinson:** agrava efectos extrapiramidales. (10) **Insuficiencia respiratoria:** puede agravarse. (11) **Síndromes convulsivos:** pueden agravarse. (12) **Depresión severa del SNC, estados comatosos, enfermedad cardiovascular severa:** pueden agravarse. (13) **Síndrome orgánico cerebral o estados confusionales agudos:** debe iniciarse con dosis menores (la mitad o tercera parte de la dosis usual).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al haloperidol.

Reacciones adversas

Frecuentes: acatisia, efectos distónicos piramidales, efectos parkinsonianos extrapiramidales, visión borrosa, trastornos menstruales, estreñimiento, galactorrea, aumento de peso.

Poco frecuentes: reacción alérgica, dificultad en la micción, alucinaciones, hipotensión ortostática, disminución de la sed (puede llevar a deshidratación), debilidad, disminución sexual, somnolencia, náusea, vómito, dolor abdominal, agranulocitosis, ictericia, síndrome neuroléptico maligno, disquinesia tardía.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para hipotensión, no usar epinefrina. Los síntomas parkinsonianos pueden controlarse con difenhidramina o trihexi-

fenidilo. La diálisis no es satisfactoria. Las manifestaciones consisten en una exageración de, los ya conocidos, efectos farmacológicos y de las reacciones adversas. Los síntomas más relevantes son: reacciones extrapiramidales severas, hipotensión y sedación. Una reacción extrapiramidal se manifiesta por rigidez muscular y temblor generalizado o localizado. También puede producirse hipertensión más que hipotensión.

En casos extremos, el paciente puede parecer comatoso con depresión respiratoria e hipotensión lo suficientemente severa como para producir un estado similar al shock. Debería considerarse el riesgo de arritmias ventriculares, posiblemente asociadas con prolongación del intervalo QT.

No existe un antídoto específico. El tratamiento consiste en medidas de sostén, pero se aconseja el lavado gástrico o la inducción de emesis (a menos que el paciente se encuentre confuso, comatoso o convulsivo) seguido de la administración de carbón activado. En pacientes comatosos, se deberá establecer una vía aérea permeable mediante una vía orofaríngea o un tubo endotraqueal. La depresión respiratoria puede requerir respiración artificial. Se deberá controlar el ECG y los signos vitales, este monitoreo debería continuar hasta que el ECG sea normal. Las arritmias severas deberán tratarse con medidas antiarrítmicas apropiadas. El colapso circulatorio y la hipotensión deberán ser contrarrestadas mediante el uso de fluidos intravenosos, plasma o albúmina concentrada y agentes vasopresores como dopamina o noradrenalina. No debería usarse adrenalina, ya que puede producir profunda hipotensión en presencia de haloperidol.

En casos de severas reacciones extrapiramidales, se deberá administrar por vía parenteral medicación antiparkinsoniana (ej: mesilato de benzotropina 1 a 2 mg IM o IV).

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: riesgo de depresión del SNC, respiratoria e hipotensión.

Anticolinérgico, antidisquinéticos, antihistamínicos: efectos aditivos anticolinérgicos

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina, antidepresivos tricíclicos: pueden prolongar efectos sedantes y anticolinérgicos; pueden aumentar concentraciones séricas de antidepresivos tricíclicos; riesgo de síndrome neuroléptico maligno.

Levodopa: puede disminuir efectos antiparkinsonianos de la levodopa por bloqueo de los receptores de dopamina debido al haloperidol.

Litio: su uso concomitante para el tratamiento de episodios maniáticos puede producir toxicidad neurológica irreversible y daño cerebral, especialmente en pacientes con síndrome orgánico cerebral y en altas dosis.

Anticonvulsivantes: disminuyen el umbral convulsivo, pueden disminuir la concentración sérica de haloperidol

Epinefrina: debe evitarse el uso de epinefrina para el tratamiento de hipotensión inducida por flufenazina por riesgo a hipotensión severa y taquicardia (bloqueo del efecto alfa adrenérgico).

Bromocriptina: haloperidol puede aumentar concentraciones de prolactina, interfiriendo con el efecto de la bromocriptina.

Dopamina: puede antagonizarse vasoconstricción periférica con altas dosis de dopamina por bloqueo alfa adrenérgico.

Fluoxetina: incrementa riesgo de reacciones extrapiramidales.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede producir la prolongación del intervalo QT en el ECG y cambios similares observados en las torsades de pointes.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Tomarlo con los alimentos para reducir la irritación gástrica, evitar alcohol y depresores del SNC.

Advertencia complementaria

Si se presenta somnolencia, tener cuidado al conducir vehículos y al operar maquinaria

pesada. La supresión brusca de haloperidol puede producir síntomas neurológicos de abstinencia. Suspender el tratamiento si se presenta hipersensibilidad, síndrome neuroléptico maligno, depresión medular o síntomas extrapiramidales severos. Se han reportado casos aislados de muerte súbita en pacientes psiquiátricos recibiendo medicaciones antipsicóticas, incluyendo haloperidol. Dado que se ha observado prolongación del intervalo Q-T durante tratamientos con haloperidol, se aconseja precaución en aquellos pacientes con determinadas condiciones que prolonguen dicho intervalo (síndrome Q-T, hipokalemia, drogas que prolongan el intervalo Q-T), especialmente si se administra haloperidol por vía parenteral. Debido a que haloperidol es metabolizado en el hígado, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad hepática. Se reportó que haloperidol puede actuar como desencadenante de convulsiones. Se aconseja precaución frente a pacientes epilépticos o con factores que predispongan a las convulsiones (ej: abstinencia alcohólica o daño cerebral). La tiroxina puede facilitar la toxicidad de haloperidol. Por lo tanto, debería emplearse con gran precaución en pacientes hipertiroides. El tratamiento antipsicótico en dichos pacientes debe acompañarse siempre de un adecuado tratamiento para la disfunción tiroidea.

En esquizofrenia, la respuesta al tratamiento antipsicótico puede estar demorada. Al mismo tiempo, cuando se dejan de administrar las drogas, la recurrencia sintomatológica puede no evidenciarse por varias semanas o meses. Síntomas agudos de abstinencia como náuseas, vómitos e insomnio han sido raramente descritos después de la interrupción brusca de la administración de altas dosis de drogas antipsicóticas. También puede producirse una recaída aconsejándose la interrupción gradual del tratamiento. Como con todos los antipsicóticos, haloperidol no debería utilizarse solo en aquellos casos en los que la depresión es predominante. Puede combinarse con antidepresivos para tratar esos casos en los que coexiste psicosis y depresión.

HALOPERIDOL (COMO R: C DECANOATO)**Inyectable 50 mg****Indicaciones**

Es un antipsicótico de acción prolongada destinado al control de pacientes que requieren una terapia antipsicótica por vía parenteral (pacientes con esquizofrenia crónica). Es un tranquilizante mayor neuroleptico, antipsicótico, con propiedades sedantes, antidelirantes y antialucinatorias.

Dosis

Psicosis crónica

Adultos y adolescentes: IM: una dosis inicial que sea entre 10 a 15 veces la dosis oral diaria de haloperidol, previamente administrada, con una dosis inicial máxima de 100 mg con intervalos de un mes. Los intervalos y las dosis pueden ajustarse según las necesidades y tolerancia de cada paciente. La inyección intramuscular debe ser profunda en la región glútea. El máximo volumen inyectado no debe exceder los 3 mL. No debe administrarse por vía endovenosa.

Límite usual de prescripción para adultos: 300 mg/mes.

Dosis usual pediátrica: La inocuidad y eficacia no ha sido establecida.

Farmacocinética

La administración en aceite de sésamo produce una lenta y sostenida liberación de haloperidol. La concentración plasmática de haloperidol aumenta gradualmente, hasta alcanzar un pico máximo aproximadamente a los 6 días posteriores a la inyección, y disminuye luego con una manifiesta vida media alrededor de tres semanas. La concentración plasmática uniformemente estable se alcanza después de la tercera o cuarta dosis. La relación de haloperidol en plasma es aproximadamente lineal para dosis menores a 450 mg. Se ha observado; sin embargo, que la farmacocinética de haloperidol decanoato, luego de la inyección intramuscular puede tener bastante variación entre un sujeto y otro.

Precauciones

(1) Patología cardiovascular aguda: debido a la posibilidad de hipotensión transitoria y/o desencadenamiento de dolor anginoso no debe administrarse epinefrina, puesto que el haloperidol puede bloquear su actividad vasoconstrictora y producir un adicional descenso paradójico de la presión sanguínea. Se ha observado prolongación del intervalo QT del EEC durante tratamientos con haloperidol, se aconseja precaución en aquellos pacientes con determinadas condiciones que prolongan dicho intervalo, especialmente si se administra por vía parenteral. **(2) Tratamiento anticonvulsivante:** haloperidol puede disminuir el umbral convulsivo. En tal caso debe mantenerse concomitantemente una adecuada terapia anticonvulsiva. **(3) Anticoagulantes:** bajo tratamiento concomitante con anticoagulantes, se ha reportado un caso aislado de interferencia con los efectos de un anticoagulante (fenindiona). **(4) Antiparkinsonianos:** éste se llevará a cabo tras discontinuar la administración de haloperidol decanoato, debido a las diferentes velocidades de excreción. **(5) Administración de medicamentos anticolinérgicos:** incluyendo antiparkinsonianos, junto con haloperidol decanoato, el médico deberá considerar la posibilidad de un incremento de la presión intra-ocular. **(6) Tiroxina:** la tiroxina puede facilitar la toxicidad del haloperidol decanoato, por lo tanto se debería emplear con precaución en pacientes hipertiroideos. El tratamiento antipsicótico en dichos pacientes debe acompañarse siempre de un adecuado tratamiento de la disfunción tiroidea. **(7) Pacientes con cáncer de mama:** se sugiere cierto riesgo de uso en pacientes con cáncer de mama diagnosticado. Los neurolepticos elevan los niveles de prolactina; la elevación persiste durante la administración crónica. Los cultivos de tejido indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama en humanos son prolactinodependientes "in vitro", esto debe contemplarse en caso de prescripción de estos fármacos en una paciente con cáncer de mama previamente de-

tectado. **(8) Embarazo:** riesgo en embarazo. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia. Estudios reportados de reproducción animal han demostrado un aumento en la incidencia de disminución de la fertilidad con dosis de 2 a 20 veces la dosis máxima usual en humanos de haloperidol decanoato. No se han reportado estudios adecuados en humanos. Sin embargo, existen varios informes de malformaciones de las extremidades con el uso materno de haloperidol junto con otros fármacos de teratogenicidad sospechada durante el primer trimestre. Además, algunos estudios reportados en roedores han demostrado un aumento en la incidencia de resorción letal, retraso en el alumbramiento y muerte neonatal con dosis de 2 a 20 veces la dosis máxima usual para humanos de Haloperidol decanoato. En un estudio con ratones a los que se administró una dosis 15 veces superior a la dosis humana de haloperidol se ha observado paladar hendido. **(9) Lactancia:** se han observado síntomas extrapiramidales en niños alimentados por lactancia natural de madres bajo tratamiento con haloperidol pues se excreta en la leche materna. Estudios reportados, realizados en animales, han demostrado que el haloperidol, decanoato se excreta en la leche en cantidades suficientes como para producir sedación y disfunción motora en el lactante. No se recomienda la lactancia y la terapia con haloperidol decanoato simultáneamente. **(10) Pediatría:** no se recomienda el uso en niños menores de 3 años de edad. Los niños son muy sensibles a los efectos secundarios extrapiramidales de haloperidol decanoato. **(11) Geriatría:** los pacientes geriátricos generalmente necesitan una dosificación inicial menor y una titulación más gradual de la dosis. Las personas de edad avanzada tienden a desarrollar mayores concentraciones plasmáticas y presentan un aumento de la sensibilidad a los efectos antimuscarínicos y sedantes del haloperidol decanoato y son más propensos al desarrollo de efectos secundarios extrapiramidales, tales como diskinesia tardía (especialmente en mujeres)

y parkinsonismo. Los signos de diskinesia tardía son persistentes, difíciles de controlar y, en algunos pacientes parecen ser irreversibles. No se conoce un tratamiento eficaz. Los síntomas pueden enmascarse durante el tratamiento prolongado, pero pueden aparecer al interrumpir el haloperidol decanoato. Una observación detallada durante el tratamiento para detectar signos prematuros de diskinesia tardía puede evitar una manifestación más severa del síndrome.

Contraindicaciones

Como las acciones farmacológicas y terapéuticas de haloperidol decanoato tienen las características del haloperidol como principio activo; las contraindicaciones, precauciones y advertencias son las mismas que para estel, excepto solamente en la acción prolongada de haloperidol decanoato. Está contraindicado en pacientes con depresión profunda, comatosos; con depresión del SNC debida al alcohol o a otros depresores centrales; en la enfermedad de Parkinson; en pacientes con hipersensibilidad al fármaco.

Reacciones adversas

Pueden aparecer con relativa frecuencia, sobre todo, durante los primeros días de tratamiento. En la mayoría, estas reacciones incluyen síntomas de tipo Parkinson, que suelen ser moderados y reversibles. Movimientos diskinesicos involuntarios pueden aparecer principalmente en pacientes de edad avanzada y de sexo femenino, en terapias prolongadas o después de suspensión de la terapia. Ante los primeros síntomas (movimiento vermicular de la lengua), se debe suspender el tratamiento. Distonias tardías. Insomnio, ansiedad, somnolencia, cefalea y confusión. Taquicardia, hipotensión, hipertensión, irregularidades en el ECG se han reportado algunos casos de leves leucopenias transitorias, anemia, agranulocitosis, linfomacitosis. Se han reportado casos de daños en la función hepática e ictericia. Se han reportado casos de reacciones maculopapulosas y acnéicas sobre la piel, como así también casos aislados de fotosensibilidad y pérdida

del pelo. Secreción de leche, aumento de los senos, mastalgia, irregularidad menstrual, ginecomastia, impotencia, aumento de la libido, hiperglucemia, hipoglucemia e hiponatremia. Anorexia, constipación, diarrea, hipersalivación, dispepsia, náuseas y vómitos. Sequedad bucal, visión borrosa, retención urinaria. Laringoespasmos, broncoespasmos y fatiga respiratoria. Retinopatías, visión borrosa.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En general, el cuadro de intoxicación corresponderá a un incremento de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas, destacando las reacciones extrapiramidales, la hipotensión y la sedación. La persona afectada puede presentar un cuadro comatoso con depresión respiratoria e hipotensión lo bastante severa, como para producir un estado parecido al de shock. La reacción extrapiramidal puede manifestarse por debilidad muscular o rigidez y temblores generalizados o localizados. El tratamiento debe ser sintomático. La hipotensión y el colapso circulatorio pueden paliarse mediante la administración intravenosa de líquidos, plasma o albúmina concentrada y de fármacos vasoconstrictores tales como norepinefrina (no debe usarse epinefrina). En caso de reacciones extrapiramidales agudas, resulta útil la administración de antiparkinsonianos. El ECG y los signos vitales deben ser especialmente monitoreados hasta obtener un ECG normal. En caso de arritmias severas, pueden ser tratadas con apropiados antiarrítmicos.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol: el uso simultáneo con haloperidol decanoato puede potenciar la intoxicación por alcohol y producir hipotensión severa.

Depresores del SNC: el uso simultáneo de haloperidol decanoato con medicamentos depresores del SNC puede incrementar el efecto depresor, provocar insuficiencia respiratoria e hipotensión.

Anfetaminas: el uso simultáneo puede disminuir los efectos estimulantes de las anfe-

taminas debido al bloqueo alfa-adrenérgico del haloperidol decanoato; también se pueden reducir los efectos antipsicóticos del haloperidol decanoato cuando éste y las anfetaminas se usan simultáneamente.

Anticolinérgicos, agentes antidiskinéticos o antihistamínicos o antimuscarínicos, especialmente atropina y compuestos relacionados: el uso simultáneo con haloperidol decanoato puede intensificar los efectos secundarios antimuscarínicos, especialmente confusión, alucinaciones, pesadillas y aumento de la presión intraocular, debido a los efectos antimuscarínicos secundarios del haloperidol decanoato; además se debe advertir a los pacientes que informen la aparición de problemas gastrointestinales ya que con la terapia simultánea puede producirse íleo paralítico; también puede disminuir la eficacia antipsicótica del haloperidol, debido a que se reduce la absorción gastrointestinal; puede ser necesario ajustar la dosificación.

Anticoagulantes: derivados de la cumarina o de la indandiona en uso simultáneo con haloperidol decanoato puede aumentar o disminuir la actividad anticoagulante; aunque no se ha determinado el significado clínico, se recomienda tener precaución.

Anticonvulsivos, incluyendo barbitúricos: puede producir un cambio en el cuadro y/o frecuencia de las crisis epileptiformes; puede ser necesario ajustar la dosificación de los anticonvulsivos; las concentraciones séricas de haloperidol decanoato se pueden reducir significativamente.

Antidepresivos, tricíclicos o maprotilina o Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), incluyendo furazolidona, pargilina o procarbazona o trazodone: el uso simultáneo con haloperidol decanoato puede prolongar e intensificar los efectos sedativos y anticolinérgicos de esos medicamentos o del haloperidol decanoato.

Bromocriptina: puede aumentar las concentraciones séricas de prolactina e interferir con los efectos de bromocriptina; puede ser necesario ajustar la dosificación de bromocriptina.

Dopamina: puede antagonizar la vasoconstricción periférica producida por dosis elevadas de dopamina, debido a la acción de bloqueo alfa-adrenérgico del Haloperidol decanoato.

Efedrina: puede disminuir la respuesta presora a la efedrina.

Epinefrina: puede bloquear los efectos alfa-adrenérgicos de la epinefrina, dando lugar posiblemente a hipotensión y taquicardia severas.

Medicamentos que producen reacción extrapiramidal: puede aumentar la severidad y frecuencia de los efectos extrapiramidales.

Guanadrel, guanetidina: puede disminuir los efectos hipotensores de estos medicamentos debido a su desplazamiento de las neuronas alfa-adrenérgicas y a la inhibición de la captación por las mismas.

Levodopa: puede disminuir los efectos terapéuticos de la levodopa debido a que haloperidol decanoato bloquea los receptores de dopamina.

Litio: se usa simultáneamente con haloperidol decanoato durante la primera o las dos primeras semanas de tratamiento de los episodios maníacos agudos; a partir de ese momento se puede utilizar el litio sólo, aunque algunos pacientes pueden continuar necesitando ambos; sin embargo, el uso simultáneo puede producir toxicidad neurológica irreversible y lesión cerebral, especialmente en pacientes con síndrome cerebral orgánico u otra alteración del SNC, aunque esta interacción es discutible; el haloperidol decanoato potencia el bloqueo dopaminérgico, que aumenta los síntomas extrapiramidales; se debe monitorizar estrictamente a los pacientes durante el uso simultáneo; puede ser necesario ajustar la dosificación o suspender el tratamiento. La mezcla de las formas líquidas de litio y haloperidol decanoato puede dar lugar a la precipitación del haloperidol libre.

Metaraminol: generalmente disminuye, pero no revierte ni bloquea completamente la respuesta presora de metaraminol, debido a la acción bloqueante alfa-adrenérgico del haloperidol decanoato.

Metoxamina: la administración previa de Haloperidol decanoato puede disminuir el efecto presor y la duración de acción de la metoxamina, debido a la acción bloqueante alfa-adrenérgica del haloperidol decanoato.

Metildopa: puede producir efectos mentales no deseados, tales como desorientación y lentitud o dificultad en los procesos del intelecto.

Fenilefrina: la administración previa de Haloperidol decanoato puede disminuir la respuesta presora a la fenilefrina, debido a la acción bloqueante alfa-adrenérgica del haloperidol decanoato.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Tomarlo con los alimentos para reducir la irritación gástrica, evitar alcohol y depresores del SNC.

Advertencia complementaria

Diskinesia tardía: es poco común, pero puede afectar principalmente a mujeres de edad avanzada. No se observa en tratamientos cortos y con dosis bajas. Síndrome neuroléptico maligno: puede observarse durante la terapia con haloperidol decanoato solo o asociado a otros psicotrópicos. Sobre todo en pacientes de edad avanzada, puede producirse deshidratación (por no beber líquidos debido a la inhibición provocada por el fármaco), así como también reducida ventilación pulmonar. Estos síntomas deben ser tenidos en cuenta e inmediatamente practicar la correspondiente terapia. Debe evitarse la ingestión de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

PERICIAZINA

Gotas 40 mg/mL (1mg/gota)

Liq. oral

Indicaciones

(1) Trastornos del carácter y comportamiento: conducta agresiva, agitación psicomotriz, negativismo, inadaptación escolar, profesional, social u hospitalaria. (2) Epilepsia, oligofrenia, neurosis, psicopatías, psicosis seniles, alcoholismo. (3) Episodios agudos de neurosis, neurosis obsesivas. (4) Psicosis aguda y crónica, esquizofrenia, delirios crónicos.

Dosis

Oral. Trastornos de carácter y comportamiento: 10 - 60 mg/d, en 2 - 3 tomas.

Ancianos: 5 - 15 mg/d; **Niños:** 1 mg por año de edad/d. Neurosis; **Adultos:** 50 - 250 mg/d. Psicosis, adultos 50 - 200 mg/d, según tipo y evolución.

Farmacocinética

La UPP es mayor al 90%. El estado de equilibrio se alcanza en 4 a 7 días. Metabolismo hepático. Eliminación renal principalmente, y por vía biliar.

Precauciones

(1) **IR/IH, antecedente de enfermedad hepática, ancianos, afectación cardiovascular grave (hipotensión), pacientes parkinsonianos, factores de riesgo de ACV, epilepsia:** vigilancia clínica y evaluación EEG; el umbral epileptógeno puede descender. (2) **Interrumpir** si aparece hipertermia inexplicable por riesgo de SNM. (3) **Control hematológico y de presión ocular** en tratamiento prolongado. (4) **Riesgo de prolongación QT (Torsades de pointes)**, en particular, bradicardia, hipokalemia y prolongación QT congénita o adquirida, evaluar para excluir riesgo antes o durante tratamiento. (5) **Estricta vigilancia** de reacciones adversas neurológicas en niños. (6) **Evitar exposición al sol.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a fenotiazinas, riesgo de glaucoma de ángulo agudo o de retención urinaria ligada a problemas uretroprostáticos, enfermedad de Parkinson, antecedentes de

agranulocitosis o porfiria. En pacientes tratados con levodopa (antagonismo, si aparece s. extrapiramidal inducido por neuroleptico no usar levodopa sino un anticolinérgico), alcohol (aumenta sedación), guanetidina (disminución de efecto antihipertensivo), sultoprida (mayor riesgo de alteración del ritmo ventricular). Niños menores de 3 años.

Reacciones adversas

Frecuentes: ansiedad, cambios de estado de ánimo, sedación, somnolencia.

Poco frecuentes: agranulocitosis, leucopenia, hiperprolactinemia, disregulación térmica, aumento de peso, alteración de tolerancia a glucosa, indiferencia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, descenso de tono ocular, retinopatía pigmentaria, prolongación QT, estreñimiento, íleo paralítico, fotosensibilidad, alergia, positividad de anticuerpos antinucleares sin clínica de lupus eritematoso. Dosis elevadas: discinesias precoces o tardías, síndrome extrapiramidal, SNM.

Interacciones

Medicamentos

Quinidina, procainamida, amiodarona, mibefradil, eritromicina, clotrimazol, trimetoprima-sulfametoxazol, azitromicina, ketoconazol, pentamidina, cisaprida, terfenadina, probucol, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, haloperidol, otras fenotiazinas, organofosforados, vasopresina: prolongación QT.

Sales, óxidos, hidróxidos de Al, Mg y Ca: absorción disminuida, espaciar administración 2 horas.

Antihipertensivos: riesgo de hipotensión ortostática.

Sedantes, derivados morfínicos, barbitúricos, anti-H₁, hipnóticos, ansiolíticos, clonidina y sustancias relacionadas, metadona, talidomida: aumenta depresión del SNC.

Imipramina, anti-H₁, sedantes, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopirramida: adición de reacciones adversas de tipo atropínico.

Información básica para el paciente

Por el riesgo de somnolencia diurna, se debe advertir a los pacientes que no deberán conducir vehículos ni utilizar máquinas, sobre todo al inicio del tratamiento.

RISPERIDONA**R: C****Tableta 2 mg****Indicaciones**

Psicosis.

Dosis**Ansiedad**

Adultos: Administrar VO 1^{er} día 1 mg c/12 h, 2^{do} día 2 mg c/12 h, 3^{er} día 3 mg c/12 h. La dosis debe ajustarse durante el mantenimiento con intervalos no menores de 1 sem, de acuerdo a la tolerancia y respuesta clínica. Límite de prescripción: 8 mg c/12 h.

Farmacocinética

La risperidona tiene una biodisponibilidad de 66% ± 28%; tiempo de vida media de 3,2 h. ± 48 minutos. Su absorción es buena en el TGI; los alimentos no afectan la tasa de absorción. Se une a proteínas plasmáticas en un 89% para risperidona y en 77% para su mayor metabolito activo. Metabolismo hepático, presenta un metabolito activo, el cual varía según el posible polimorfismo genético. Eliminación renal en un 70% y fecal en un 15%.

Precauciones

(1) Embarazo: estudios en animales han demostrado incremento en la muerte de la prole. Se ha reportado en neonatos agenesia del cuerpo calloso por la exposición a risperidona. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación, por lo cual, no se debe utilizar este fármaco, a no ser que el criterio médico disponga en base al riesgo-beneficio lo contrario.
(2) Lactancia: podría excretarse en la leche materna. Estudios en animales demostraron que se excreta como agente inalterado. **(3) Pe-**

diatría: no se ha establecido la seguridad en menores de 18 años. **(4) Geriatría:** iniciar con 0,5 mg 2 v/d e incrementar según respuesta clínica y tolerancia. La dosis usual es 3 mg/d. **(5) Insuficiencia hepática y renal:** iniciar con 0,5 mg 2 v/d e incrementar según respuesta clínica y tolerancia. La dosis usual es 3 mg/d. **(6) Isquemia cerebral:** en pacientes con demencia aumenta el riesgo de episodios isquémicos cerebrales, entre los que se incluyen accidentes cerebrovasculares, algunos de ellos de desenlace mortal. El análisis de seis estudios controlados con placebo realizados en pacientes mayores de 65 años de edad diagnosticados de demencia, muestran una incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares de 3,3% (33/989) en el grupo tratado con risperidona y de 1,2% (8/693) en el grupo de pacientes que recibieron placebo. Por tanto, risperidona triplica el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en esta población. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a mortalidad por cualquier causa. Se deberá de realizar una vigilancia aún más estrecha a aquellos pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales. **(7) Alteraciones cardiovasculares:** debido a su actividad alfa bloqueante, puede manifestar hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de dosis. Para reducir el riesgo de hipotensión se aconseja seguir las recomendaciones de ajuste gradual de la dosis. Si se manifestase hipotensión, debe considerarse una reducción de la dosis. **(8) Epilepsia:** debido a la posibilidad de disminuir el umbral convulsivo, se recomienda precaución sobre todo en pacientes de alto riesgo. **(9) Insuficiencia hepática:** dado que se metaboliza mayoritariamente en el hígado, debe ajustarse la dosis al grado funcional del mismo. **(10) Insuficiencia renal:** dado que se elimina mayoritariamente por vía renal, debe ajustarse la dosis al grado funcional renal. **(11) Enfermedad de Parkinson:** puede aumentar el riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno o empeorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. **(12) Discinesia tardía:**

los fármacos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina han sido relacionados con la inducción de discinesia tardía, la cual se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, fundamentalmente de la lengua y/o cara. Se ha comunicado la aparición de síntomas extrapiramidales como un posible factor de riesgo en el desarrollo de la discinesia tardía. Dado que el potencial de risperidona para inducir síntomas extrapiramidales es más bajo que el de los neurolépticos clásicos, el riesgo de inducir discinesia tardía se reduce en comparación con estos últimos. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con todos los fármacos antipsicóticos. **(13) Síndrome neuroléptico maligno:** la administración de antipsicóticos se ha asociado a síndrome neuroléptico maligno, complejo sintomático potencialmente mortal (que cursa con hipertermia, rigidez muscular, alteración de la conciencia, pulso errático, diaforesis, taquicardia, etc.). Si aparecen signos o síntomas sugerentes del síndrome neuroléptico maligno tales como hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteraciones de la conciencia y aumento de los niveles de creatín-fosfoquinasa (CPK), deberá suspenderse el tratamiento de todos los fármacos antipsicóticos, incluido risperidona y se enviará urgentemente al paciente a un centro hospitalario. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a risperidona.

Reacciones adversas

Frecuentes: náusea, ansiedad, agresividad, cefalea, fatiga, insomnio, agitación.

Poco frecuentes: discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, visión anormal, rinitis, sinusitis, faringitis, disnea, tos, infecciones respiratorias superiores, dolor torácico y lumbar, fiebre, trastornos en la regulación de la temperatura. Somnolencia, mareos, falta de concentración, constipación, dispepsia, náuseas/vómitos, dolor abdominal, visión borrosa, priapismo, disfunción eréctil,

disfunción eyaculatoria, disfunción orgásmica, incontinencia urinaria, rinitis, eritema y otras reacciones alérgicas. Se han observado casos de accidentes cerebrovasculares durante el tratamiento con risperidona. Risperidona posee menor propensión a inducir síntomas extrapiramidales que los neurolépticos clásicos; sin embargo, en algunos casos pueden producirse los siguientes síntomas extrapiramidales: temblor, rigidez, salivación excesiva, bradiquinesia, akatisia, distonía aguda; estos son generalmente leves y reversibles con la reducción de la dosis y/o la administración de una medicación antiparkinsoniana, si fuera necesario. Ocasionalmente, luego de la administración de risperidona, se ha observado hipotensión (ortostática) y taquicardia (refleja) o hipertensión. Se ha reportado un leve descenso en el recuento de neutrófilos y/o plaquetas. Risperidona puede inducir un incremento dosis-dependiente en la concentración plasmática de prolactina. Las manifestaciones posibles asociadas son galactorrea, ginecomastia, trastornos menstruales, y amenorrea. Se ha observado aumento de peso, edema y aumento de enzimas hepáticas durante el tratamiento con risperidona. Como con los neurolépticos clásicos, ocasionalmente se ha reportado lo siguiente en pacientes psicóticos: intoxicación acuosa debida a polidipsia o a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHA), disquinesia tardía, síndrome de hipertermia maligna, desregulación de la temperatura corporal y convulsiones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas de la sobredosis incluyen somnolencia, depresión del SNC, hipotensión, taquicardia, síndrome extrapiramidal, retardo de la repolarización y convulsiones. No existe un antídoto específico. En el tratamiento sintomático y de soporte se debe realizar lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente está inconsciente) y administrar carbón activado. Monitorizar la función cardiovascular en forma estricta. Evitar administrar quinidina

y bloqueadores alfa-adrenérgicos; controlar la hipotensión y choque hemodinámico con fluidoterapia y simpaticomiméticos apropiados, pero no utilizar adrenalina o dopamina. Los síntomas extrapiramidales se pueden tratar con agentes anticolinérgicos.

Interacciones

Medicamentos

Carbamazepina: puede incrementar la depuración de risperidona.

Clozapina: puede disminuir la depuración de la risperidona.

Depresores del SNC como alcohol, anestésicos generales, antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, bloqueadores β -adrenérgicos, fluoxetina, haloperidol, pimozida, fenotiazinas, IMAO, opiáceos, anticonvulsivantes, ciertos antihistamínicos, benzodiazepinas, clorzoxazona, metildopa, metoclopramida, trazodona, entre otros: riesgo de mayor depresión del SNC.

Levodopa y bromocriptina: risperidona puede antagonizar los efectos de levodopa y agonistas dopaminérgicos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede alterar los valores de prolactina sérica y prolongar el intervalo QT en el ECG.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenarse de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en ambientes protegidos del exceso de calor y luz intensa o directa.

Información básica para el paciente

Risperidona puede ser ingerido con agua, leche o jugo de naranja; pero no es compatible con bebidas gaseosas y té.

Advertencia complementaria

Evaluar la relación riesgo-beneficio en las siguientes condiciones: antecedentes por abuso de drogas, gestantes, gerontes, insuficiencia renal o hepática, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, tumor cerebral, convulsiones, obstrucción intestinal, síndrome de Reye, deshidratación, hipovolemia, cáncer de mama, enfermedad de Parkinson, tratamiento

con antihipertensivos, situaciones donde se altera el metabolismo o la respuesta hemodinámica. Evaluar la posibilidad de suicidio en pacientes severamente deprimidos.

Cuando estuviese indicado, discontinuar gradualmente otros fármacos antipsicóticos antes de iniciar con risperidona. En el caso que risperidona reemplace a un antipsicótico de depósito, lo hará el día en que estaba programada la administración de la fórmula de liberación prolongada. Existe el riesgo potencial de arritmias por prolongación del intervalo QT.

Si se presenta somnolencia no se deberá conducir vehículos ni operar maquinaria pesada.

TIORIDAZINA CLORHIDRATO

R: C

Tableta 100 mg

Indicaciones

(1) Psicosis (esquizofrenia, efecto tranquilizante en psicóticos hiperactivos o excitados). (2) Trastornos severos del comportamiento asociados a enfermedad psicótica o neurológica (comportamiento explosivo e hiperexcitable). (3) Depresión mental moderada a severa (tratamiento a corto plazo) con grados variables de ansiedad, agitación, humor depresivo, tensión, alteraciones del sueño y miedo. (4) Corea de Huntington, reduce los movimientos coreiformes (como alternativa al haloperidol).

Dosis

Psicosis

Adultos: VO 25 a 100 mg, inicialmente, c/8 h, la dosis puede ajustarse según necesidad y tolerancia. Mantenimiento VO 100 a 200 mg/d fraccionada c/6 a 12 h.

Niños: < 2 años: dosis no establecida. 2 a 12 años: VO 0,25 a 3 mg/kg c/6 h ó 10 a 25 mg/d c/8 a 12 h. La dosis puede incrementarse gradualmente, basta conseguir un efecto terapéutico óptimo o alcanzar la dosis máxima. Tratamiento a corto plazo de la depresión moderada a severa con grados variables

de ansiedad, agitación, depresión, tensión, disturbios del sueño y miedo en pacientes geriátricos.

Adultos: VO 25 mg inicialmente, c/8 h. La dosis varía de 10 mg 2 a 4 v/d en casos leves, hasta 50 mg 3 - 4 v/d en casos severos. La dosis diaria varía entre 25 y un máximo de 600 mg.

Dosis máxima adultos: 800 mg/d.

Farmacocinética

Absorción variable e irregular en el TGI. Su distribución es amplia en todo el organismo. Se une a proteínas plasmáticas en 90%. Cruza la placenta, se excreta en leche materna. El estado de equilibrio se alcanza en 4 días. El metabolismo es hepático, donde se forma el metabolito activo *mesodiracina*. La excreción es en 35% renal, la mayor parte es excretada en heces. No es fácilmente removida por diálisis. Su $t_{1/2}$ es de 30 horas.

Precauciones

(1) Embarazo: existen reportes de ictericia, hiporreflexia, hiperreflexia, efectos extrapiramidales en neonatos cuyas madres recibieron fenotiazinas. **(2) Lactancia:** se excreta en leche materna; puede producir somnolencia, riesgo de distonías y disquinesia tardía en el lactante e incremento de secreción de prolactina materna. **(3) Pediatría:** los niños son más susceptibles (especialmente durante infecciones eruptivas y del SNC, gastroenteritis y deshidratación), a desarrollar reacciones extrapiramidales y neuromusculares, especialmente distonías. **(4) Geriatría:** los gerontes tienden a desarrollar altas concentraciones y requieren, en general, de menores dosis (usualmente la mitad de dosis del adulto), son más susceptibles a hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, sedantes y extrapiramidales, incluyendo disquinesia tardía. **(5) Insuficiencia renal e insuficiencia hepática:** riesgo de acumulación y toxicidad. **(6) Retención urinaria:** puede agravar la retención urinaria. **(7) Depresión severa del SNC, estados comatosos, enfermedad cardiovascular severa, glaucoma, discrasias**

sanguíneas, insuficiencia respiratoria: pueden exacerbarse. **(8) Cáncer de mama:** por aumento de la prolactina riesgo de progresión de enfermedad y resistencia al tratamiento. **(9) Enfermedad de Parkinson, síndromes convulsivos:** pueden exacerbarse. **(10) Alcoholismo:** pueden exacerbar depresión del SNC, riesgo de hepatotoxicidad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tioridazina, feocromocitoma.

Reacciones adversas

Frecuentes: acatisia, visión borrosa, efectos extrapiramidales, hipotensión, retinopatía pigmentaria, disquinesia tardía, efectos anticolinérgicos, congestión nasal.

Poco frecuentes: retención urinaria, fotosensibilidad, rash dérmico, trastornos menstruales, disminución de la capacidad sexual, galactorrea, aumento de peso, somnolencia, náusea, vómito, dolor abdominal, agranulocitosis, ictericia colestásica, síndrome neuroléptico maligno, priapismo, melanosis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Administrar carbón activado y un catártico salino. Vigilar la función respiratoria y la temperatura corporal. Controlar la función cardiovascular por al menos 5 días. Controlar las arritmias cardíacas con fenitoína con 9 a 11 mg/kg EV. Digitalizar en caso de insuficiencia. Corregir la hipotensión con vasopresores. Controlar las convulsiones con diazepam seguido de fenitoína. Se puede controlar los síntomas parkinsonianos con difenhidramina. La diálisis no es satisfactoria.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: riesgo de depresión del SNC, respiratoria e hipotensión. **Anticolinérgico, antidisquinéticos, antihistamínicos:** efectos aditivos anticolinérgicos, potencia efecto de hiperpirexia; con trihexifen-

nilido disminuye la concentración plasmática de tioridazina.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina, antidepresivos tricíclicos: pueden prolongar efectos sedantes y anticolinérgicos; pueden aumentar concentraciones séricas de antidepresivos tricíclicos; riesgo de síndrome neuroléptico maligno.

Antitiroideos: aumentan riesgo de agranulocitosis.

Fenobarbital: puede disminuir concentraciones séricas de fenobarbital.

Levodopa: puede disminuir efectos antiparkinsonianos de la levodopa.

Antiácidos, antidiarreicos adsorbentes, cimetidina: disminuyen la absorción oral de la tioridazina.

Anticonvulsivantes: tioridazina disminuye el umbral convulsivo, puede aumentar el nivel sérico de la fenitoína, y riesgo de toxicidad.

Beta bloqueadores: aumento de concentraciones séricas de ambos, riesgo de hipotensión, retinopatía, arritmias, disquinesia tardía.

Bromocriptina: tioridazina puede aumentar concentraciones de prolactina, interfiriendo con el efecto de la bromocriptina.

Tiazidas: puede potenciar hiponatremia.

Dopamina: puede antagonizarse vasoconstricción periférica con altas dosis de dopamina por bloqueo alfa adrenérgico.

Medicamentos hepatotóxicos: efectos aditivos.

Medicamentos ototóxicos: tioridazina puede enmascarar síntomas de ototoxicidad (tinnitus, mareo, vértigo).

Opiáceos: efectos aditivos depresores respiratorios, hipotensión ortostática, estreñimiento severo, íleo o retención urinaria.

Medicamentos fotosensibilizantes: efectos aditivos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Tioridazina puede producir resultados falsos positivos en las pruebas urinarias de bilirrubina, porfirinas, urobilinógeno, amilasa y 5-HIAA. Puede prolongar el intervalo QT, deprimir el segmento ST y alterar la conducción AV en el ECG. Puede anular la respuesta

a la gonadotropina debido al aumento de las concentraciones séricas de prolactina. Puede provocar resultados falsos positivos en las pruebas de embarazo y alterar la prueba de Metirapona.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Administrar con los alimentos para reducir la irritación gástrica, evitar alcohol y depresores del SNC.

Advertencia complementaria

En niños, la tioridazina puede provocar trastornos convulsivos y generar el síndrome de Reye. Debe explorarse la presencia de movimientos anormales c/2 meses durante el tratamiento y luego de 8 a 12 semanas de suspenderlo, mediante la escala de movimientos involuntarios anormales. Realizar recuentos diferenciales sanguíneos: la aparición de agranulocitosis es más frecuente entre la 4ª a 10ª semana. Controlar periódicamente la presión arterial. Las necesidades de riboflavina pueden aumentar en pacientes que reciben este fármaco. Si se presenta somnolencia, se deberá tener cuidado al conducir vehículos y operar maquinaria pesada. Suspender el tratamiento si se presenta hipersensibilidad. La visión borrosa, los defectos de visión cromática y la ceguera nocturna son signos precoces de retinopatía pigmentaria y pueden ser reversibles si se suspende a tiempo el tratamiento.

TRIFLUOPERAZINA R: C
(COMO CLORHIDRATO)

Tableta 5 mg

Indicaciones

(1) Psicosis (esquizofrenia, efecto tranquilizante en psicóticos hiperactivos o excitados).

(2) Tratamiento a corto plazo de ansiedad severa. (3) Antiemético.

Dosis

Psicosis

Adultos: VO 2 - 5 mg 2 v/d, inicialmente; la dosis puede incrementarse según necesidad y tolerancia. La mayoría de pacientes responden con 15 a 20 mg/d; sin embargo, se ha llegado a emplear hasta 40 mg.

Niños: 6 a 12 años: VO 1 mg 1 - 2 v/d, se puede incrementar de acuerdo al peso y severidad de lo síntomas.

Ansiedad no psicótica.

Adultos: VO 1 a 2 mg/d hasta 6 mg/d por un tiempo no mayor de 12 sem.

Dosis máxima adultos: 40 mg/d.

Farmacocinética

Absorción variable en el TGI. Su distribución es amplia en todo el organismo. Se une a proteínas plasmáticas en un 95%, cruza la placenta. Se excreta en leche materna. Metabolismo hepático. Eliminación principalmente renal, pero también por vía biliar, no es fácilmente removida por diálisis.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, teratogénico en animales de experimentación, existen reportes de ictericia, hiporreflexia, hiperreflexia, efectos extrapiramidales en neonatos cuyas madres recibieron fenotiazinas. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, puede producir somnolencia, riesgo de distonías y disquinesia tardía en el lactante e incremento de secreción de prolactina materna. (3) **Pediatría:** los niños son más susceptibles (especialmente durante infecciones eruptivas y del SNC, gastroenteritis y deshidratación), a desarrollar reacciones extrapiramidales y neuromusculares, especialmente distonías. (4) **Geriatría:** los gerontes tienden a desarrollar altas concentraciones y requieren en general de menores dosis (usualmente la mitad de dosis del adulto), son más susceptibles a hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, sedantes y extrapiramidales,

incluyendo disquinesia tardía. (5) **Insuficiencia renal e insuficiencia hepática:** riesgo de acumulación y toxicidad. (6) **Retención urinaria:** puede agravar la retención urinaria. (7) **Depresión severa del SNC, estados comatosos, enfermedad cardiovascular severa, glaucoma, discrasias sanguíneas, insuficiencia respiratoria:** pueden exacerbarse. (8) **Cáncer de mama:** por aumento de la prolactina riesgo de progresión de enfermedad y resistencia al tratamiento. (9) **Alcoholismo:** pueden exacerbar depresión del SNC, riesgo de hepatotoxicidad. (10) **Enfermedad de Parkinson, síndromes convulsivos:** pueden exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a trifluoperazina u otras fenotiazinas, estado comatoso, pacientes con discrasias sanguíneas, insuficiencia hepática, depresión medular. En lactancia, existe riesgo de distonías y discinesia tardía en el lactante. Coma, concomitancia con dosis elevadas de depresores del SNC, discrasias hemáticas, aplasia de médula ósea, hepatopatía. Depresión del SNC severa, estados comatosos, enfermedad cardiovascular severa. La relación riesgo-beneficio se evaluará en las siguientes situaciones: alcoholismo, angor pectoris, discrasias sanguíneas, glaucoma, disfunción hepática, enfermedad de Parkinson, úlcera péptica, retención urinaria, síndrome de Reye, trastornos convulsivos, vómitos (ya que la acción antiemética puede enmascarar los vómitos como signo de sobredosis de otras medicaciones).

Reacciones adversas

Frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática, arritmias, erupciones, fotosensibilidad, urticaria, queratopatía, xerostomía, estreñimiento, náuseas, vómitos, colon atónico, ictericia, éxtasis biliar, dificultad para orinar, congestión nasal.

Poco frecuentes: cambios menstruales, disminución de la capacidad sexual, ginecomastia, galactorrea, impotencia, priapismo, desórdenes eyaculatorios, hiperprolactine-

mia, hiperglicemia, hipoglicemia, glucosuria, temblor de manos y dedos, tortícolis, acatisia, discinesia tardía, efectos extrapiramidales distónicos y parkinsonianos, edema cerebral, visión borrosa, retinopatía pigmentaria, agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, anemia aplásica, eosinofilia, síndrome neuroléptico maligno, ictericia colestásica, paro cardíaco, melanosis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte, lavado gástrico precoz; no inducir el vómito, ya que se pueden producir reacciones distónicas en el cuello y la cabeza, aumentando el riesgo de aspiración, administrar carbón adsorbente, vigilar la función respiratoria y la temperatura corporal, controlar la función cardiovascular por al menos 5 días; controlar las arritmias cardíacas con fenitoína 9 a 11 mg/kg EV, digitalizar en caso de insuficiencia, corregir la hipotensión con vasopresores, controlar las convulsiones con diazepam seguido de fenitoína, controlar los síntomas parkinsonianos.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: riesgo de depresión del SNC, respiratoria e hipotensión.

Anfetaminas: pueden producir reducción de los efectos antipsicóticos de las fenotiazinas y éstas reducir el efecto estimulante de las amfetaminas.

Anticolinérgico, antidisquinéticos, antihistamínicos: efectos aditivos anticolinérgicos, potencia efecto de hiperpirexia; con trihexifenidilo disminuye la concentración plasmática de trifluoperazina.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina, antidepresivos tricíclicos: pueden prolongar efectos sedantes y anticolinérgicos; pueden aumentar concentraciones séricas de antidepresivos tricíclicos; riesgo de síndrome neuroléptico maligno.

Antitiroideos: aumentan riesgo de agranulocitosis.

Fenobarbital: trifluoperazina puede disminuir concentraciones séricas de fenobarbital.

Levodopa: puede disminuir efectos antiparkinsonianos de levodopa.

Antiácidos, antidiarreicos adsorbentes, cimetidina: disminuyen la absorción oral de la trifluoperazina.

Anticonvulsivantes: trifluoperazina disminuye el umbral convulsivo, puede aumentar el nivel sérico de la fenitoína, y riesgo de toxicidad.

Beta bloqueadores: aumento de concentraciones séricas de ambos, riesgo de hipotensión, retinopatía, arritmias, disquinesia tardía.

Bromocriptina: trifluoperazina puede aumentar concentraciones de prolactina, interfiriendo con el efecto de bromocriptina.

Tiazidas: puede potenciar hiponatremia.

Dopamina: puede antagonizarse, vasoconstricción periférica con altas dosis de dopamina por bloqueo alfa adrenérgico.

Medicamentos hepatotóxicos: efectos aditivos.

Medicamentos ototóxicos: trifluoperazina puede enmascarar síntomas de ototoxicidad (tinnitus, mareo, vértigo).

Opiáceos: efectos aditivos depresores respiratorios, hipotensión ortostática, estreñimiento severo, íleo o retención urinaria.

Medicamentos fotosensibilizantes: efectos aditivos.

Metildopa y clonidina: trifluoperazina puede inhibir el efecto antihipertensivo.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Trifluoperazina puede producir resultados falsos positivos en las pruebas urinarias de urobilinógeno y amilasa.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Administrar con los alimentos para reducir la irritación gástrica, evitar alcohol y depresores del SNC, si se presenta somnolencia es preferible no conducir vehículos; evitar la exposición excesiva al sol por riesgo de fotosensibilidad.

Advertencia complementaria

Evaluar la administración de trifluoperazina en pacientes con alcoholismo activo, cáncer de mama, enfermedad cardiovascular grave, parkinson, úlcera péptica, retención urinaria, tratamiento prolongado, hipertrofia prostática sintomática, glaucoma de ángulo cerrado, trastornos respiratorios crónicos. Evaluar su administración, especialmente en niños con trastornos convulsivos, síndrome de Reye; signos de discinesia tardía, disfunción hepática. Se ha reportado el depósito de cristales en la córnea y el cristalino. Ancianos, debilitados, glaucoma, angina de pecho, expuestos a altas temperaturas, coadministración con sedantes, narcóticos, anestésicos, alcohol. Disminuye el umbral de crisis convulsivas, ajustar dosis de antiepilépticos. Con dosis altas se ha descrito agranulocitosis, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia, anemia, ictericia por hepatitis colestática o IH. Riesgo de discinesia tardía, SNM, retinopatía, hipotensión. Enmascara síntomas de intoxicaciones de fármacos o diagnóstico de obstrucción intestinal o de tumor cerebral. Evitar nueva exposición a pacientes con discrasia hemática o ictericia secundaria a la administración de fenotiazinas. Puede aumentar niveles de prolactina.

24.2 Medicamentos utilizados en trastornos afectivos

Los antidepresivos tricíclicos, como la **Ami-triptilina**, **Clomipramina** y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la **Fluoxetina**, actualmente se prefieren sobre los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), por ser más efectivos y no presentar las interacciones de éstos.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen menores efectos antimuscarínicos y son menos cardiotoxicos, pero los efectos adversos gastrointestinales, como náusea y vómito, son comunes.

Se utilizan en el tratamiento de la depresión endógena, moderada a severa asociada con

cambios psicómotos o psicológicos, como pérdida del apetito y trastornos del sueño.

El **Litio** se utiliza en el tratamiento de la manía, enfermedad maniaco-depresiva y depresión unipolar, en los ataques agudos de manía, se requiere el tratamiento conjuntamente con antipsicóticos, debido a que el Litio demora unos días en dar su efecto antimaniaco. La administración conjunta con Haloperidol se prefiere para el tratamiento del ataque agudo de manía.

24.2.1 Medicamentos utilizados en trastornos depresivos

**AMITRIPTILINA
CLORHIDRATO**

R: C

Tableta 25 mg**Indicaciones**

(1) Depresión (depresión mayor, desórdenes bipolares de tipo depresivo, distimias y depresiones atípicas). (2) Condiciones asociadas con depresión (alcoholismo, enfermedad orgánica, agitación, ansiedad). (3) Enuresis (en niños mayores de 6 años, después de descartar causas orgánicas). (4) Dolor neurogénico (crónico y severo como en cáncer, migraña, cefaleas por contractura muscular, enfermedad reumática, dolor facial atípico, neuralgia post-herpética, neuropatía post-traumática, neuropatía diabética). (5) Profilaxis de migraña. (6) Anorexia nerviosa y bulimia.

Dosis

Depresión.

Adultos: VO 25 mg c/12 a 6 h inicialmente, ajustando la dosificación según respuesta clínica. Dosis máxima: 300 mg/d VO. En gerentes: 100 mg/d.

Adolescentes: VO 10 mg 3 v/d y 20 mg, antes de acostarse, ajustando la dosis según respuesta clínica. Dosis máxima: 100 mg/d.

Enuresis

Niños: < 6 años VO 10 mg al acostarse. 6 a 10 años VO 10 mg a 20 mg/d.

Adolescentes: 11 a 16 años VO 25 mg a 50 mg/d.

Farmacocinética

Absorción oral rápida desde el TGI. Biodisponibilidad entre 37% a 59%. Distribución amplia en el organismo, cruza la placenta y aparece en la leche materna. Unión a proteínas plasmáticas en 95%. Es metabolizado vía hepática a Nortriptilina. Tiene un importante efecto de primer paso. Su $t_{1/2}$ es de 16 a 26 h. Su excreción es renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen su seguridad; teratogénico en animales de experimentación. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna en pequeñas cantidades. (3) **Pediatría:** son más sensibles a efectos adversos. (4) **Geriatría:** los gerontes requieren en general de menores dosis para evitar toxicidad; riesgo de efectos adversos anticolinérgicos como retención urinaria, sedación e hipotensión. (5) **Insuficiencia renal:** riesgo de acumulación de metabolitos. (6) **Insuficiencia hepática:** riesgo de acumulación y toxicidad. (7) **Intoxicación alcohólica aguda:** potencia depresión del SNC. (8) **Asma:** puede agravarse. (9) **Enfermedad cardiovascular:** riesgo de arritmias, bloqueo cardíaco e insuficiencia cardíaca. (10) **Enfermedad gastrointestinal:** riesgo de íleo paralítico. (11) **Glaucoma de ángulo estrecho:** puede agravarse. (12) **Hipertrofia prostática:** riesgo de retención urinaria aguda. (13) **Esquizofrenia:** puede activarse. (14) **Síndromes convulsivos:** pueden agravarse por disminución del umbral convulsivo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la amitriptilina, durante el periodo de recuperación del infarto agudo de miocardio.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, sequedad de boca, aumento del apetito, náusea, hipotensión ortostática, debilidad.

Poco frecuentes: efectos anticolinérgicos, arritmias, tremor, hipotensión, nerviosismo, parkinsonismo, disminución de la capacidad sexual, diarrea, sudoración, agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas, reacciones alérgicas, alopecia, ansiedad, ginecomastia, convulsiones, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, tinnitus.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para ICC digitalización, control de arritmias ventriculares con lidocaína y alcalinización de orina con bicarbonato de sodio a un pH entre 7,4 a 7,5. Las arritmias refractarias pueden ser manejadas con fenitoína. Para efectos anticolinérgicos severos, utilizar fisostigmina. Para convulsiones, utilizar diazepam, paraldehído, fenitoína o anestesia.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol, depresores del SNC: riesgo de depresión del SNC, respiratoria e hipotensión; incrementa el efecto del alcohol, especialmente durante los primeros días de tratamiento.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina: riesgo de hiperpirexia, convulsiones, crisis hipertensiva y muerte.

Antitiroideos: incrementa riesgo de agranulocitosis.

Fenotiazinas, Haloperidol: potencia efectos sedativos, anticolinérgicos y síndrome neuroléptico maligno.

Cimetidina: puede aumentar la concentración sérica de la amitriptilina y riesgo de toxicidad.

Clonidina: disminuye su efecto hipotensor.

Simpaticomiméticos: riesgo de arritmias, hipertensión e hiperpirexia.

Antidisquinéticos, antihistamínicos, anticolinérgicos: efectos aditivos anticolinérgicos.

Anticoagulantes orales: puede aumentar el efecto anticoagulante.

Anticonvulsivantes: puede aumentar depresión sobre el SNC, disminuye el umbral convulsivo. La carbamazepina y el fenobarbital pueden disminuir la concentración sérica de la aminotriptilina por inducción enzimática.

Cocaína: incrementa el riesgo de arritmias.

Fluoxetina: puede incrementar la concentración de la amitriptilina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Incrementos y disminuciones en los niveles de glucosa. Puede presentar cambios en el ECG, caracterizados por prolongación del intervalo PR, ensanchamiento del complejo QRS e inversión o aplanamiento de la onda T.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con alimentos, para minimizar la irritación gástrica. Evitar la ingestión de alcohol u otro depresor del SNC. Debe discontinuarse el tratamiento paulatinamente para evitar abstinencia. Puede requerir de 6 semanas de tratamiento para obtener efectos antidepressivos.

Advertencia complementaria

No debe duplicarse la dosis en caso de olvidar una. Se recomienda que el tratamiento de mantenimiento sea con una dosis única en la noche. En algunos pacientes, geriátricos y adolescentes con predisposición a efectos adversos puede ser preferible fraccionar la dosis en el día.

FLUOXETINA (COMO CLORHIDRATO) R: C

Tableta 20 mg

Indicaciones

(1) Depresión mental. (2) Trastorno obsesivo-compulsivo.

Dosis

Depresión mental.

Adultos: VO iniciar con 20 mg/d; luego de varias semanas, de acuerdo a la tolerancia, la dosis puede aumentar hasta 80 mg/d.

Niños: no se ha establecido su seguridad y eficacia.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Adultos: VO iniciar con menos de 20 mg c/24 h, luego de varias sem, de acuerdo a la tolerancia y respuesta clínica, la dosis inicial puede incrementarse hasta 60 mg/d.

Dosis máxima adultos: 80 mg/d.

Farmacocinética

Biodisponibilidad mayor a 60%. La absorción en el TGI es buena, los alimentos la retardan pero no la disminuyen. Atraviesa de manera importante la BHE y la UPP es elevada, hasta un 94%. Metabolismo hepático se deriva a su metabolito activo, norfluoxetina. Su excreción es renal en un 80% de la que 12% es excretada en forma inalterada y 7% como norfluoxetina; el 61% es excretado como otros metabolitos. La excreción biliar se encuentra hasta un 15%. Su $t_{1/2}$ 53 ± 41 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados que garanticen seguridad. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, no se recomienda lactancia. (3) **Pediatría:** no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas. (4) **Geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas que limiten su uso. (5) **Insuficiencia renal:** puede disminuir su excreción, requiere ajustar dosificación. (6) **Insuficiencia hepática:** se disminuye el metabolismo de fluoxetina; se requieren dosis menores y/o intervalos más prolongados. (7) **Síndromes convulsivos:** pueden exacerbarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a fluoxetina clorhidrato y pacientes en tratamiento con IMAO.

Reacciones adversas

Frecuentes: ansiedad y nerviosismo, diarrea, somnolencia, cefalea, sudoración, insomnio, náusea.

Poco frecuentes: fiebre, dolor muscular y articular, pesadillas, cambios en el gusto y visión, estreñimiento, disminución del apetito o pérdida de peso, disminución en la concen-

tración, disminución en la capacidad sexual, mareo, sequedad de boca, arritmias cardíacas, enrojecimiento de la piel.

Raras: reacciones alérgicas, hipoglicemia, convulsiones y manía.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No es dializable. Debe administrarse carbón activado con sorbitol, con el fin de disminuir la absorción del medicamento. En caso de que se presenten convulsiones administrar diazepam vía EV.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: efectos aditivos depresores del SNC.

Anticoagulantes orales, digitálicos: se puede incrementar concentraciones séricas de estos medicamentos por desplazamiento de su sitio de unión en proteínas plasmáticas.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina, antidepresivos tricíclicos: contraindicado su uso conjunto puede presentarse un estado hiperserotonínico fatal.

Fenitoína: mayor riesgo de toxicidad por este anticonvulsivante.

Vinblastina: fluoxetina incrementa de los niveles séricos de este fármaco.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede alterar las pruebas de función plaquetaria.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Administrar con alimentos para reducir la irritación gástrica. Cuidado al conducir vehículos. Puede requerir hasta 4 semanas de tratamiento para obtener el efecto antidepresivo.

Advertencia complementaria

Debido a su larga vida media de eliminación, los cambios de dosis se reflejarán después de varias semanas. Se ha reportado casos

de ideas suicidas durante el tratamiento con Fluoxetina. En todo paciente con depresión severa deberá prescribirse con suma cautela por el potencial riesgo suicida. Si se presenta mareo durante la administración del fármaco no se deberá conducir vehículos ni operar maquinaria pesada.

MIRTAZAPINA

R: C

Tableta 30 mg

Indicaciones

Tratamiento de desórdenes depresivos mayores.

Dosis

Adultos: Dosis inicial recomendada: 15 mg/d, administrados como dosis única, preferentemente por la noche. Las dosis efectivas de mantenimiento oscilan entre 15 y 45 mg/d. Puesto que la vida media de eliminación es de 20 a 40 h; se recomienda no realizar cambios de dosis a intervalos menores a 1 o 2 sem a fin de permitir la evaluación de la respuesta terapéutica a una dosis dada.

Farmacocinética

Se absorbe en forma rápida y completa por el tracto gastrointestinal y tiene una vida media de 20 a 40 horas. La máxima concentración plasmática se alcanza a las 2 horas. luego de su administración oral. La presencia de alimentos en el estómago ejerce muy bajo efecto sobre la absorción de la droga, por lo que no es necesario un ajuste de dosis; se une aproximadamente en un 85% a proteínas plasmáticas, sobre un rango de concentración de 0,01 a 10 mg/mL. Es ampliamente metabolizada por desmetilación e hidroxilación, seguido de conjugación con ácido glucurónico. Estudios *in vitro* demostraron que las principales enzimas hepáticas involucradas en la biotransformación son los citocromos 2D6, 1A2 y 3A. Algunos de los metabolitos no conjugados poseen actividad farmacológica, pero se encuentran en plasma a muy bajas dosis. Su biodisponibilidad absoluta es aproximadamente de 50%.

El 75% se elimina principalmente por vía urinaria y en menor medida, 15%, por vía fecal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se recomienda administrar a mujeres embarazadas o en período de lactancia, salvo que los beneficios superen los potenciales riesgos para el feto o bebé.

(2) **Pediatría:** la seguridad y eficacia de mirtazapina no han sido establecidas en pacientes pediátricos, por lo que se aconseja no administrar. (3) **Geriatría:** puesto que la eliminación de mirtazapina se encuentra disminuida en pacientes ancianos mayores de 65 años (aproximadamente 40% en hombres y 10% en mujeres), se recomienda administrar con precaución y realizar control de la dosis empleada. (4) **Insuficiencia renal:** se recomienda emplear con precaución en pacientes con falla renal moderada a severa ya que en estos sujetos disminuye en forma significativa su eliminación.

(5) **Insuficiencia hepática:** se aconseja administrar con precaución a pacientes con falla hepática, ya que su eliminación disminuye aproximadamente un 30%, en estos pacientes comparado con sujetos normales. (6) **En caso de fiebre, dolor de garganta, estomatitis y disminución en el recuento de glóbulos blancos, se recomienda suspender inmediatamente la administración.** Se debe advertir a los pacientes sobre la necesidad de prestar particular atención a la aparición de síntomas que sugieran una posible infección, la cual puede estar relacionada con un potencial riesgo de desarrollo de agranulocitosis. (7) **Se recomienda administrar con precaución en pacientes con historia previa de manía/hipomanía.** (8) **Debe ser empleada con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares,** las cuales puedan empeorar por hipotensión (historia de infarto de miocardio, angina, ataque isquémico) o condiciones que predispongan a padecer hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento con drogas antihipertensivas).

(9) **En pacientes medicados con anti-depresivos por depresión mayor, o por otras causas tanto psiquiátricas como no psiquiátricas y ante la aparición de agitación, irritabilidad, ansiedad, intranquilidad, insomnio, hostilidad, ataque de pánico, acatisia, hipomanía y manía, se aconseja el monitoreo cercano por parte del médico, así como de los familiares,** dado que podría considerarse la necesidad de suspensión del tratamiento, para lo cual se debe tener en cuenta la disminución gradual de la dosis, así como la más rápida posible, ya que podría asociarse a síntomas relacionados con la discontinuación abrupta de dichos medicamentos.

Contraindicaciones

En casos de hipersensibilidad a la droga. Se encuentra contraindicado a menores de 18 años de edad.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: incluyen somnolencia, náuseas, aumento de apetito y de peso corporal, mareo, astenia, síndrome gripal, dolor de espalda, boca seca, constipación, edema, mialgia, sueño alterado, pensamientos anormales, temor, confusión, disnea y cambios en la frecuencia urinaria.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas y signos observados por sobredosis con mirtazapina incluyen desorientación, taquicardia, somnolencia y falla en la memoria. En caso de sobredosis, se recomienda asegurar una adecuada oxigenación y ventilación del paciente, controlar los signos vitales y el ritmo cardíaco, y aplicar medidas generales de soporte. No se recomienda la inducción del vómito. Si la ingestión es reciente y se puede asegurar una correcta protección de las vías aéreas, se puede realizar un lavado gástrico con un tubo orogástrico adecuado. El carbón activado también puede ser utilizado. No hay antidotos específicos para mirtazapina.

Interacciones**Medicamentos**

Fármacos para el tratamiento de desórdenes depresivos mayores e inhibidores de la IMAO y en aquellos que recientemente descontinuaron el uso de drogas antidepressivas y comenzaron el tratamiento con IMAO: se han reportado serias y hasta fatales reacciones adversas, náuseas, vómitos, mareos, temblor, rigidez, rubor, diaforesis, hipertermia, inestabilidad autonómica con rápidas fluctuaciones en los signos vitales, ataques y cambios mentales que oscilan entre agitación y coma.

Depresores del SNC (alcohol, anestésicos generales, barbitúricos, haloperidol, fenotiazinas, anticonvulsivantes, antihistamínicos, benzodiacepinas, cloroxazona, trazodona, otros): riesgo de mayor depresión del SNC.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede elevar los valores de enzimas hepáticas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 20 a 25°C.

Información básica para el paciente

Puede tomarse con o sin alimentos.

Advertencia complementaria

En pacientes con depresión severa evaluar el riesgo de suicidio.

SERTRALINA (COMO CLORHIDRATO) R: C

Tableta 50 mg**Indicaciones**

Depresión con antecedente de manía o sin él.

Dosis

Adultos: Administrar 1 v/d por la mañana o por la noche, junto con las comidas. La dosis terapéutica es de 50 mg/d, pero puede incrementarse en caso de necesidad hasta un máximo de 200 mg/d. El comienzo del efecto

terapéutico se verifica al cabo de 7 d, aunque por lo general se necesitan de 2 a 4 sem para la completa actividad antidepressiva.

Farmacocinética

Exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango de 50 a 200 mg. En el hombre, luego de una dosis diaria oral única, de 50 mg a 200 mg durante 14 días, las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) de sertralina se producen entre las 4 y 8 horas luego de la dosis. El promedio de vida media de eliminación terminal plasmática es de aproximadamente 26 horas. En concordancia con la vida media de eliminación terminal, hay una acumulación aproximada del doble hasta llegar a concentraciones de estado estable, las que se logran luego de una semana con una dosis diaria única. Alrededor de 98% de la droga circulante se une a las proteínas plasmáticas. Estudios en animales indican que tiene un gran volumen aparente de distribución y un amplio primer paso metabólico. El principal metabolito, *N*-desmetilsertralina, es sustancialmente menos activo *in vitro* que la sertralina (cerca de 8 veces) y es virtualmente inactivo en pruebas farmacológicas *in vivo*. La vida media de *N*-desmetilsertralina está en el rango de 62 a 104 horas. La sertralina y la *N*-desmetilsertralina son metabolizadas en forma extensa en el hombre, y los metabolitos resultantes son excretados con las heces y la orina en cantidades similares. Sólo una pequeña cantidad (<0,2%) de sertralina es excretada por orina sin modificación. La farmacocinética de la sertralina en pacientes ancianos es similar a la de los adultos más jóvenes. Dado que la biodisponibilidad está aumentada en presencia de alimentos, se recomienda administrarla con las comidas.

Precauciones

(1) Embarazo: no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. No se recomienda usar, a menos que la decisión se tome en base a la evaluación del riesgo - beneficio. **(2) Lactancia:** se desconoce si el fármaco se distribuye en leche

materna; no se recomienda en lactancia. **(3) Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia. **(4) Geriatría:** prescribir con cautela. **(5) Insuficiencia renal:** prescribir con cautela. **(6) Insuficiencia hepática:** disminuir las dosis o incrementar los intervalos de dosificación.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga. Embarazo. Se encuentra contraindicado en menores de 18 años de edad.

Reacciones adversas

Frecuentes: trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y dispepsia), temblores, vértigos, insomnio, somnolencia, transpiración abundante, boca seca, disfunción sexual masculina.

Interacciones

Medicamentos

Warfarina y digitoxina: puede producirse un aumento de las concentraciones plasmáticas de sertralina.

Antidepresivos (bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina y venlafaxina): se ha reportado agravamiento de la depresión, ideación suicida y potencialidad de suicidio en pacientes de cualquier edad que se encuentran bajo tratamiento con medicación antidepresiva.

Alcohol, diazepam: riesgo de efecto aditivo.

Tolbutamida: disminución del metabolismo de tolbutamida.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Los niveles de colesterol y triglicéridos se pueden incrementar. Los niveles plasmáticos de ALT y AST se pueden incrementar. Los niveles de ácido úrico en suero pueden disminuir.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C.

Información básica para el paciente

No utilizar en forma combinada con IMAO; en el caso de uso de sertralina, dejar pasar 14

días entre el final de una medicación y el comienzo de la otra.

Advertencia complementaria

Ante la aparición (en pacientes medicados con antidepresivos por depresión mayor o por otras causas tanto psiquiátricas como no psiquiátricas) de agitación, irritabilidad, ansiedad, intranquilidad, insomnio, hostilidad, ataque de pánico, acatisia, hipomanía y manía, se aconseja el monitoreo cercano por parte del médico, así como de los familiares dado que podría considerarse la necesidad de suspensión del tratamiento, para lo cual se debe tener en cuenta la disminución paulatina de la dosis, así como la más rápida posible, ya que podría asociarse a síntomas relacionados con la discontinuación abrupta de dichos medicamentos.

24.2.2 Medicamentos utilizados en trastornos bipolares

CARBAMAZEPINA

Tableta ranurada 200 mg

(ver sección 5. Anticonvulsivantes/antiepilépticos).

LITIO CARBONATO R: D

Tableta 300 mg

Indicaciones

(1) Trastornos bipolares (profilaxis y tratamiento de manía, prevención de depresión bipolar). **(2)** Depresión (tratamiento de mantenimiento en depresión unipolar). **(3)** Profilaxis de cefalea recurrente. **(4)** Desórdenes esquizoafectivo. **(5)** Dependencia alcohólica.

Dosis

Trastornos bipolares (fase maníaca aguda)

Adultos: VO 600 mg, 3 v/d puede ajustarse la dosis, según necesidad y tolerancia. Para mantenimiento, VO 300 mg, 3 o 4 v/d.

Niños: >12 años: VO 15 a 20 mg/kg/d repartidas de 3 a 2 v/d, que puede ajustarse en

intervalos semanales basados en las concentraciones séricas de litio.

Dosis máxima adultos: 2,4 g/d.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 100%. La absorción es completa en el TGI. Su distribución es amplia en el organismo, no se une a proteínas plasmáticas. Cruza la placenta, se excreta en leche materna. Se concentra en líquido cerebral, tiroideo y óseo. El Litio no se metaboliza. Su excreción es vía renal en 95%; en el sudor 4% y fecal en 1%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, teratogénico en el primer trimestre del embarazo; no se recomienda su uso. (2) **Lactancia:** se distribuye en leche materna en concentraciones de la mitad de plasma materno, puede producir hipotonía, hipotermia, cianosis y cambios electrocardiográficos en el lactante; no se recomienda en lactancia. (3) **Pediatría:** puede alterar las concentraciones de hormona paratiroidea y producir disminución de la formación y densidad de los huesos; el litio se deposita en los huesos reemplazando el calcio de la hidroxiapatita. (4) **Geriatría:** requieren usualmente de dosis menores y un monitoreo constante de los niveles séricos. Mayor toxicidad del SNC, aun en rangos terapéuticos; son más susceptibles a desarrollar hipotiroidismo, sed excesiva y poliuria. (5) **Insuficiencia renal:** riesgo de acumulación y toxicidad. (6) **Insuficiencia hepática:** en general no requiere ajuste de dosis. (7) **Historia de leucemia:** puede activarla. (8) **Enfermedad cardiovascular:** puede agravarse. (9) **Enfermedad neurológica como convulsiones o Parkinson:** pueden agravarse. (10) **Deshidratación severa:** aumenta riesgo de toxicidad, deben evitarse pérdidas excesivas de sodio y agua. (11) **Pacientes debilitados y con restricción de sodio:** puede producirse toxicidad por litio. (12) **Enfermedad orgánica cerebral, esquizofrenia:** son hipersensibles al litio y pueden presentar confusión, convulsiones y cambios electrocardiográficos

a concentraciones terapéuticas de litio. (13) **Psoriasis:** puede agravarse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a litio.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea, polidipsia, somnolencia, temblores, náusea, urgencia miccional.

Poco frecuentes: arritmias cardíacas, leucocitosis, cefaleas, confusión, inquietud, mareos, retardo psicomotor, ganancia de peso, acné, rash dérmico, estupor, letargo.

Raras: pseudo tumor cerebral, cianosis, hipotermia en extremidades, síntomas de hipotiroidismo, coma, ataques epileptiformes, dificultad para hablar, ataxia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales, mantenimiento de balance hidroelectrolítico adecuado y función renal; posiblemente se incrementa la excreción de litio con diuréticos osmóticos como manitol y acetazolamida. Puede ser necesario utilizar hemodiálisis si las concentraciones del agente no disminuyen más de 10% c/3 horas o si la vida media supera las 36 horas.

Interacciones

Medicamentos

Diuréticos: puede provocar toxicidad severa por litio por disminución de la excreción renal (aumento de la reabsorción tubular de litio por déficit de sodio corporal).

Aminofilina, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio: la ingesta de estas sales aumenta la eliminación de litio.

AINE: disminuye la excreción renal de litio conduciendo a toxicidad.

Clorpromazina: su uso concomitante reduce la absorción de clorpromazina, aumenta la concentración intracelular del litio.

Haloperidol y tioridazina: su uso concomitante para el tratamiento de episodios maníacos puede producir toxicidad neurológica irreversible y daño cerebral, especialmente en pacientes con síndrome orgánico cerebral y en

altas dosis, síndrome de encefalopatía (letargo, temblores, síntomas extrapiramidales).

Inhibidores ECA, calcio antagonistas, metildopa: pueden aumentar el riesgo de toxicidad.

Bloqueantes neuromusculares: pueden potenciar el efecto bloqueante neuromuscular.

Vasopresina, desmopresina, carbamazepina: el litio disminuye el efecto antidiurético de estos medicamentos.

Metronidazol: puede disminuir la excreción renal de litio, conduciendo a toxicidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede aumentar la determinación de glucosa en sangre, los valores de la hormona paratiroidea inmunorreactiva y calcio; y los resultados del ECG.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Administrar el medicamento luego de las comidas, para evitar la acción laxante y disminuir los síntomas en el TGI. Mantener una hidratación adecuada (2,5 a 3 L/día), para evitar la depleción de sodio que potencia la toxicidad por litio. Si se produce somnolencia tener cuidado al conducir vehículos y operar maquinaria pesada.

Advertencia complementaria

La toxicidad del Litio puede ocurrir incluso con niveles terapéuticos, debe contarse idealmente con la posibilidad de medir las concentraciones séricas de litio durante la terapia. Vigilar la asociación con haloperidol y antipsicóticos, agentes bloqueadores neuromusculares. El Litio puede generar trastornos tiroideos, epilepsia, enfermedad renal o cardiovascular, lesión cerebral, deshidratación grave. Determinar la concentración sanguínea de Litio para el empleo seguro del fármaco.

VALPROATO SÓDICO

Tableta 500 mg

(ver sección 5. Anticonvulsivantes/antiepilépticos).

24.3 Medicamentos utilizados en la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño

Las benzodiacepinas, como el Diazepam actúan sobre los receptores benzodiazepínicos, que están asociados con los receptores GABA. Están indicados para el alivio por corto tiempo de la ansiedad severa con o sin asociación a insomnio en enfermedad psicósomática, orgánica o psiquiátrica. No son apropiados en el tratamiento de la depresión, estados obsesivos o fóbicos, psicosis crónica.

ALPRAZOLAM

R: D

Tableta 500 µg (0,5 mg)

Indicaciones

(1) Ansiedad. (2) Trastorno de pánico.

Dosis

Ansiedad.

Adultos: VO 0,25 a 0,50 mg c/ 8 h, de acuerdo a la severidad de los síntomas. La dosis puede incrementarse en intervalos de 4 días hasta alcanzar un máximo de 4 mg.

Trastorno de pánico.

Adultos: VO, inicialmente 0,5 mg 3 v/d, la dosis puede incrementarse en 1 mg c/3 a 4 d. Dosis máxima 10 mg/d.

Farmacocinética

Presenta una biodisponibilidad entre el 72 y 94%. Se absorbe bien después de la administración VO. Se distribuye ampliamente por el organismo. Se une a proteínas plasmáticas en un 68 a 74%. Su $t_{1/2}$ es de 12 ± 2 horas. Al administrar dosis repetidas de benzodiazepinas de vida corta o intermedia el grado de acumulación del compuesto es mínimo;

el estado de equilibrio se alcanza por lo general en 2 a 3 días. Al finalizar la terapia, la eliminación del fármaco es rápida. Las concentraciones son subclínicas a las 24 horas y vuelven a cero en alrededor de 4 días o menos. Su metabolismo es exclusivamente hepático y su excreción es por vía renal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** puede atravesar la placenta y al igual que las demás benzodiazepinas, está asociado a un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Los hijos de madres que tomaron alprazolam durante la gestación pueden mostrar síntomas de abstinencia y flacidez al nacer. No se han establecido los daños potenciales en seres humanos, por lo que debe administrarse con suma precaución, especialmente durante el primer trimestre de embarazo, a no ser que el criterio médico disponga en base al riesgo-beneficio lo contrario. (2) **Lactancia:** puede excretarse en la leche materna. (3) **Pediatría:** sin información específica. (4) **Geriatría:** los pacientes geriátricos son más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas; prescribir con cautela según función renal. (5) **Insuficiencia hepática y renal:** riesgo de acumulación, prescribir con cautela.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alprazolam u otras benzodiazepinas; está contraindicado en glaucoma de ángulo agudo salvo que reciba la terapia adecuada. Asimismo en choque o coma, intoxicación alcohólica aguda, con depresión de las funciones vitales. Contraindicado en enfermedad pulmonar obstructiva grave.

Reacciones adversas

Frecuentes: náusea, vómito, prurito, malestar general, ansiedad y sofocación.

Poco frecuentes: ataxia, cambios de la libido, cefalea, confusión, euforia, efecto de resaca, vértigo, fotofobia, nistagmo, visión borrosa, aumento de las secreciones bronquiales.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas incluyen somnolencia, depresión del SNC, ataxia, hipotensión, bradicardia, disnea y coma. El antídoto específico es flumazenil. Si el paciente está conciente, inducir la emesis y administrar carbón activado, de lo contrario se efectuará lavado gástrico. Controlar la frecuencia cardíaca, respiratoria y la presión arterial. Administrar fluidos IV para promover la diuresis. La hipotensión puede contrarrestarse administrando vasopresores. Si se produce excitación, no debe administrarse barbitúricos por el riesgo de mayor depresión en el SNC. Puede requerirse asistencia ventilatoria. La diálisis es de escasa utilidad.

Interacciones

Medicamentos

Depresores del SNC como alcohol, anestésicos generales, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, bloqueadores beta adrenérgicos, fluoxetina, haloperidol, pimozida, fenotiazinas, IMAO, opiáceos, anticonvulsivos, ciertos antihistamínicos, otras benzodiazepinas, clorzoxazona, metildopa, metoclopramida, trazodona, entre otros: incrementan efectos depresores sobre el SNC.

Cimetidina, disulfiram, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol y anticonceptivos orales: pueden disminuir el metabolismo hepático de alprazolam y aumentar sus concentraciones séricas.

Tabaco: acelera el metabolismo de alprazolam y disminuye su eficacia.

Levodopa: alprazolam disminuye los efectos de la levodopa.

Alteraciones en prueba de laboratorio:

Puede alterar las pruebas de captación tiroidea de ^{123}I y ^{131}I . Puede aumentar los niveles de ALT, AST y eosinófilos.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz intensa o directa y del exceso de calor.

Información básica para el paciente

Administrar c/8 h con suficiente agua en cada toma. No administrar con otros medicamentos. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Advertencia complementaria

Descontinuar gradualmente si aparecen efectos adversos, ya que la suspensión brusca del tratamiento en pacientes que recibieron altas dosis por más de 8 a 12 semanas, e incluso con dosis terapéuticas por 1 o 2 semanas, puede generar síndrome de abstinencia. Dicho síndrome se caracteriza por irritabilidad, nerviosismo, dificultad para dormir, dolor abdominal, despersonalización, diaforesis, depresión mental, calambres musculares, náuseas, vómitos, alteraciones de la percepción, hipersensibilidad al dolor y al tacto. El uso prolongado puede producir dependencia psicológica o física. De presentarse somnolencia no deberá operarse maquinaria pesada o conducir vehículos.

CLONAZEPAM

Tableta 2 mg

(Ver sección 5: Anticonvulsivantes/Antiepilepticos)

DIAZEPAM

Tableta 10 mg

Inyectable 5 mg/ mL / 2 mL

(Ver sección 1.3. Medicación preoperatorio y sedación para procedimientos breves).

LEVOMEPRMAZINA R: C (COMO MALEATO)

Tableta 100 mg

Indicaciones

(1) Trastornos sicóticos. (2) Analgesia. (3) Analgesia obstétrica. (4) Sedación quirúrgica.

Dosis

Trastornos psicóticos

Adultos: VO 25 a 50 mg, 2 a 4 v/d, aumentando gradualmente según la necesidad y tolerancia. Si se requiere dosis de 100 a 200 mg, el paciente debe permanecer en cama los primeros días para evitar la hipotensión ortostática. En alteraciones psicóticas graves administrar IM 25 mg c/6 a 8 h, aumentando gradualmente, si es necesario.

Analgesia

Adultos: administrar inicialmente 25 a 50 mg IM, 2 a 4 v/d, aumentando gradualmente según la necesidad y tolerancia. En dolor agudo o persistente administrar 10 a 20 mg IM c/4 a 6 h, aumentando gradualmente, si es necesario.

Analgesia obstétrica

Adultos: administrar IM 15 a 20 mg, ajustando y repitiendo las dosis según la necesidad.

Sedación quirúrgica

Adultos: administrar VO inicialmente, 6 a 25 mg/d en 3 tomas con los alimentos, aumentando gradualmente la dosis según la necesidad y tolerancia. Alternativamente, administrar vía IM, 2 a 20 mg, entre 45 min a 3 h antes de la cirugía.

Farmacocinética

Su absorción es moderada en el TGI. Su biodisponibilidad es de 50%. Su t_{1/2} está entre 16,4 a 77,8 horas. Presenta UPP alta 90%. Alcanza su estado de equilibrio en 4 a 7 días. Su metabolismo es hepático. Su eliminación es principalmente renal y en menor grado fecal.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios detallados en animales. Las fenotiazinas se han relacionado a signos de impregnación atropínica y extrapiramidales en neonatos. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación, por lo cual no se debe utilizar a no ser que el criterio médico disponga en base al riesgo-beneficio lo contrario. (2) **Lactancia:** las fenotiazinas se excretan en la leche materna. Pueden producir somnolencia y aumento

del riesgo de distonías y discinesia tardía en el lactante. Durante su administración no dar de lactar o suspender el tratamiento. **(3) Pediatría:** los niños parecen tener mayor riesgo de desarrollar reacciones neuromusculares o extrapiramidales, especialmente distonías. Los niños deben ser vigilados mientras reciban las dosis terapéuticas de fenotiazinas, según el criterio médico. **(4) Geriatría:** los pacientes geriátricos son más propensos a sufrir hipotensión y presentar reacciones anticolinérgicas y sedantes. Tienen mayor tendencia a los efectos extrapiramidales secundarios, como discinesia tardía y parkinsonismo. Se recomiendan que estos pacientes reciban la mitad de la dosis habitual de un adulto joven. Los pacientes con síndrome cerebral orgánico o estados de confusión deben recibir entre un tercio y la mitad de la dosis habitual, la que se incrementará, de ser necesario, a los intervalos de 7 a 10 días preferiblemente. También se recomienda prescribir con cautela según función renal. **(5) Insuficiencia hepática y renal:** riesgo de acumulación, prescribir con cautela.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a levomepromazina u otras fenotiazinas. No usar en estados comatosos o junto a concentraciones elevadas de depresores del SNC; glaucoma de ángulo agudo, retención urinaria, enfermedad orgánica severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: náusea, vómito, prurito, estreñimiento, malestar general, ansiedad y sofocación.

Poco frecuentes: hipotensión, melancolía, rash, xerostomía, dificultad para orinar, cambios menstruales, disminución de la capacidad sexual, priapismo, hiperprolactinemia, agranulocitosis, temblor de manos y dedos, acatisia, discinesia tardía, efectos extrapiramidales distónicos y parkinsonianos, discinesia precoz, visión borrosa, retinopatía pigmentaria, disminución del tono ocular, congestión nasal, síndrome neuroléptico maligno, ictericia colestásica, golpe de calor.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los síntomas de la sobredosis incluyen somnolencia, reacciones extrapiramidales y depresión del SNC. Durante el tratamiento sintomático y de mantenimiento, se debe intentar el lavado gástrico precoz; sin inducir el vómito, ya que puede producir reacciones distónicas en el cuello y la cabeza, aumentando el riesgo de aspiración. Debe administrarse carbón activado y un catártico salino. Monitorizar la función respiratoria y la temperatura corporal. Controlar la función cardiovascular por al menos 5 días. Controlar las arritmias cardíacas con fenitoína con 9 a 11 mg/kg IV. Digitalizar en caso de insuficiencia. Corregir la hipotensión con vasopresores. Controlar las convulsiones con diazepam seguido de fenitoína. Se puede controlar los síntomas parkinsonianos con difenhidramina. La diálisis no es satisfactoria.

Interacciones

Medicamentos

Depresores del SNC como alcohol, anestésicos generales, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, bloqueadores beta adrenérgicos, fluoxetina, haloperidol, pimozida, fenotiazinas, IMAO, opiáceos, anticonvulsivos, ciertos antihistamínicos, otras benzodiazepinas, clorzoxazona, metildopa, metoclopramida, trazodona, entre otros: incrementan efectos depresores sobre el SNC.

Antidiscinéticos, antihistamínicos y anticolinérgicos: potencian los efectos anticolinérgicos.

Anfetaminas: disminuye los efectos estimulantes de las amfetaminas.

Anticonvulsivantes: riesgo de convulsión, reajustar la dosis.

IMAO y antidepresivos tricíclicos: pueden intensificar los efectos sedantes y anticolinérgicos.

Antitiroideos: incrementan el riesgo de agranulocitosis.

Bloqueadores β -adrenérgicos: pueden acentuar la hipotensión.

Bromocriptina: antagonismo del efecto terapéutico de bromocriptina.

Dopamina: puede antagonizar la vasoconstricción periférica inducida por dopamina.

Levodopa: levomepromazina puede inhibir los efectos antiparkinsonianos de la levodopa.

Adrenalina: las fenotiazinas producen bloqueo alfa-adrenérgico, debe evitarse el uso de adrenalina ya que puede producirse hipotensión severa y taquicardia.

Etilfrina: disminuyen el efecto presor de etilfrina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

La levomepromazina puede producir falsos positivos en las pruebas de bilirrubina en orina, prolongar el intervalo QT, deprimir el segmento ST y alterar la conducción AV en el ECG. Puede anular la respuesta a la gonadorelina debido al aumento de las concentraciones séricas de prolactina. Puede provocar resultados falsos positivos en las pruebas de embarazo. Altera la prueba de metirapona.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 y 30°C. Conservar en ambiente ventilado. Proteger del exceso de calor y luz intensa o directa.

Información básica para el paciente

Administrar c/8 horas con suficiente agua en cada toma. No administrar con otros medicamentos. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Advertencia complementaria

Evaluar la relación riesgo-beneficio en las siguientes condiciones: enfermedad cardiovascular grave, alcoholismo activo, discrasias sanguíneas, cáncer de mama, glaucoma de ángulo abierto, insuficiencia hepática, úlcera péptica, hipertrofia prostática sintomática, trastornos respiratorios crónicos, especialmente en niños; trastornos convulsivos, síndrome de Reye.

Debe explorarse la presencia de movimientos anormales c/ 2 meses durante el tratamiento y luego de 8 a 12 semanas de suspenderlo, me-

dante la escala de movimientos involuntarios anormales. Realizar recuentos diferenciales sanguíneos, la aparición de agranulocitosis es más frecuente entre la 4^{ta} y 10^{ma} semana. Controlar periódicamente la presión arterial. Realizar exámenes periódicos de signos de discinesia tardía, función hepática, signos oftalmológicos antes de iniciar el tratamiento y cada 6 a 12 meses durante el tratamiento prolongado o a dosis elevadas, ya que se ha reportado el depósito de cristales en la córnea y cristalino.

Se ha observado con antipsicóticos un aumento de la frecuencia de cáncer de mama en estudios en animales; pero no se ha demostrado aún tumorigenicidad mamaria en humanos.

Las necesidades de riboflavina pueden aumentar en pacientes que reciben fenotiazinas. Si se presenta somnolencia no se deberá conducir vehículos ni operar maquinaria pesada. Evitar la exposición excesiva al sol por el riesgo de fotosensibilidad.

Suspender el tratamiento si se presenta hipersensibilidad, hipertermia, agranulocitosis, cambios en la córnea, cristalino o retina u otra reacción sistémica grave. La agranulocitosis suele recuperarse 1 a 2 semanas luego de suspender el tratamiento. La visión borrosa, los defectos de visión cromática y la ceguera nocturna son signos precoces de retinopatía pigmentaria y pueden ser reversibles si se suspende a tiempo el tratamiento. La suspensión del tratamiento, se recomienda efectuarla de manera gradual y en varias semanas por el riesgo de discinesia, náuseas, vómitos y mareo.

ZOLPIDEM TARTRATO R

Tableta 10 mg

Indicaciones

Insomnio de cualquier etiología.

Dosis

Adultos: Antes de acostarse 10 mg. En menores de 65 años, la dosis inicial del tratamiento

es de 10 mg VO en toma nocturna; si ésta es inefectiva, puede aumentarse a 15 mg o 20 mg. En mayores de 65 años, la dosis inicial es de 5 mg, con un máximo de 10 mg.

Farmacocinética

Zolpidem demostró poseer una rápida y buena absorción cuando se lo administró VO a voluntarios sanos. Su biodisponibilidad absoluta es aproximadamente de 70% para dosis de 5 a 20 mg. Luego de los 45 minutos de su administración, se encuentra 80% a 90% de las dosis en SNC; tiene además alta afinidad por los tejidos granulares y grasa. La UPP es alta y la fracción libre es de alrededor de 8,1% en las personas sanas, de 11% en los pacientes con cirrosis hepática y de 15% en urémicos crónicos. La biotransformación sigue 4 vías principales y, como resultado final, se obtienen 10 metabolitos inactivos. Luego de la administración de 8 mg por vía intravenosa la vida media de eliminación en voluntarios sanos fue de aproximadamente 1 hora 40 minutos (1 a 2 horas) el primer día y de 1 hora 50 minutos después de 15 días de la administración diaria de 20 mg VO (3,27). Entre 79% y 96% de la dosis aparece en forma de metabolitos inactivos en bilis, heces y orina; la eliminación renal es de 48 a 67% de la dosis oral dentro de las primeras 24 horas.

Precauciones

Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con enfermedad hepática o renal, hasta obtener un óptimo equilibrio entre hipnosis y efectos adversos. A pesar de haberse observado mínimos efectos de tipo "hangover", su administración debe ser cuidadosa en operarios de máquinas y conductores. El tiempo total de tratamiento debe ser corto y no es recomendable el uso por meses, ya que a pesar de la aparentemente nula producción de efectos de tolerancia o dependencia, éstos no han sido suficientemente estudiados. Los efectos adversos son dependientes de la dosis; por lo tanto se debe utilizar la menor dosis efectiva posible.

Reacciones adversas.

Frecuentes: la incidencia de efectos adversos fue de 6% en pacientes que recibían una dosis de 10 mg, y de 23,3% en quienes recibían 20 mg. Las más frecuentes son mareos y vértigo 5,2%, somnolencia 5,2%, cefaleas 3%, náuseas y vómitos 2,5%, fatiga 2,4%, dificultades amnésicas 1,8%, pesadillas 1,6%, confusión 1,6%, malestar 1,4%, depresión 1,2%, dolores gastrointestinales 1,1% y sequedad de boca 1,1%.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al zolpidem. Embarazo. Lactancia.

Interacciones

Medicamentos

Clorpromazina: disminuye significativamente las destrezas motoras, en comparación con la administración de cada una por separado; además, se incrementa la vida media de eliminación de clorpromazina.

Imipramina: incremento el efecto sedante. Se observó el desarrollo de amnesia anterógrada en 5 de 8 voluntarios tratados con la asociación de imipramina y zolpidem.

24.4 Medicamentos utilizados en desórdenes obsesivo-compulsivos y ataques de pánico

Algunos antidepresivos tricíclicos, como la **Clomipramina**, son útiles en el tratamiento de desórdenes obsesivo-compulsivos y ataques de pánico.

CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO

R: C

Tableta 25 mg

Indicaciones

(1) Trastornos obsesivo-compulsivos. (2) Ataques de pánico (conjuntamente con psicoterapia). (3) Dolor neurogénico (crónico y severo como en cáncer, migraña, cefaleas por

contractura muscular, enfermedad reumática, dolor facial atípico, neuralgia post-herpética, neuropatía post traumática, neuropatía diabética). (4) Profilaxis de migraña. (5) Síndrome de cataplejía/narcolepsia. (6) Anorexia nerviosa.

Dosis

Depresión

Adultos: Inicialmente 25 mg c/ 8 h VO; ajustar la dosis, según respuesta clínica y tolerancia del paciente. Las formulaciones de liberación prolongada se indican 1 v/d.

Dosis parenteral: inicialmente 25 a 50 mg/d IM, y posteriormente 25 mg/d hasta 100 a 150 mg/d IM.

Niños: < 10 años: dosis no establecida.

> 10 años: inicialmente 25 mg/d VO, dosis que puede incrementarse gradualmente a 100 mg ó 3 mg/kg/d hasta un máximo de 200 mg/d.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Adultos: Inicialmente, 25 mg c/24 h VO; que pueden incrementarse gradualmente hasta 100 mg durante las primeras 2 sem y en las siguientes, hasta una dosis máxima de 250 mg/d.

Enuresis

Niños: 5 a 8 años VO 20 mg a 30 mg c/24 h. 9 a 12 años VO 25 a 50 mg c/24 h.

> 12 años VO 25 a 75 mg. Indicar la dosis mayor en quien no se obtenga respuesta a los 7 d.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 50%. Absorción rápida en el TGI presentando importante efecto de primer paso. Su distribución alcanza el estado de equilibrio en 7 a 14 días. Unión a proteínas plasmáticas 97%, distribuyéndose preferentemente en los tejidos con alto contenido lipídico. Metabolismo hepático a desmetilclomipramina, su principal metabolito activo. Su $t_{1/2}$ es de 21 a 31 horas. Su excreción es renal en 66% y parcialmente por heces.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (2) **Lactancia:**

se distribuye en leche materna en pequeñas cantidades. (3) **Pediatría:** son más sensibles a efectos adversos. (4) **Geriatría:** requieren en general dosis menores para evitar toxicidad, riesgo de efectos anticolinérgicos, como retención urinaria, sedación e hipotensión. (5) **Insuficiencia renal:** riesgo de acumulación de metabolitos. (6) **Insuficiencia hepática:** riesgo de acumulación y toxicidad. (7) **Alcoholismo activo:** potencia la depresión del SNC. (8) **Asma:** puede agravarse. (9) **Glaucoma de ángulo estrecho:** puede agravarse. (10) **Enfermedad cardiovascular:** riesgo de arritmias, bloqueo cardíaco a insuficiencia cardíaca. (11) **Enfermedad gastrointestinal:** riesgo de íleo paralítico. (12) **Hipertrofia prostática:** riesgo de retención urinaria aguda. (13) **Esquizofrenia:** puede activarse. (14) **Síndromes convulsivos:** puede agravarse por disminución del umbral convulsivo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a clomipramina; durante el periodo de recuperación del infarto agudo de miocardio.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, sequedad de boca, aumento del apetito, náusea, hipotensión ortostática, debilidad, vómito.

Poco frecuentes: efectos anticolinérgicos, arritmias, tremor, hipotensión, nerviosismo, parkinsonismo, disminución de la capacidad sexual, diarrea, sudoración, convulsiones, agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas, reacciones alérgicas, alopecia, ansiedad, ginecomastia, convulsiones, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, tinnitus.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Para ICC digitalización, control de arritmias ventriculares con lidocaína y alcalinización de orina con bicarbonato de sodio a un pH entre 7,4 a 7,5. Las arritmias refractarias pueden ser manejadas con fenitoína. Para efectos anticolinérgicos severos

usar fisostigmina. Para convulsiones utilizar diazepam, paraldehído, fenitoína o anestesia.

Interacciones Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: riesgo de depresión del SNC, respiratoria e hipotensión, incrementa el efecto del alcohol, especialmente durante los primeros días de tratamiento.

Anticolinérgicos, antihistamínicos, antidisquinéticos: efectos aditivos anticolinérgicos.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina: riesgo de hiperpirexia, convulsiones, crisis hipertensiva y muerte.

Anticoagulantes orales: puede aumentar el efecto anticoagulante.

Anticonvulsivantes: puede aumentar depresión sobre SNC, disminuye el umbral convulsivo al disminuir el efecto anticonvulsivante, fenobarbital y carbamazepina: pueden disminuir la concentración sérica de clormipramina por inducción enzimática.

Cocaína: incrementa riesgo de arritmias.

Fluoxetina: puede incrementar la concentración de clormipramina.

Cimetidina: puede aumentar la concentración sérica de clormipramina y riesgo de toxicidad.

Clonidina: disminuye su efecto hipotensor.

Antitiroideos: incrementan el riesgo de agranulocitosis.

Fenotiazinas y haloperidol: potencian efectos sedativos, anticolinérgicos y síndrome neuroléptico maligno.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede alterar los niveles de glucosa y producir cambios en el ECG, caracterizados por prolongación del intervalo PR, ensanchamiento del complejo QRS e inversión o aplanamiento de la onda T.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en ambiente seco. Proteger de la luz solar. Mantener el fármaco fuera del alcance de los niños.

Información básica para el paciente

Tomar el medicamento con alimentos, para minimizar la irritación gástrica. No debe du-

plizarse la dosis en caso de olvidar una. La dosificación de este medicamento debe de ser individualizada en cada paciente. Se recomienda que el tratamiento de mantenimiento sea con una dosis única en la noche. En algunos pacientes (geriátricos y adolescentes) con predisposición a efectos adversos puede ser preferible fraccionar la dosis en el día.

Advertencia complementaria

Evaluar el riesgo - beneficio en las siguientes condiciones: epilepsia, alcoholismo crónico, asma, enfermedades hematológicas, arritmias, infarto de miocardio, ACV, ICC, retención urinaria, esquizofrenia, trastornos gastrointestinales, glaucoma, hipertiroidismo, tumores de médula adrenal, hipertrofia prostática, insuficiencia hepática y renal. Se recomienda al paciente se limite a las dosis sugeridas por el médico y se lo reevalúe periódicamente sobre la necesidad de continuar con el fármaco. Debe indicarse al paciente que puede ser necesaria de 1 a 6 semanas de medicación antes de evidenciar los efectos terapéuticos deseados. En pacientes con depresión puede desencadenarse manía. En todo paciente depresivo debe considerarse el riesgo de suicidio, prescribiendo la menor cantidad posible y necesaria para mantener el tratamiento.

24.5 Medicamentos utilizados en programas de dependencia

DISULFIRAM

R: C

Tableta 500 mg

Indicaciones

Cura de deshabituación en alcoholismo crónico conjuntamente con psicoterapia.

Dosis

Adultos: VO, empezar mínimo 12 h después de la última bebida alcohólica con 500 mg 3 - 5 d, días sucesivos 250 mg.

Farmacocinética

Inhibe la oxidación del acetaldehído (producto del metabolismo del alcohol) y es por ello que la ingestión de alcohol durante el tratamiento con disulfiram provoca molesta y desagradable respuesta (vómitos, cefaleas, disnea, sudoración, precordialgias). Su mecanismo de acción se debe a la inhibición de aldehído deshidrogenasa hepática. El acetaldehído es responsable de los efectos desagradables que persisten hasta tanto se metabolice el alcohol ingerido sin interferir su eliminación. Disulfiram se absorbe y elimina lentamente; los efectos se conservan hasta una o dos semanas después de ingerida la última dosis; no produce tolerancia. Biodisponibilidad 80% tras dosis oral. Muy liposoluble, 80 - 95% metabolizado a metabólicos tóxico y no tóxico; 5 - 20% no es metabolizado y es excretado por las heces. La mayoría de sus metabolitos se eliminan por los tractos gastrointestinal (GI), genitourinario (GU) y respiratorio. Aproximadamente 20% del fármaco permanece en el cuerpo por 1 - 2 semanas post-ingestión.

Precauciones

(1) **Embarazo:** contraindicado. (2) **Lactancia:** evitar, no se conoce si se excreta en leche materna. (3) **Insuficiencia hepática:** precaución en cirrosis hepática. (4) **Insuficiencia renal:** precaución.

Contraindicaciones

Alteraciones cardiovasculares, embarazo, psicosis, farmacodependencia. Hipersensibilidad a disulfiram o a otros derivados tiuram utilizados en la industria del caucho. Pacientes, que han recibido recientemente metronidazol, paraldehído, alcohol o preparaciones que los contengan (jarabes para la tos). Debe evitarse la exposición a formas disimuladas del alcohol: vinagres, salsas, lociones, entre otras.

Reacciones adversas

Frecuentes: vómitos, cefaleas, disnea, sudoración, precordialgias.

Poco frecuentes: neuritis óptica, polineuritis y neuropatía periférica. Hepatitis colestásica fulminante.

Raras: somnolencia, fatiga, impotencia, cefalea, sabor a ajo o metálico, que suelen desaparecer tras dos semanas de tratamiento.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La sobredosis aguda de disulfiram es rara. La ingestión de 10 - 30 g puede ser mortal. La intoxicación accidental o sobredosificación, se debe tratar en primer lugar con lavado gástrico, también se puede administrar ascorbato sódico por infusión intravenosa lenta de 0,5 a 1 g. Clorpromacina o un antihistamínico pueden inhibir la reacción producida por la ingestión de alcohol.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes cumarínicos, fenitoína: potencia efectos de anticoagulantes.

Metronidazol: interfiere en su metabolismo.

Isoniazida: puede originar marcha inestable y alteración marcada del estado mental cuando se administra junto con disulfiram.

Combinación de disulfiram y nitritos o bromuro de etileno: en animales es la causa de incremento en la incidencia de tumores, sin que todavía se haya puesto en evidencia un efecto similar en seres humanos.

Benzodiazepinas: aumento del efecto ansiolítico (excepto lorazepam, oxazepam, temazepam, que no sufren la interacción).

Barbitúricos: potenciación de la toxicidad de los barbitúrico.

Amprenavir: puede producir convulsiones, taquicardia, acidosis láctica, nefrotoxicidad y hemólisis. El mecanismo probable es una disminución del metabolismo del propilenglicol (presente en las soluciones orales de amprenavir). Se recomienda no combinar ambos fármacos.

Cafeína: puede aumentar el riesgo de excitación cardiovascular y del sistema nervioso central por inhibición del metabolismo hepá-

tico de la cafeína. Monitorar posibles efectos adversos de la cafeína tales como irritabilidad, insomnio, ansiedad y taquicardia.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO): puede aumentar el riesgo de agitación, desorientación y alucinaciones. Monitorar los posibles efectos adversos. Se recomienda no asociar ambos fármacos.

Omeprazol: puede producir confusión, desorientación y psicosis, probablemente por inhibición del metabolismo de disulfiram. Monitorar el estado mental. Se recomienda disminuir la dosis de uno o ambos fármacos si es necesario.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Conservar en lugar seco.

Advertencia complementaria

Cirrosis hepática, bronquitis crónica, diabetes mellitus, hipotiroidismo, epilepsia, IR. Si el paciente consume alcohol mientras recibe disulfiram, se desarrolla una reacción que requiere tratamiento: restauración de la presión sanguínea, tratamiento para shock y, de ser necesario, oxígeno, carbógeno (95% oxígeno, 5% de dióxido de carbono), vitamina C intravenosa en dosis masivas (1g) y sulfato de efedrina.

24.6 Medicamentos utilizados en trastornos de hiperactividad

METILFENIDATO CLORHIDRATO R: C

Tableta 10 mg

Indicaciones

(1) Tratamiento del desorden de déficit atencional con hiperactividad, dentro de un programa integral que incluye medidas de carácter psicológico, educativo y social. (2) Tratamiento sintomático de la narcolepsia.

Dosis

Trastornos de déficit de atención e hiperactividad: niños mayores de 6 años: VO dosis

inicial 5 mg, 1 - 2 v/d; incrementos semanales de 5 - 10 mg, hasta una dosis máxima 60 mg/d (0,25 mg/kg/d; duplicarlo a la semana si fuese necesario hasta 2 mg/kg/d).

Descontinuar el tratamiento si no hay respuesta después de un mes. Se sugiere analizar evaluaciones periódicas del tratamiento. Se aconseja no extender su uso después de la pubertad.

Narcolepsia: adultos oral; 10 mg, 2 ó 3 v/d, preferiblemente de 30 a 45 min antes de los alimentos; rango de dosis: 10 - 60 mg/d.

Farmacocinética

Se absorbe rápida y casi completamente. Debido al extenso metabolismo de primer paso, su disponibilidad sistémica es de solo 30% de la dosis. La administración junto con la comida acelera su absorción, pero no tiene influencia alguna sobre la cantidad absorbida. La concentración plasmática máxima, de aproximadamente 9 hg/mL, se alcanza 1 - 2 horas después de la administración. La concentración plasmática máxima presenta una considerable variabilidad entre sujetos. El área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC), así como la concentración plasmática máxima (C_{max}) son proporcionales a las dosis administradas. En sangre, metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen en el plasma (57%) y en los eritrocitos (43%); se unen poco a las proteínas plasmáticas (10 - 33%). El volumen de distribución aparente es de 15,2 L. La biotransformación es rápida y extensa. La concentración plasmática máxima del ácido 2-fenil-2-piperidilacético (PPAA) se alcanza aproximadamente 2 horas después de la administración de metilfenidato y es 30 - 50 veces superior a la del fármaco inalterado. La vida media de PPAA es aproximadamente dos veces la de metilfenidato y el aclaramiento sistémico es de 0,17 l/h/kg. Solamente se detectan pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados (hidroximetilfenidato y ácido hidroxiritalínico). La actividad terapéutica parece ser principalmente debida al compuesto original. Se elimina del plasma, con una vida

media de 2 horas, y el aclaramiento sistémico es de 10 L/h/kg. La mayor parte de la dosis administrada se elimina por la orina y menos por las heces en forma de metabolitos; inalterado aparece en la orina solo en pequeñas cantidades. La mayor proporción de la dosis se elimina en la orina en forma de PPA.

Precauciones

(1) **Embarazo:** en animales se ha demostrado efectos teratogénicos. (2) **Lactancia:** no se sabe si se excreta en leche materna, se recomienda suspender la lactancia. (3) **Insuficiencia hepática:** precaución. No existe experiencia. (4) **Insuficiencia renal:** precaución, no existe experiencia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad; ansiedad, agitación o tensión marcadas; glaucoma; tics nerviosos o en hermanos con este trastorno, historial familiar o diagnóstico de s. de Tourette; tics motores u otras alteraciones del movimiento; combinación con IMAO o en 14 días posteriores de la suspensión de los mismos; hipertiroidismo; angina de pecho; arritmias cardíacas; HTA grave; fallo cardíaco; infarto de miocardio; depresión grave, anorexia nerviosa, síntomas psicóticos o tendencias suicidas; dependencia conocida a drogas o alcohol; personalidad psicótica e historial previo de agresión; embarazo; lactancia. Antecedentes de inacidéz pronunciada del estómago con valores de pH > 5,5 en tratamiento con bloqueantes de los receptores H₂ o con antiácidos cápsulas de liberación prolongada).

Reacciones adversas

Frecuentes: cefalea, somnolencia, mareos, discinesia; dolor abdominal, náuseas y vómitos al iniciar el tratamiento, sequedad de boca; taquicardia, palpitaciones, arritmias, cambios en la presión sanguínea y frecuencia cardíaca (habitualmente un aumento); prurito, urticaria, fiebre, artralgia, alopecia

Raras: dificultades en la acomodación y visión borrosa; angina de pecho; ganancia de peso corporal, moderadamente reducido y

ligero retraso en el crecimiento durante uso prolongado en niños.

Muy raras: hiperactividad, convulsiones, calambres musculares, movimientos coreo-atetóides, tics o exacerbación de los tics preexistentes, síndrome de Tourette, psicosis tóxica (algunas veces con alucinación visual o táctil), depresión transitoria, arteritis y/o oclusión; síndrome maligno neuroléptico (SMN); función hepática anormal, desde elevación de transaminasas hasta coma hepático; púrpura trombocitopénica, dermatitis exfoliativa y eritema multiforme; leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento consiste en medidas de apoyo adecuadas. Proteger al paciente de que se autolesione y contra los estímulos externos que pueden agravar la sobreestimulación ya presente. Si los signos y síntomas presentes no son graves y el paciente está consciente, puede evacuarse el contenido gástrico por inducción del vómito o lavado gástrico. En presencia de sobredosificación grave, puede administrarse un barbitúrico de corta duración antes del lavado gástrico. Para mantener una circulación y respiración adecuadas, debe remitirse a cuidados intensivos. En caso de hiperpirexia puede ser necesario medidas externas para disminuir la temperatura corporal. No se ha establecido la eficacia de la hemodiálisis extracorpórea o peritoneal en caso de sobredosificación.

Interacciones

Medicamentos

Vasopresores y anestésicos halogenados: aumento de presión arterial.

Anticoagulantes cumarínicos, fenobarbital, fenitoína, primidona, fenilbutazona, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina: inhibe su metabolismo.

Alcohol: efectos adversos potenciados.

Guanetidina: disminuye efecto antihipertensivo.

Guanetidina y amantadina: intensifica la acción simpaticomimética inicial.

Acetazolamida, diuréticos tiazídicos, bicarbonato sódico: efectos prolongados.

Inhibidores no selectivos e irreversibles de la MAO: no debe administrarse en pacientes que se encuentren en tratamiento con o que lo hayan estado, con estos fármacos, en las dos semanas anteriores.

Antiácidos: empeora significativamente la absorción del metilfenidato. Se recomienda dejar transcurrir un tiempo para la administración del antiácido (p.ej. 2 horas).

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 30°C.

Información básica para el paciente

Puede administrarse tanto en presencia como en ausencia de alimentos junto con un líquido. Los pacientes incapaces de conciliar el sueño, si el fármaco se administra a una hora tardía, deben tomar la última dosis antes de las 4 de la tarde. Si el efecto del fármaco desaparece demasiado pronto al anochecer, puede producirse alteración en el comportamiento o imposibilidad de conciliar el sueño. Una dosis pequeña adicional al acostarse puede solventar este efecto.

Advertencia complementaria

Anomalías cardíacas estructurales preexistentes, HTA y otras enfermedades cardiovasculares, antecedentes de drogodependencia y alcoholismo, pacientes psicóticos, epilepsia, niños < 6 años, IR o IH. Evaluación clínica en torno a la aparición de tics antes de su administración así como existencia de antecedentes familiares. Al comenzar el tratamiento, monitorizar al paciente por la aparición o el empeoramiento de comportamiento agresivo. En tratamientos prolongados realizar hemogramas completos, recuentos diferenciales y recuentos de plaquetas, así como vigilancia del crecimiento (aumento de p.c. y/o aumento de talla) y evaluaciones periódicas de su utilidad a largo plazo, manteniendo periodos sin medicación. No utilizar para la prevención o el

tratamiento de fatiga normal. Mujeres en edad fértil recomendable la utilización de métodos anticonceptivos durante el tratamiento Si se utilizan las formas de liberación prolongada, precaución también en pacientes con estrechamiento GI grave preexistente, con disfagia o con dificultada para tragar.

25.1 Antiasmáticos y medicamentos utilizados en la neumopatía obstructiva crónica

En el tratamiento de pacientes asmáticos debe reducirse la exposición a factores desencadenantes identificables, tanto específicos como inespecíficos, así como prevenir o revertir el broncoespasmo, utilizando fármacos broncodilatadores (agentes beta-adrenérgicos) y reducir el grado de reactividad, no específica de la vía aérea, la que refleja la inflamación de la misma, mediante el uso de antiinflamatorios potentes (corticoides).

Las xantinas actúan sobre la musculatura lisa bronquial relajándola, en particular si han sufrido constricción de origen experimental por un espasmógeno o clínicamente en el asma. Ejercen su acción, muy probablemente por antagonismo a los receptores de adenosina A₂. El mecanismo por el cual la teofilina ejerce su acción es todavía impreciso. Las xantinas inhiben la fosfodiesterasa del AMP cíclico y del GMP cíclico, aumentando los niveles de dichos nucleótidos y alteran la movilización del calcio intracelular, pero estas acciones se producen con concentraciones de teofilina que superan las terapéuticas. La hipótesis de acción actualmente más aceptada se basa en la capacidad de las xantinas para bloquear receptores adenosínicos A₁ y A₂ a concentraciones equivalentes a las terapéuticas.

Los agonistas Beta-adrenérgicos relajan la musculatura lisa bronquial a través de la activación de la adenil ciclasa y la elevación del

AMP cíclico intracelular. En la actualidad, los estimulantes B₂ adrenérgicos desempeñan un papel esencial en el tratamiento del asma y de la EPOC.

El único anticolinérgico que se usa en asma es el ipratropio y semejantes. Los fármacos anticolinérgicos de tipo atropínico bloquean competitivamente la acción de la acetilcolina, liberada en las terminaciones que llega a la musculatura lisa bronquial. Su eficacia terapéutica depende hasta que punto el reflejo colinérgico broncoconstrictor contribuya al broncoespasmo total. Asimismo, si el tono colinérgico es excesivamente elevado, la concentración de anticolinérgico alcanzado puede ser insuficiente para provocar un bloqueo eficaz del efecto broncoconstrictor de la acetilcolina. Mediante la administración por vía inhalatoria es posible aumentar la concentración localmente, minimizando los efectos secundarios propios del bloqueo muscarínico en otros órganos. La distribución predominantemente central de los receptores colinérgicos en las vías aéreas constituye otro factor limitante de la eficacia clínica de estos fármacos. La broncodilatación ocurre en bronquiolos, lo que implica una gran variabilidad individual en la respuesta.

Los corticosteroides posiblemente actúen sobre varios componentes de la respuesta inflamatoria en el asma. Los corticosteroides no inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos en el pulmón, aunque sí lo hacen sobre los macrófagos y eosinófilos.

Probablemente estas variaciones expliquen porqué los esteroides, al menos en dosis única no bloquean la respuesta inmediata a alérgenos (broncoconstricción, hipersecreción mucosa, edema), pero en cambio bloquean la respuesta inflamatoria tardía y la consiguiente hiperreactividad bronquial. Esto implica que la acción antiastmática aguda de los corticosteroides no es inmediata, sino que tarda 4 - 6 horas en manifestarse, la reacción de la hiperreactividad bronquial es gradual. A nivel molecular se sabe que inducen en los neutrófilos y otras células inflamatorias, la síntesis de varios mediadores antiinflamatorios peptídicos derivados de una gran glucoproteína precursora, la lipocortina: estos mediadores tienen una acción inhibitoria sobre la fosfolipasa A_2 y, por lo tanto, sobre la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (leucotrienos y prostaglandinas) y del factor activador de las plaquetas. Asimismo, los glucocorticoides inducen la síntesis de mediadores peptídicos cuyas propiedades antiinflamatorias no están mediadas por la inhibición de la fosfolipasa A_2 , por ejemplo, los responsables de la permeabilidad capilar. Esto explica la latencia de horas tras dosis única, hasta que se manifiesta la reabsorción de exudados, la desaparición de la secreción y de la reducción de la contracción muscular. Adicionalmente los glucocorticoides sensibilizan los receptores pulmonares β -adrenérgicos y previenen y antagonizan su desensibilización, probablemente aumentando la transcripción de proteína receptora. Por tanto, incrementan la respuesta a los fármacos β -adrenérgicos y previenen el desarrollo de tolerancia, en el tratamiento prolongado con altas dosis. Este fenómeno se produce tanto en las fibras musculares lisas como en las células inflamatorias.

Los bloqueantes de la liberación de mediadores antihistamínicos (Cromoglicato) inhiben la respuesta broncoconstrictora inmediata desencadenada por alérgenos y frío. Al contrario que otros fármacos estabilizadores de los mastocitos, también inhiben la respuesta

inflamatoria tardía y la consiguiente hiperreactividad bronquial, lo que implica una acción adicional sobre las células inflamatorias como los eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, monocitos y plaquetas. Asimismo inhibe la liberación de histamina, leucotrieno C4 y prostaglandina D2, factores quimiotácticos, etc. Estos fármacos no ejercen efectos broncodilatadores, y su acción antiastmática es inminentemente preventiva, protegiendo a los enfermos susceptibles frente a los diversos estímulos provocadores de asma: asma estacional debida a alérgenos ambientales, asma exógena o endógena recurrente de causas conocidas y desconocidas y broncoconstricción inducida por el ejercicio físico.

La **Budesonida**, corticoide inhalatorio inhibe la actividad de los mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Además, interfiere con la acción de histamina, prostaglandinas, leucotrienos y citoquinas.

El **Cromoglicato de sodio** es un estabilizador del mastocito, inhibe su degranulación por exposición a antígenos específicos; así inhibe la liberación de histamina, leucotrienos y otros mediadores de la hipersensibilidad por interferencias en el transporte del calcio en la membrana celular.

El **Bromuro de Ipratropio**, ejerce su efecto broncodilatador por bloqueo del receptor muscarínico en la fibra muscular lisa. También inhibiría la liberación de mediadores por el mastocito.

La **Metilprednisolona**, corticoide sistémico que actúa como antiinflamatorio a nivel respiratorio, inhibe la acumulación de macrófagos y linfocitos en las zonas de inflamación, así como la fagocitosis, la liberación de lisozimas y de otros mediadores de la inflamación. También reduce la dilatación y permeabilidad de los capilares inflamados.

El **Salbutamol**, beta-adrenérgico que estimula selectivamente los receptores beta-2 adrenérgicos para relajar el músculo liso bronquial,

contrarrestando el broncoespasmo, con lo que mejora la función respiratoria, disminuye el volumen residual y la resistencia de las vías aéreas. Estimula a la enzima adenilciclase y aumenta las concentraciones de AMPc. También previene la liberación de sustancias mediadoras de la hipersensibilidad por los mastocitos.

La **Teofilina**, relaja directamente el músculo liso bronquial y los vasos sanguíneos, contrarrestando el broncoespasmo, aumentando la velocidad de flujo y la capacidad vital pulmonar. Inhibe a la enzima fosfodiesterasa, aumentando la concentración de AMPc. También estimula el centro respiratorio bulbar, incrementando su sensibilidad al dióxido de carbono.

La **Aminofilina**, es un profármaco de la Teofilina, por lo que actúa de la misma forma que ésta.

La **epinefrina**, estimula los receptores beta-2 adrenérgicos para relajar el músculo bronquial y estimular a la enzima adenilciclase para aumentar las concentraciones de intracelulares de AMPc. Contrae las arteriolas bronquiales por estimulación alfa adrenérgica, reduciendo la vasodilatación y el edema bronquial producido por la histamina.

AMINOFILINA

R: C

Inyectable 25 mg/mL / 10 mL

Indicaciones

(1) Alternativa en el tratamiento del asma bronquial. (2) EPOC. (3) Coadyuvante en apnea neonatal. (4) Intoxicación por dipiridamol.

Dosis

Aminofilina anhidra contiene alrededor de 86% de teofilina anhidra y aminofilina dihidrato contiene alrededor de 79% de teofilina anhidra.

Alternativa en el tratamiento del asma bronquial.

Adultos: Dosis de inicio

Sin tratamiento actual con teofilina: equivalente a 5 - 6 mg/kg peso magro IV como dosis única, administrada durante 20 a 30 min.

En tratamiento con teofilina, dosar la concentración sérica previamente. Dosificar, considerando que, 0,5 mg de teofilina/kg peso magro elevan la concentración sérica en 1 µg/mL.

Dosis de mantenimiento

Fumadores: infusión IV del equivalente a 700 µg/kg/h.

No fumadores: infusión IV del equivalente a 400 µg/kg/h.

Ancianos, cardiopatas, pacientes con disfunción hepática: infusión IV del equivalente a 200 µg/kg/h.

Niños: Dosis dada en miligramos equivalentes de teofilina anhidra:

Dosis de inicio hasta 16 años: IV 5 mg/kg de peso, como dosis única, administrada durante 20 a 30 min.

Dosis de mantenimiento

Prematuros <24 d = IV 1 mg/kg c/12 h.

Prematuros >24 d = IV 1,5 mg/kg c/12 h.

Hasta 52 sem de edad = IV (0,2) (edad en sem) dividido entre 5.

Hasta 6 meses de edad = IV (0,07) (edad en sem) + 1,7 mg/kg, c/8 h.

6 meses a 1 año de edad = IV (0,05) (edad en sem) + 1,5 mg/kg, c/6 h.

1 a 9 años = IV 5 mg/kg, c/6 h.

9 a 12 años = IV 4 mg/kg, c/6 h.

12 a 16 años = IV 3 mg/kg, c/6 h.

Coadyuvante en apnea neonatal

Neonatos: prematuros < 24 d = IV 1 mg/kg c/12 h.

Prematuros > 24 d = IV 1,5 mg/kg c/12 h.

Intoxicación por dipiridamol

Adultos: IV equivalente a 50 - 100 mg (máximo 250 mg) durante 30 a 60 seg.

Farmacocinética

Absorción vía intravenosa. La aminofilina libera teofilina libre in vivo. Se distribuye en todos los líquidos extracelulares como teofilina. Su concentración en plasma para respuesta óptima es 10 - 20 mg/L (Teofilina 55 - 110

mMol/L). Atraviesa la placenta, se excreta en leche materna. Metabolismo hepático. Excreción renal, como teofilina sin alterar en 10%; en neonatos prematuros hasta 50% renal sin metabolizar. Su $t_{1/2}$ es con respecto a la teofilina $9,0 \text{ h} \pm 2,1 \text{ h}$.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria; riesgo de toxicidad en neonatos, eliminación reducida durante el tercer trimestre; inhibe levemente las contracciones uterinas. (2) **Lactancia:** se excreta en leche materna, menos del 1% de la dosis; puede causar irritabilidad en el lactante. (3) **Pediatría:** prescribir con cuidado en menores de un año, especialmente prematuros y menores de tres meses con disfunción renal por reducción de su depuración. (4) **Geriatría:** reducción de su depuración hasta el 30% en mayores de 60 años; riesgo de sobredosis crónica. (5) **Insuficiencia renal:** en general no requiere ajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática:** disminuir dosis por prolongación de vida media. (7) **Edema agudo pulmonar, ICC, fiebre sostenida, hipotiroidismo no controlado, sepsis:** disminución de su depuración. (8) **Epilepsia:** disminuye el umbral convulsivo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a xantinas o etilendiamina. Pacientes con angina, IMA reciente, úlcera péptica, glaucoma del ángulo agudo y psicosis. Si está en combinación con cloruro de amonio, no administrar a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Reacciones adversas

Frecuentes: ansiedad, irritabilidad, cefalea, náusea, vómito.

Poco frecuentes: reflujo gastroesofágico, polaquiuria, insomnio, taquicardia, temblor.

Raras: dermatitis por insensibilidad a etilendiamina, retención urinaria, convulsiones, cambios de conducta, hipotensión, paro cardíaco.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte. Para las convulsiones administrar diazepam o fenobarbital. No es hemodializable. Los síntomas de la sobredosis incluyen hipertermia, taquicardia, arritmias, convulsiones y trastornos.

Interacciones

Medicamentos

Cimetidina, quinolonas, macrólidos, propranolol, tiabendazol, interferón alfa recombinante, pentoxifilina: disminuyen la depuración de la aminofilina.

Fenitoína, rifampicina, carbamazepina, nicotina, marihuana, moricizina: aumentan la depuración de la aminofilina.

Ketamina: disminuye el umbral convulsivo.

Halotano: posibilidad de arritmias ventriculares.

Beta bloqueadores (incluyendo oftálmicos): inhiben el efecto broncodilatador de la aminofilina.

Litio: aumenta la eliminación renal del litio.

Tabaco: el tabaquismo crónico puede acelerar el metabolismo y disminuir el efecto de aminofilina.

Ácido ascórbico, adrenalina, clorpromazina, codeína, dimenhidrinato, eritromicina, fenobarbital, fenitoína, insulina, meperidina, morfina, penicilina G sódica, prometa-zina, tetraciclina, vancomicina, complejo B: aminofilina presenta incompatibilidad con estos fármacos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Interfiere en test sobre los efectos del dipiridamol en flujo sanguíneo miocárdico (discontinuar 36 horas antes). Aumenta concentraciones séricas de colesterol, ácidos grasos libres, glucosa, ácido úrico, HDL, relación HDL/LDL y cortisol libre urinario. Disminuye la concentración de triyodotironina sérica.

Aminofilina también puede disminuir la concentración de potasio. Los dosajes de teofilina pueden alterarse por café, té, bebidas gaseosas, chocolate, paracetamol y furosemda.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. Evitar la congelación. Al aire el inyectable con cloruro sódico pierde gradualmente la etilendiamina, absorbe dióxido de carbono y libera teofilina libre que se cristaliza.

Información básica para el paciente

Evitar la administración IM por posibilidad de precipitación en el lugar de aplicación, con dolor severo y absorción lenta. Puede administrarse mediante administración IV directa o por infusión IV. Se recomienda administración lenta (no más de 25 mg/minuto).

Advertencia complementaria

Existe un margen estrecho entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica. Se puede generar pacientes edematosos, cuando se asocia teofilina con cloruro sódico vía parenteral. La administración IV rápida puede producir disminución transitoria de presión arterial o colapso circulatorio periférico. La administración IV de aminofilina y cloruro sódico puede producir sobrecarga de líquido y/o soluto dando lugar a dilución de las concentraciones séricas de electrolitos, sobrehidratación, estados congestivos o edema. No repetir la dosis en menos de seis horas. Evaluar la relación riesgo - beneficio en cardiopatías, arritmias, insuficiencia coronaria, ICC, hipertensión, diabetes, hipertiroidismo, feocromocitoma, uso prolongado. Tener precaución en administración simultánea con corticosteroides; no administrar por la misma vía para la sangre. Debido a la alcalinidad de la solución deben evitar mezclas con ácido ascórbico, clorpromazina, fosfato de codeína, corticotrofina, dimenhidrinato, clorhidrato de epinefrina, gluceptato de eritromicina, clorhidrato de hidralazina, insulina, tartrato de levofarnol, clorhidrato de petidina, clorhidrato de metadona, metilicina sódica, sulfato de morfina, bitartrato de norepinefrina, clorhidrato de oxitetraciclina, clorhidrato de papaverina, bencilpenicilina potásica, fenobarbital sódico, fenitoína sódica, maleato de proclorperazina,

clorhidrato de promazina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de vancomicina, complejo B, y cualquier solución ácida fuerte. Aminofilina puede diluirse en dextrosa al 5% o NaCl 0,9%. Diluido en dextrosa adquiere coloración amarillenta, sin alteraciones del fármaco.

TEOFILINA**R: C****Tableta LIB PRO 125 mg, 250 mg****Indicaciones**

(1) Asma bronquial (no se considera como droga de primera línea); puede beneficiar a pacientes con pobre respuesta a medicamentos antiinflamatorios y beta-2-adrenérgicos. (2) EPOC. (3) Profilaxis y tratamiento enfisema pulmonar. (4) Coadyuvante en el tratamiento de apnea neonatal.

Dosis

Alternativa en el tratamiento del asma bronquial

Adultos: VO 120 a 240 mg c/6 a 8 h. Alternativamente con la fórmula prolongada, VO 250 a 500 mg c/12 a 24 h.

Farmacocinética

Su absorción es buena, pero varía de acuerdo a la forma de presentación. Los alimentos pueden disminuir la velocidad pero no el grado de absorción en tractos altos del intestino delgado. Los líquidos pueden aumentar la velocidad de absorción. Se distribuye en todos los líquidos extracelulares. Se une a proteínas plasmáticas en $56\% \pm 4\%$. Atraviesa la placenta y se excreta en leche materna. Su metabolismo es hepático, se transforma a cafeína. Su depuración es renal, 10% se elimina como fármaco sin alterar; en neonatos y en prematuros hasta 50% renal sin metabolizar. Su $t_{1/2}$ $9,0 \pm 2,1$ horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, riesgo neonatal de taquicardia, irritabilidad, vómito, disminuye su eliminación durante

tercer trimestre; inhibe levemente concentraciones uterinas. (2) **Lactancia**: menos del 1% se distribuye en leche materna, puede producir irritabilidad en el lactante. (3) **Pediatría**: depuración disminuida en menores de 1 año, especialmente prematuros y menores de 3 meses con alteración de función renal. (4) **Geriatría**: depuración disminuida en 30% con respecto al adulto joven, riesgo de toxicidad por sobredosis crónica. (5) **Insuficiencia renal**: riesgo de toxicidad por reducción de su depuración. (6) **Insuficiencia hepática**: riesgo de toxicidad por reducción de su depuración. (7) **Epilepsia**: *disminución del umbral convulsivo*. (8) **Edema agudo pulmonar, ICC, HTA grave, IMA reciente, fiebre sostenida, hipotiroidismo no controlado, sepsis**: reducción de su depuración.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a bases xánticas, taquiarritmia aguda, infarto de miocardio reciente, IR e IH avanzadas

Reacciones adversas

Frecuentes: agitación, nerviosismo, temblor.

Poco frecuentes: cefalea, poliuria, insomnio, náusea, vómito, pirosis.

Raras: alteraciones de la conducta, hipotensión, taquicardia, vómito, diarrea, hematemesis, acidosis metabólica, arritmias ventriculares, convulsiones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. No es hemodializable.

Interacciones

Medicamentos

Alopurinol: disminuye el aclaramiento de teofilina.

Anestésicos orgánicos: puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.

Antidiarreicos absorbentes: disminuye la eficacia terapéutica.

Bloqueantes beta-adrenérgicos o timolol oftálmico o levobunolol oftálmico: pueden originar mutua inhibición de efectos.

Broncodilatadores adrenérgicos: puede producir toxicidad aditiva.

Anticonceptivos orales: altera la eficacia. **Otras xantinas** puede aumentar el potencial de efectos secundarios.

Cimetidina, fluoroquinolonas, macrólidos, propranolol, tiabendazol, interferón alfa recombinante, pentoxifilina, tacrina: disminuyen la depuración de la teofilina.

Fenitoína, rifampicina, carbamazepina, nicotina, marihuana, moricizina: aumentan la depuración de la teofilina.

Ketamina: disminuye el umbral convulsivo.

Halotano: posibilidad de arritmias ventriculares.

Litio: Teofilina incrementa la eliminación renal del litio.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede alterar el estudio de perfusión miocárdica, asistida por dipiridamol (discontinuar teofilina 36 horas antes); incrementa los niveles de colesterol, ácidos grasos libres, HDL, relación HDL/LDL, glucosa y ácido úrico en los exámenes. El dosaje de teofilina puede alterarse por el consumo de café, té, bebidas gaseosas conteniendo cola o caféina, chocolate, paracetamol y furosemda.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. Evitar la congelación. La teofilina se cristaliza con la exposición prolongada al aire.

Información básica para el paciente

Las fórmulas estándar se pueden administrar c/6 horas. Las fórmulas de liberación prolongada pueden administrarse 1 a 2 v/d, según la presentación farmacéutica. No deben triturarse ni masticarse las tabletas. Administrar separado de los alimentos, es preferible administrar el medicamento con el estómago vacío. Evitar consumo exagerado de alimentos conteniendo xantinas (caféina).

Advertencia complementaria

Se recomienda determinaciones séricas de los niveles de teofilina al iniciar el trata-

miento, antes de aumentar la dosis, cuando no se obtiene resultados satisfactorios con el tratamiento, ante la aparición de cualquier efecto adverso y cuando se añaden otros medicamentos con los que pueda interactuar teofilina. La dosis en mg/kg debe calcularse en relación al peso magro del paciente. La máxima concentración sérica terapéutica es de 20 mg/mL. Los síntomas clínicos de toxicidad son evidentes desde 15 mg/mL.

Los pacientes que no toleran una xantina pueden no tolerar teofilina. Éstas pueden producir roturas en los cromosomas de células humanas a concentraciones séricas altas, atravesar la placenta y efectos teratogénicos según los estudios en animales de experimentación. Las concentraciones séricas de Teofilina y caféina son potencialmente peligrosas en el neonato al ser excretadas en la leche materna, lo que puede causar irritabilidad, inquietud o insomnio en el niño.

BECLOMETASONA DIPROPIONATO

R: C

Aerosol inhalador 250 µg/dosis, 50 µg/dosis (200 - 250 dosis)

Indicaciones

(1) Asma bronquial. (2) Rinitis alérgica, estacional, vasomotora, y los estados alérgicos nasales.

Dosis

Asma bronquial

Adultos y adolescentes: En casos leves a moderados administrar 200 a 1 000 µg/d por inhalación oral fraccionados c/ 6 a 8 h, en casos severos, administrar 1000 a 2 000 µg/d x inhalación oral fraccionados c/ 6 a 8 h. Ajustar según respuesta clínica.

Niños: >6 años: administrar 50 a 100 µg/d c/6 h x inhalación oral.

Rinitis alérgica, estacional, vasomotora, y los estados alérgicos nasales.

Adultos y adolescentes: administrar 100 µg en cada fosa nasal c/12 h.

Niños: 6 años a 12 años: administrar 50 µg en cada fosa nasal c/ 12 h.

Límite de prescripción: adultos y adolescentes: 1 000 a 2 000 µg/d. Niños: 400 a 500 µg/d.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente en el TGI y la mucosa respiratoria mediante la administración directa en el árbol bronquial y la mucosa nasal. Entre un 10 a 25% de la dosis se deposita en el tracto respiratorio; su unión a proteínas plasmáticas es entre 65 a 90%. Su tiempo de vida media es de 15 horas. Su metabolismo es hepático y pulmonar. La porción del medicamento deglutida presenta un metabolismo de primer paso importante. La eliminación de la beclometasona es por vía fecal en un 35 a 65% y renal entre un 10 a 15%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales han mostrado que los corticosteroides por vía sistémica son embriotóxicos, fetotóxicos y/o teratogénos. Los niños nacidos de madres que hayan recibido dosis importantes de corticosteroides durante el embarazo deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar signos de hipoadrenalismo. No se dispone de estudios adecuados y controlados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación, por lo cual no se debe utilizar a no ser que el criterio médico disponga en base al riesgo - beneficio lo contrario. (2) **Lactancia:** se desconoce si se secreta en leche materna, por lo que debe evitarse dar de lactar o puede suspenderse el tratamiento. (3) **Pediatría:** sin información específica, por lo que debería prescribirse con discreción. (4) **Geriatría:** sin información específica. Debería prescribirse con cautela según función renal. (5) **Insuficiencia hepática y renal:** sin información específica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al alprazolam u otras benzodiazepinas; está contraindicado en glaucoma de ángulo agudo, salvo que reciba la terapia

adecuada. Asimismo en choque o coma, intoxicación alcohólica aguda con depresión de las funciones vitales. Contraindicado en enfermedad pulmonar obstructiva grave.

Reacciones adversas

Frecuentes: urticaria, rash, prurito, cefalea, náusea.

Poco frecuentes: angioedema, dispepsia, xerostomía, candidiasis oral y esofágica, catarata, glaucoma, irritación de las vías aéreas, disgeusia. Disfonía, broncoespasmo paradójico, tos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Sin información específica sobre la sobredosis aguda. La sobredosis crónica puede inducir un cuadro clínico de hiperadrenocorticismismo.

Interacciones

Sin información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en ambientes libres de exceso de calor y luz intensa o directa.

Información básica para el paciente

Usar cámara espaciadora en pacientes con dificultad para emplear el dosificador inhalador. Contener el aire por 10 segundos tras la inhalación del fármaco.

Advertencia complementaria

La administración en niños debe ser monitorizada por un adulto. Se debe advertir al paciente de no exceder la dosis prescrita o usar el fármaco por periodos prolongados por el riesgo de depresión hipotálamo - hipófisis - adrenal. Aconsejar al paciente que se debe utilizar la dosis correcta y esperar los resultados clínicos en el término previsto, no deberá insistirse con nuevas o mayores dosis antes de tiempo por la posibilidad de absorción sistémica y riesgo de efectos secundarios.

Evaluar la relación riesgo - beneficio en las siguientes condiciones: infecciones tuberculosas activas o quiescentes, bronquiectasia moderada a grave, micosis, virosis, cirugía o

trauma orofacial, embarazo y pacientes con corticoterapia.

Reservar la beclometasona para pacientes que requieren tratamiento crónico con corticoides. Se debe tener cautela al pasar del tratamiento sistémico al inhalatorio por el riesgo de insuficiencia adrenal aguda, así como en situaciones de estrés. A dosis superiores a 400 µg puede presentarse candidiasis oral. La supresión brusca del fármaco incrementa el riesgo de recidiva de los síntomas, razón por la que debe suspenderse de forma gradual. Los corticoides por inhalación se han asociado a un mayor riesgo de infección ocular.

EPINEFRINA (COMO CLORHIDRATO O ÁCIDO TARTRATO) R: C

Inyectable 1 mg/mL / 1 mL

(ver sección 3. Antialérgicos y medicamentos utilizados en anafilaxia).

SALBUTAMOL (COMO SULFATO) R: C

Aerosol inhalador 100 µg/dosis (200 - 300 dosis).

Solución gotas 5 mg/mL

Indicaciones

(1) Broncoespasmo (asociado a: asma bronquial, EPOC, y en todas aquellas patologías respiratorias que cursen con broncoespasmo reversible e inducido por ejercicio). (2) Profilaxis y tratamiento de trabajo de parto prematuro. (3) Crisis asmática y estado asmático.

Dosis

Broncoespasmo (asociado a: asma bronquial, EPOC, y en todas aquellas patologías respiratorias que cursen con broncoespasmo reversible e inducido por ejercicio).

Adultos: VO 2 a 6 mg, 3 - 4 v/d. Puede incrementarse según necesidad y tolerancia, hasta 8 mg c/6 h.

Vía Inhalatoria Oral 100 - 200 mg en aerosol c/4 - 6 h.

Gerontes: 2 mg c/6 a 8 h. Puede incrementarse, según necesidad y tolerancia, hasta 8 mg 3 - 4 v/d.

Asma inducido por ejercicio.

Inhalación Oral 100 a 200 mg, 15 min antes de la actividad física.

Solución en gotas para nebulización: 2,5 mg nebulizados durante 5 a 15 min, 4 - 6 v/d.

Niños: < 2 años: dosis no establecida.

2 a 6 años: VO (solo jarabe) 1 a 2 mg c/6 a 8 h

6 a 12 años: VO 2 - 4 mg 3 - 4 v/d. Puede incrementarse, según necesidad y tolerancia, hasta 24 mg/d en dosis dividida.

Crisis asmática y estado asmático

Adultos: Inhalación intermitente 2,5 a 5 mg / 2 a 2,5 mL de solución administrada en 10 min, alternativamente 10 mg sin diluir administrados en 3 a 5 min. Este esquema puede repetirse cada 6 h.

Inhalación continua 1 a 2 mg/100 mL de solución x h.

Inhalación Oral en aerosol 100 a 200 µg, se puede repetir en 5 a 10 min.

IM o EV lento 500 µg c/3 a 4 h.

Niños: < 12 años: vía inhalatoria oral no establecida.

> 12 años: vía inhalatoria oral 100 mg (0,1 mg)/kg c/6 a 8 h. Puede incrementarse, según necesidad y tolerancia hasta 200 mg (0,2 mg)/kg, máximo 4 mg c/8 h.

Solución en gotas para nebulización.

Neonatos y lactantes: 0,05 a 0,15 mg/kg nebulizados por 5 a 15 min c/4 - 6 h.

Prematuros < 12 años: 1,25 a 2,5 mg nebulizados durante 5 a 15 min c/4 - 6 h.

Prematuros > 12 años: 2,5 mg nebulizados durante 5 a 15 min, 4 - 6 v/d.

Dosis máxima adultos: 32 mg/d. VO.

Dosis máxima niños: < 6 años: 12 mg/d VO. 6 - 12 años: 24 mg/d VO.

Farmacocinética

Su absorción es buena y rápida en el TGI. Después de la inhalación oral, se absorbe gradualmente en los bronquios, pero la mayor

parte de la dosis administrada es deglutida y absorbida desde el TGI. El Salbutamol no cruza la BHE. Su metabolismo es hepático y extenso. Efecto terapéutico evidente hasta 1 o 2 h después de su administración. Duración de la respuesta de 4 a 8 h, aproximadamente. La depuración para la administración inhalatoria es renal 70% metabolizado y sin metabolizar, fecal 10%; ambas vías en 24 horas. Para la administración oral es renal 75% y fecal 4%, ambas vías en 72 horas.

Precauciones

(1) Embarazo: la administración IV o VO inhibe contracciones uterinas durante el trabajo de parto. **(2) Lactancia:** se desconoce si se distribuye en leche materna. Los estudios realizados no han documentado problemas.

(3) Pediatría: los estudios realizados no han documentado problemas; para su administración inhalatoria oral se recomienda uso de cámara espaciadora. **(4) Geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas, los gerontes son más susceptibles a los efectos adversos.

(5) Insuficiencia renal: en general no requiere de ajuste de dosis. **(6) Insuficiencia hepática:** en general no requiere ajuste de dosis. **(7) Arritmias cardíacas, insuficiencia coronaria, hipertensión arterial:** riesgo de agravarla. **(8) Diabetes mellitus:** riesgo de hiperglicemia. **(9) Hipertiroidismo:** riesgo de reacciones adversas.

(10) Feocromocitoma.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a simpaticomiméticos, hipertensión arterial enfermedades cardíacas, hipertiroidismo, tirotoxicosis, enfermedad de Parkinson.

Reacciones adversas

Frecuentes: taquicardia, nerviosismo, náusea, temblor.

Poco frecuentes: disuria, mareo, vértigo, xerostomía, disgeusia, enrojecimiento facial, cefalea, diaforesis, hipertensión o hipotensión, calambres musculares, insomnio, vómito, debilidad, tos o irritación bronquial.

Raras: dolor torácico, broncoespasmo paradójico, anorexia, palidez.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Reducir la dosis, discontinuar el tratamiento; terapia de mantenimiento, lavado gástrico si la ingesta fue reciente. En casos extremos: beta-bloqueadores y benzodiazepinas (agitación psicomotriz).

Interacciones

Medicamentos

Antihipertensivos (incluyendo diuréticos): salbutamol disminuye efecto hipotensor.

Beta-adrenérgicos (incluyendo oftálmicos): inhibición mutua de efectos terapéuticos.

Glucósidos cardiosselectivos, levodopa: aumenta el riesgo de arritmias cardíacas.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina, antidepresivos tricíclicos: potencian efectos sobre el sistema vascular.

Cocaína: incremento de efectos cardiovasculares; estimulación del SNC.

Nitratos: salbutamol reduce el efecto antianginoso.

Xantinas: estimulación del SNC y efectos tóxicos aditivos.

Hormonas tiroideas: riesgo de insuficiencia coronaria en paciente cardíopata.

Ritodrina: potenciación de efectos de ambos fármacos y de sus efectos adversos.

Anestésicos hidrocarbonados inhalatorios: riesgo de arritmias ventriculares severas.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Puede disminuir las concentraciones séricas de potasio.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia entre 15 a 30 °C. Proteger de la luz solar.

Información básica para el paciente

Contener el aire inspirado por 10 segundos tras la inhalación oral del Salbutamol. Para las nebulizaciones no se recomienda diluyentes

que contengan preservantes diferentes al cloruro de benzalconio (seguridad no establecida para vía inhalatoria).

Advertencia complementaria

Tras la administración de salbutamol, puede presentarse ligero temblor de la musculatura lisa estriada, en ocasiones cefaleas, hipertensión arterial, vasodilatación periférica, náuseas vómitos, hiperglicemia, hipocalcemia, angioedema, urticaria, y en niños hiperactividad. Tras la nebulización, también pueden presentarse arritmias cardíacas.

FLUTICASONA
PROPIONATO +
SALMETEROL (COMO
XINAFOATO)

R: C

Aerosol inhalador 250 µg + 25 µg/dosis, 125 µg + 25 µg/dosis (120 dosis)

Indicaciones

(1) Asma en caso de control insuficiente con corticosteroide inhalado y agonista β_2 de acción corta "a demanda" o control adecuado con agonista β_2 de acción prolongada y corticosteroide inhalado. (2) EPOC con VEMS <60% del normal e historial de exacerbaciones repetidas, que sigue presentando síntomas significativos, aún con tratamiento broncodilatador regular. (3) Tratamiento profiláctico del asma.

Dosis

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

Asma: V.Inh, 2 inhalaciones de 25/50 µg/12 h, ó 2 inhalaciones de 25/125 µg/12 h, ó 2 inhalaciones de 25/250 µg/12 h. Dispositivos Accuhaler: 1 inhalación de 50/100 µg/12 h, ó 1 inhalación de 50/250 µg/12 h, ó 1 inhalación de 50/500 µg/12 h.

Niños y adolescentes de 12 - 17 años:

Asma: V.Inh, 2 inhalaciones de 25/50 µg/12 h, ó 2 inhalaciones de 25/125 µg/12 h, ó 2 inhalaciones de 25/250 µg/12 h. Dispositivos Accuhaler: 1 inhalación de 50/100 µg/12 h, ó

1 inhalación de 50/250 $\mu\text{g}/12$ h, ó 1 inhalación de 50/500 $\mu\text{g}/12$ h.

Niños de 4 - 11 años: Asma: V.Inh, 2 inhalaciones de 25/50 $\mu\text{g}/12$ h. Dispositivos Accuhaler: 1 inhalación de 50/100 $\mu\text{g}/12$ h. Las presentaciones de 50/250 μg y 50/500 μg no están destinadas a niños menores de 12 años.

Adultos: EPOC: polvo V. Inh 50/500 μg , 2 v/d. Dosis 50/100 μg no adecuada con asma grave.

Farmacocinética

La administración conjunta de salmeterol y de fluticasona propionato por vía inhalada no modifica los parámetros farmacocinéticos de cada uno de los principios activos administrados separadamente. La farmacocinética de cada constituyente puede ser considerada entonces separadamente. Salmeterol actúa localmente a nivel pulmonar, los niveles plasmáticos no están correlacionados con el efecto terapéutico. Además, pocos datos están disponibles sobre la farmacocinética del salmeterol después de la administración por vía inhalada, pues las concentraciones plasmáticas observadas a dosis terapéuticas son muy bajas (un máximo de 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y difícilmente medibles. La biodisponibilidad de fluticasona propionato inhalada en voluntarios sanos varía aproximadamente entre 10 y 30% de la dosis nominal según el dispositivo de inhalación utilizado. Una menor exposición sistemática al propionato de fluticasona ha sido observada en los pacientes asmáticos. La absorción es fundamentalmente pulmonar. Ella es rápida en el primer tiempo, luego se prosigue más lentamente. El resto de la dosis puede ser deglutida pero no contribuye sino que en una pequeña parte a la exposición sistemática debido a una baja solubilidad acuosa y un importante metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad oral es de este modo inferior a 1%. La exposición sistemática aumenta de manera lineal con el aumento de la dosis inhalada. La eliminación de fluticasona propionato está caracterizada por un fuerte

clearance plasmático (1 150 mL/min.), un volumen de distribución importante en el estado de equilibrio (aproximadamente 300 litros) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 91%. El propionato de fluticasona es eliminado muy rápidamente de la circulación sistemática.

Precauciones

(1) Insuficiencia hepática: podría acumularse la fluticasona, favoreciendo los efectos sistémicos. Podría ser necesario un reajuste posológico. **(2) Cardiopatía:** como insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, arritmia cardíaca, infarto agudo de miocardio, insuficiencia coronaria, situaciones como hipertiroidismo o síndrome de QT largo. El salmeterol podría presentar efectos cardíacos, empeorando estas enfermedades. En caso de enfermedad cardíaca grave o descompensada, se recomienda evitar la administración de agonistas beta-2 adrenérgicos. **(3) Infección:** especialmente infecciones respiratorias o infecciones oftalmológicas. Los corticoides son inmunosupresores, por lo que pueden disminuir la eficacia de antibióticos e incluso favorecer reactivación de infecciones bacterianas (tuberculosis), infecciones virales (varicela o sarampión) o micosis sistémicas. Se recomienda evaluar la eficacia de dichos tratamientos y suspender la administración de este medicamento, si la infección no pudiese controlarse con antibioterapia. **(4) Diabetes:** tanto el salmeterol como la fluticasona se oponen a los efectos de la insulina, por lo que podrían generar hiperglucemia. Se recomienda evaluar periódicamente los niveles de glucosa. **(5) Situaciones que predispongan a la Hipopotasemia,** como diarrea crónica, vómitos intensos, hipoxia o utilización de fármacos que originen hipopotasemia: existe riesgo de producir hipopotasemia intensa. Se recomienda controlar la kalemia y suspender el tratamiento en caso de hipopotasemia importante. **(6) Epilepsia:** el salmeterol podría reducir el umbral de convulsiones. **(7) Glaucoma:** los glucocorticoides

podrían aumentar la presión intraocular, con el consiguiente riesgo de daño corneal. Se recomienda controlar periódicamente la presión intraocular. **(8) Cataratas:** parece ser que la administración inhalada de corticoides puede predisponer a la aparición de cataratas, por lo que se recomienda extremar las precauciones en estos pacientes. **(9) Úlcera péptica:** los corticoides se han asociado con la aparición de úlceras pépticas. En tratamientos crónicos, podría ser recomendable administrar un protector gástrico. **(10) Osteoporosis:** los corticoides favorecen la eliminación del calcio, por lo que podrían favorecer la aparición de osteoporosis, en caso de tratamientos prolongados. En mujeres postmenopáusicas puede ser preciso controlar la densidad mineral ósea más a menudo, y valorar la necesidad de un tratamiento para prevenir su pérdida. **(11) Hipotiroidismo:** los corticoides pueden disminuir los niveles de hormonas tiroideas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a alguno de los principios activos o excipientes.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacciones cutáneas de hipersensibilidad, candidiasis de boca y garganta.

Poco frecuentes: irritación buco faríngea, angioedema (principalmente edema facial y orofaríngeo), disnea y/o broncospasmo y reacciones anafilácticas.

Raros: calambres musculares, hiperglucemia, síndrome de Cushing, características cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma. Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en la conducta, con inclusión de hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños). Broncospasmo paradójico.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se ha descrito sobredosis en los ensayos clínicos realizados con esta asociación. Sin embargo, los signos y tratamiento para la so-

breddosis son conocidos para cada uno de los principios activos.

Interacciones

Medicamentos

Anestésicos halogenados: estos fármacos pueden aumentar la sensibilidad del miocardio por los agonistas beta-adrenérgicos, con un mayor riesgo de arritmias cardíacas.

Antidepresivos tricíclicos e IMAO: podrían incrementar los efectos cardiotoxicos del salmeterol, por lo que se recomienda evitar la asociación y no administrar salmeterol hasta pasados 14 días del tratamiento con un antidepresivo.

Beta-bloqueantes: los antagonistas adrenérgicos, incluso en forma de colirio, podría disminuir e incluso antagonizar los efectos del salmeterol. Se recomienda evitar la asociación, o utilizar antagonistas cardioselectivos.

Digoxina: en caso de aparición de hipopotasemia, se podría potenciar la toxicidad por digoxina.

Fármacos prolongadores del intervalo QT (antiarrítmicos de clase I y III, antihistamínicos H1 como terfenadina, ebastina o mizolastina, bepridil, cisaprida, esparfloxacin, halofantrina, litio, neurolépticos, pentamidina, probuco, trimetoprim): se puede producir una potenciación de los efectos cardiotoxicos, por lo que se recomienda evitar la asociación.

Fármacos hipokalemiantes (diuréticos no ahorradores de potasio, teofilina): podría potenciarse el riesgo de sufrir hipopotasemia. Se recomienda controlar la kalemia periódicamente.

Inhibidores del CYP3A4 (antifúngicos azólicos, macrólidos o ritonavir): la fluticasona sufre un intenso metabolismo hepático por el CYP3A4, por lo que fármacos inhibidores del mismo podrían dar lugar a una potenciación de los efectos sistémicos.

Simpaticomiméticos: podrían potenciar los efectos estimulantes cardíacos del salmeterol.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Ácidos grasos libres: incremento fisiológico de sus niveles.

Cortisol: disminución en sangre.

Cuerpos cetónicos: incremento fisiológico de sus niveles.

Glicerol: incremento fisiológico de sus niveles.

Glucosa: aumento fisiológico de sus niveles en sangre, debido a los efectos estimulantes de la glucogenolisis del salbutamol. Estos efectos se han descrito como moderados, con incrementos de la glucemia de alrededor de 10 mg/dL, y suelen aparecer al cabo de una hora de la administración.

Hormonas tiroideas: disminución en sangre.

Insulina: incremento fisiológico de sus niveles.

Potasio: disminución moderada y transitoria de sus niveles en sangre, normalmente asintomática, y que no suele requerir la administración de suplementos de potasio. Esta disminución podría deberse a un incremento de la concentración de potasio intracelular.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 30°C. Conservar en su envase y empaque original. No lo perforo ni exponga al fuego, aun si está aparentemente vacío.

Información básica para el paciente

El aerosol debe estar a temperatura ambiente para poder administrarse. Antes de la administración, se recomienda agitar varias veces el aerosol. Si es la primera vez que se emplea, se recomienda efectuar dos pulsaciones previas al aire para asegurarse del correcto funcionamiento del inhalador; de igual manera, si hace más de una semana desde la última utilización, se recomienda realizar una pulsación previa. Se sostendrá el inhalador entre el índice y el pulgar, manteniéndolo en posición vertical con la boquilla en la parte inferior. El paciente procederá a expulsar el aire normalmente y a continuación introducirá la boquilla del inhalador en la boca, apretando firmemente los labios. A continuación se comenzará a inspirar lentamente por la boca, apretando inmediatamente el pulsador con el dedo índice, al tiempo que se sigue inspirando de forma constante y profunda. Una vez finalizada la

administración, se debe mantener la respiración durante unos 10 segundos al menos. Finalmente, se enjuagará la boca con agua. Si se requiere una segunda administración, ésta se realizará al cabo de un minuto aproximadamente. El inhalador puede ser utilizado también con una cámara de inhalación adecuada, especialmente destinada a su utilización en niños pequeños. En caso de personas ancianas o debilitadas, que encuentren dificultad para pulsar la válvula con un solo dedo, se recomienda sostener el inhalador con ambas manos, utilizando ambos índices y pulgares.

Advertencia complementaria

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de cuatro años, por lo que no se recomienda su utilización. Evite el contacto con los ojos y manténgalo fuera del alcance de los niños.

**IPRATROPIO
BROMURO**

R: B

Aerosol inhalador 20 µg/dosis (200 dosis)

Indicaciones

(1) Terapia de mantenimiento para el broncoespasmo asociado a EPOC. (2) Tratamiento del asma conjuntamente con otros medicamentos en pacientes que responden pobremente a la terapia convencional o que desarrollan efectos adversos significativos a otros broncodilatadores. (3) Crisis broncoespástica.

Dosis

Terapia de mantenimiento para el broncoespasmo asociado a EPOC y asma bronquial
Adultos: Inhalación oral 50 a 100 µg, 3 a 4 v/d, en casos severos puede requerirse hasta 150 µg c/8 h.

Niños: < 6 años: dosis no establecida. 6 a 12 años: 20 ó 40 µg 3 v/d.

Crisis broncoespástica.

Adultos: Inhalación oral 40 a 60 µg, por inhalación oral, puede repetirse en 2 h.

Dosis máxima adultos: 240 µg c/24 h.

Farmacocinética

Absorción, se administra directamente en el árbol bronquial, es más absorbido en la mucosa respiratoria y en el TGI. Su unión a proteínas plasmáticas es menor de 20%, no atraviesa la BHE. Su metabolismo es hepático. Excreción fecal 90%, como fármaco inalterado. El fármaco absorbido es excretado en orina y bilis en un 30 a 70%. Su $t_{1/2}$ es de 3 - 4 h.

Precauciones

(1) **Embarazo**: los estudios realizados no han reportado problemas. (2) **Lactancia**: se desconoce si se distribuye en leche materna; no se han reportado problemas. (3) **Pediatría**: los estudios realizados no han reportado problemas. (4) **Geriatría**: los estudios realizados no han reportado problemas. (5) **Insuficiencia renal**: sin indicación de reajuste de dosis. (6) **Insuficiencia hepática**: sin indicación de reajuste de dosis. (7) **Glaucoma de ángulo estrecho**: se incrementa el riesgo de esta patología. (8) **Hipertrofia prostática, obstrucción del cuello vesical**: riesgo de retención urinaria. (9) **Crisis asmática**: no indicado, salvo asociado a otros broncodilatadores. (10) **Para inhalación oral exclusiva**.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al Ipratropio, alcaloides de la belladona, proteínas de soja y sustancias del tipo de la atropina.

Reacciones adversas

Frecuentes: tos, alteraciones del gusto, xerostomía.

Raras: broncoespasmo paradójico, dermatitis inducida por hipersensibilidad, angioedema, rash dérmico, dolor ocular agudo, íleo paralítico, visión borrosa, ardor ocular, cefalea, mareo, náusea, nerviosismo, palpitaciones, sudoración, temblor, retención urinaria.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales. Administrar inhibidores de colinesterasa.

Interacciones**Medicamentos**

Salbutamol: exacerba los efectos adversos de nebulizados de Ipratropio.

Beta-adrenérgicos y derivados de la xantina: pueden potenciar el efecto broncodilatador.

Anticolinérgico, incluyendo oftálmicos: efectos aditivos.

Tacrina: reducción de efectos mutuamente.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Sin información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar de preferencia en ambiente protegido de la luz solar.

Información básica para el paciente

Agitar el inhalador antes de usar. Administrar Ipratropio separado de corticoides inhalatorios (al menos 5 minutos) para evitar toxicidad aditiva.

Advertencia complementaria

Reevaluar el caso si se presenta respuesta inadecuada o disnea de evolución rápida a condición severa.

25.2 Otros medicamentos que actúan en las vías respiratorias**DEXTROMETORFANO R: C BROMHIDRATO**

Liq. oral 15 mg/5 mL

Indicaciones

(1) Antitusígeno. (2) Alivio de tos no productiva.

Dosis

Tratamiento sintomático de la tos no productiva. **Adultos**: VO 10 a 20 mg c/4 h ó 30 mg c/6 a 8 h, con un máximo de 120 mg/d.

Niños: 2 a 6 años: VO 2,5 a 5 mg c/4 h ó 7,5 mg c/6 a 8 h, hasta un máximo de 30 mg/d. 6 a 12 años: VO 5 a 10 mg c/4 h ó 15 mg c/6 a 8 h, hasta un máximo de 60 mg/d.

Dosis máxima adultos: 120 mg/d.

Dosis máxima niños: 2 a 6 años 30 mg/d; 6 a 12 años 60 mg/d.

Farmacocinética

Su absorción es buena en el TGI. No existe información específica sobre su distribución. Su metabolismo es hepático y extenso. Se depura principalmente por la vía renal y en 7 a 10% en heces. Su $t_{1/2}$ es 1,8 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. No se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación, por lo que no se debe utilizar a no ser que el criterio médico lo disponga en base a la evaluación riesgo - beneficio. (2) **Lactancia:** se desconoce si se excreta en leche materna, no dar de lactar o suspender el fármaco. (3) **Pediatría:** no se debe indicar en menores de 2 años. (4) **Geriatría:** sin información específica. (5) **Insuficiencia renal:** sin información específica. (6) **Insuficiencia hepática:** prescribir con cautela.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al dextrometorfano, tos asmática o productiva, insuficiencia respiratoria, concomitancia con IMAO.

Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, mareo.

Poco frecuentes: erupción cutánea, urticaria, náuseas, vómitos, xerostomía.

Raras: broncoespasmo, psicosis tóxica, retención de secreciones.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Tratamiento sintomático y de soporte, administrar carbón activado. En caso de depresión respiratoria severa infundir naloxona.

Interacciones

Medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: mayor riesgo de depresión del sistema nervioso central.

Antiarrítmicos (quinidina): riesgo de toxicidad por aumento de las concentraciones séricas en los pacientes.

Inhibidores de la MAO, furazolidona, procarbazona, selegilina, tranilcipromina, isoniazida y linezolid: en administración con dextrometorfano genera crisis adrenérgica, hiperpirexia e hipertensión.

Antidepresivos tricíclicos: alucinaciones visuales en el paciente debido a la inhibición del Citocromo P450.

Expectorantes y mucolíticos: riesgo de obstrucción pulmonar.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Sin información específica.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente no mayor de 30°C. Conservar en lugar seco. Proteger de la luz solar.

Información básica para el paciente

En caso de omitir la administración de una dosis, no duplicar la siguiente toma. No administrar conjuntamente con zumo de pomelo o naranja amarga.

Advertencia complementaria

No es recomendable en niños menores de 2 años. Debe ser evitado en niños menores de 1 año. Evaluar la relación riesgo - beneficio en las siguientes condiciones: asma insuficiencia hepática, niños atópicos, pacientes debilitados, sedados o postrados. Durante el tratamiento puede aparecer, en raras ocasiones, una disminución de la capacidad de reacción o somnolencia, que habrá de tenerse en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas.

SURFACTANTE
PULMONAR

R: NO SE
REPORTA

Inyectable

Indicaciones

(1) Prevención y tratamiento del recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria (SDR).

(2) Enfermedad por membrana hialina en niños prematuros.

Dosis

Prevención y tratamiento del recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria (SDR).

Se deberá administrar bajo la supervisión de médicos con experiencia en intubación, ma-

nejo de ventilador y cuidado general de niños prematuros.

Administración intratraqueal; cada dosis es de 100 mg de fosfolípidos/kg de peso al nacer (4 mL/kg.).

La siguiente tabla muestra la dosificación total para un rango de peso al nacer.

Peso (gramos)	Dosis total (mL)	Peso (gramos)	Dosis total (mL)
600 - 650	1,6 - 2,6	1301 - 1350	3,3 - 5,4
651 - 700	1,7 - 2,8	1351 - 1400	3,5 - 5,6
701 - 750	1,8 - 3,0	1401 - 1450	3,6 - 5,8
751 - 800	2,0 - 3,2	1451 - 1500	3,7 - 6,0
801 - 850	2,1 - 3,4	1501 - 1550	3,8 - 6,2
851 - 900	2,2 - 3,6	1551 - 1600	4,0 - 6,4
901 - 950	2,3 - 3,8	1601 - 1650	4,1 - 6,6
951 - 1000	2,5 - 4,0	1651 - 1700	4,2 - 6,8
1001 - 1050	2,6 - 4,2	1701 - 1750	4,3 - 7,0
1051 - 1100	2,7 - 4,4	1751 - 1800	4,5 - 7,2
1101 - 1150	2,8 - 4,6	1801 - 1850	4,6 - 7,4
1151 - 1200	3,0 - 4,8	1851 - 1900	4,6 - 7,6
1201 - 1250	3,1 - 5,0	1901 - 1950	4,8 - 7,8
1251 - 1300	3,2 - 5,2	1951 - 2000	5,0 - 8,0

Se pueden administrar cuatro dosis en las primeras 48 horas de vida. Las dosis no se deben administrar más frecuentemente que c/6 h.

Si la suspensión pareciera separarse, agítela suavemente para remezclarla nuevamente. Retire el volumen requerido de la suspensión del frasco ampula con la punta de la aguja, muy por abajo de la espuma de la superficie de la suspensión.

La suspensión se aplica con una jeringa en la cánula endotraqueal por un puerto lateral, en el empaque se incluyen los adaptadores o puertos laterales para el tubo endotraqueal, sin interrumpir la ventilación mecánica. La parte externa de la cánula traqueal debe alinearse verticalmente durante la aplicación. La dosis total debe administrarse a una velocidad lo suficientemente lenta para permitir que la suspensión penetre a los pulmones a través de la cánula endotraqueal sin acumularse.

El tiempo mínimo recomendado para la apli-

cación de la dosis completa es de 4 minutos. La aplicación debe ser lenta o se deberá de interrumpir si la piel del bebé se torna cianótica, si la frecuencia cardíaca disminuye, si la monitorización de oxígeno arterial indica más que una depresión transitoria de la concentración de oxígeno arterial; o si la suspensión se acumula en la cánula traqueal.

Farmacocinética

No se han efectuado estudios farmacocinéticos en humanos en cuanto a su absorción, biotransformación y excreción. El surfactante natural, es una combinación de lípidos y apoproteínas; no solo tiene propiedades para reducir la tensión superficial (propiedad conferida por los lípidos); sino que también produce una rápida difusión y absorción (por efecto de las apoproteínas). El surfactante exógeno

puede obtenerse del líquido amniótico humano, extractos lipídicos de pulmones bovinos o de cerdos (a veces con adición de lípidos) o ser enteramente sintético. Este último ha sido criticado por carecer de apoproteínas, que tienen una gran importancia en las propiedades fisicoquímicas y fisiológicas del surfactante. El surfactante bovino se distribuye de forma homogénea en todos los lóbulos del pulmón, vías aéreas distales, y espacios alveolares. Menos de un 0,6% se halla distribuido en suero, hígado, riñones y cerebro. Se metaboliza y recicla en el pulmón de niños sanos y no pasa a la circulación sistémica. Sin embargo, el SDR en infantes altera la integridad estructural de los alvéolos pudiéndose ocasionar un flujo del surfactante hacia la circulación sistémica. Esto también puede suceder por incremento de la permeabilidad capilaridad debido al edema pulmonar. Su $t_{1/2}$ es de 20 a 36 horas. El neumocito tipo II puede estar implicado en el metabolismo y reciclación del surfactante.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han efectuado estudios para determinar si tiene potencial carcinogénico; no fue mutagénico en la prueba de Ames (*Salmonella*). No hay información sobre efectos, mutagénicos, teratogénicos ni sobre la fertilidad. (2) **Neonatología:** el surfactante natural se usa de manera única en prematuros con SDR y su uso es relativamente reciente, el posible efecto sobre el embarazo y lactancia con su uso no tiene relación. (3) **Pediatría y geriatría:** posible efectividad; documentación insuficiente.

Contraindicaciones

No se conoce contraindicación alguna a la fecha.

Reacciones adversas

Frecuentes: estertores y ruidos de respiración húmeda, reflujo por el tubo endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la sonda endotraqueal, hipertensión, hipocapnia, hipercapnia y apnea. La apnea, probablemente, se da como consecuencia del

retiro temprano de la ventilación mecánica con presión positiva.

Poco frecuentes: hemorragia pulmonar, cuya incidencia se incrementa a mayor inmadurez del recién nacido en parto prematuro.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

No se tiene información concerniente a sobredosificación en seres humanos; pero en base a datos de laboratorio con animales de experimentación, la sobredosificación puede resultar con la obstrucción aguda de las vías respiratorias. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. En caso de una sobredosis accidental, se debe aspirar la mayor cantidad posible de suspensión y el recién nacido debe manejarse con tratamiento de sostén, prestando particular atención al balance hidroelectrolítico.

Interacciones

Medicamentos

No se han informado interacciones medicamentosas o de otro género.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Los análisis clínicos comunes se mantienen invariables de interacción. En las pruebas clínicas controladas no hubo efecto sobre los resultados de muestras de suero pre y post-tratamiento con el inmunoensayo de Western Blot. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en sus empaques originales en ambientes secos a temperatura entre 15 a 30°C o en ambientes refrigerados entre 2 a 8°C. Evitar la congelación. Proteger del exceso de luz intensa o directa. El surfactante bovino puede ser almacenado en nitrógeno líquido a -20°C por un periodo hasta 6 meses.

Información básica para el paciente

Cada frasco de dosis única se debe utilizar solo una vez. Antes de la administración se debe entibiar el frasco ampolla que contiene el medicamento; manteniéndolo a temperatura ambiente (20° - 25°C) por lo menos 20 minu-

tos, o calentándolo en la mano por lo menos 8 minutos. No deben usarse métodos artificiales de calentamiento. Los frascos ampola a usar y sin abrir, que se hayan calentado a temperatura ambiente, pueden regresar al refrigerador aun después de las 8 horas; para un uso futuro. El medicamento no se debe calentar y refrigerar más de una vez. Los frascos con producto residual deben desecharse. El medicamento reconstituido deberá conservarse entre 2° a 30°C, y utilizarse en las siguientes 24 horas.

Advertencia complementaria

Antes de su administración, se debe revisar si no hay decoloración en la suspensión. El color del surfactante pulmonar natural (suspensión) es blanquecino a café claro. Si ocurre sedimentación durante el almacenamiento, se debe girar suavemente el frasco ampola (no agitar) para redispersar. Puede aparecer un poco de espuma durante el manejo, el que es inherente a la naturaleza del producto.

El surfactante natural solo puede ser administrado a los recién nacidos que se encuentren con ventilación mecánica e intubación endotraqueal. Solo debe administrarse por vía intratraqueal, nunca se deberá aplicar por vía intramuscular o intravenosa. Los recién nacidos no deben ser intubados con el único propósito de aplicar el surfactante pulmonar. Se debe aspirar la cánula antes de la aplicación del medicamento. La observación clínica cuidadosa y el monitoreo frecuente de la oxigenación sistémica son esenciales para evitar la hiperoxia.

Algunas presentaciones del fármaco, requieren ser reconstituidas con agua purificada, por presentarse en polvo. Es conveniente leer las especificaciones del producto, según el proveedor o fabricante.

OFLOXACINO

R: C

Solución ótica 0,3% / 5 mL

Indicaciones

Infecciones óticas causadas por microorganismos sensibles: **(1)** Otitis externa (*Escherichia coli*, *Stafilococos aureus*, *Pseudomona aeruginosa*). **(2)** Otitis media supurativa crónica (*Stafilococos aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomona aeruginosa*). **(3)** Otitis media aguda (*Stafilococos aureus*, *Streptococo pneumoniae*, *Haemofilus influenzae*, *Moraxela catarrhalis*, *Pseudomona aeruginosa*).

Dosis

Adultos: Otitis externa: aplicar 10 gotas en cada canal auditivo afectado, 1 v/d por 7 d.

Otitis media supurativa crónica con perforación de las membranas del tímpano (mayores de 12 años): aplicar 10 gotas en cada canal auditivo afectado, 2 v/d por 14 d.

Niños: Otitis externa (entre 1 a 12 años de edad): aplicar 5 gotas en cada canal auditivo afectado, 1 v/d por 7 d. Otitis media aguda (entre 1 a 12 años de edad con tubos de timpanotomía): aplicar 5 gotas en cada canal auditivo afectado, 2 v/d por 10 d.

Farmacocinética

La absorción del fármaco en el canal auditivo es mínima; sin embargo, ésta se incrementa si la membrana del tímpano está perforada. El destino metabólico y de eliminación no ha sido totalmente dilucidado. El fármaco es excretado a través de los riñones y heces.

Precauciones

(1) Embarazo: no hay estudios clínicos adecuados y controlados en gestantes. No deberá ser

administrado durante el embarazo y la lactancia, excepto cuando los beneficios potenciales justifiquen su uso. **(2) Pediatría:** no se conoce si luego de la administración ótica el fármaco se distribuye en la leche materna. La seguridad y efectividad en niños menores de 1 año no ha sido establecida.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a ofloxacino o a otras quinolonas.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: reacciones en el lugar de aplicación: ardor, prurito, enrojecimiento, erupción cutánea, hinchazón, mareos, vértigo, alteración del gusto, dolor de oídos, entumecimiento, hormigueo.

Raras: fiebre, cefalea, otorragia, faringitis, sinusitis, rinitis, taquicardia, tinnitus.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Debido a las mínimas cantidades de fármaco activo presente en la solución, no son de esperarse manifestaciones por ingesta accidental. Una sobredosis tópica podrá ser lavada con agua tibia.

Interacciones

No se han descrito a la fecha.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente entre 15°C a 25°C.

Información básica para el paciente

Descontinuar la medicación inmediatamente al primer signo de rash o reacción alérgica.

Advertencia complementaria

El uso prolongado, mayor al tiempo de tratamiento, puede conllevar al sobrecrecimiento de gérmenes no sensibles.

SOLUCIONES CORRECTORAS DE TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO BÁSICO

27.1 Orales

SALES DE REHIDRATACIÓN ORAL R: NO SE REPORTAN

Polvo 20,5 g/L

Fórmula con bicarbonato: cada sobre de 27,5 g contiene: cloruro de sodio 3,50 g; cloruro de potasio 1,50 g; bicarbonato de sodio 2,50 g; glucosa anhidra 20,0 g.
Fórmula con citrato: cada sobre de 27,9 g contiene: cloruro de sodio 3,50 g; cloruro

de potasio 1,50 g; citrato trisódico dihidratado 2,90 g; glucosa anhidra 20,0 g.

Indicaciones

(1) Restitución de agua y electrolitos VO. (2) La OMS indica utilizar las Sales para Rehidratación Oral para la prevención y tratamiento de la deshidratación leve y moderada debida a enfermedades diarreicas agudas de lactantes, niños y adultos.

Dosis

Tratamiento de la deshidratación leve a moderada. Cantidad aproximada de Solución de Sales para Rehidratación Oral que debe darse en la primeras 4 a 6 horas (OMS).

Edad del paciente	2	4	5	8	10	12	18	2	3	4	6	8	15	adultos
	← meses →						← años →							
Peso en kg	3		5	7	9	11	13	15	20	30	40	50		
ml de solución	200-400		400-600		600-800		800-1000		1000-2000		2000-4000			

Basar los cálculos en la edad del paciente solo si no se conoce el peso. *Mantenimiento del estado de hidratación.* Administrar abundante agua u otros líquidos y alimentos adecuados o dar el pecho normalmente. Al mismo tiempo, después de cada deposición líquida, administrar al paciente la cantidad de solución de sales para rehidratación oral que se indica a continuación:

Adultos: tanto como sea necesario.

Niños: menores de 2 años: 50 - 100 mL (1/4 - 1/2 taza). Mayores de 2 años: 100 - 200 mL (1/2 - 1 taza).

Farmacocinética

La glucosa es absorbida activamente por el intestino normal y transporta sodio con ella en una relación aproximadamente equimolecular. Por lo tanto, hay una mayor absorción neta a partir de una solución salina isotónica con

glucosa que de una sin glucosa. Durante la diarrea aguda, la absorción de sodio se ve alterada y una solución salina sin glucosa puede incrementar el volumen de las heces por pasar por el intestino sin absorberse. Puesto que el sistema de absorción de la glucosa habitualmente se mantiene intacto durante la diarrea, la absorción neta de agua y electrolitos a partir de una solución isotónica de dextrosa y sal puede igualar o exceder el volumen de las heces diarreicas, aun si la pérdida es rápida. La reposición de potasio durante la diarrea aguda previene la hipokalemia, especialmente en los niños, en los cuales las pérdidas de potasio por las heces son mayores que en los adultos.

El agregado de bicarbonato o citrato a las soluciones de rehidratación oral tiene como finalidad corregir la acidosis metabólica causada por la diarrea y la deshidratación. Tiempo de efecto pico entre 8 a 12 horas.

Precauciones

(1) **Pacientes diabéticos e hipertensos:** vigilar por el contenido de glucosa y sodio. (2) **Insuficiencia renal:** puede causar hipernatremia o hiperkalemia. (3) **Oftalmología:** una sobrehidratación puede causar edema palpebral.

Contraindicaciones

Insuficiencia renal aguda y crónica. Alcalosis metabólica. Obstrucción intestinal, íleo paralítico, vómitos incoercibles, deshidratación severa. Insuficiencia cardíaca grave.

Reacciones adversas

Frecuentes: vómitos.

Raras: hipernatremia (somnolencia, taquicardia, presión arterial elevada, irritabilidad, inquietud, edema de pies y miembros inferiores). Edema palpebral. Vómitos, especialmente si se administra muy rápido.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

En una sobredosificación puede causar hipernatremia, sobrehidratación o hiperkalemia

en pacientes con deterioro renal. En estos casos suspender el tratamiento y concurrir al médico.

Interacciones

No se reportan.

Almacenamiento y estabilidad

No almacenar por más de 24 horas.

Información básica para el paciente

Disolver el contenido de un sobre en un litro de agua hervida fría, mezclando bien hasta su disolución total. Administrar la solución VO, en pequeños volúmenes y a intervalos regulares. Si es necesario, se puede administrar la solución por sonda naso gástrica. No utilizar agua mineral, jugos o bebidas gaseosas para preparar la solución. No hervir la solución. Eliminar el sobre abierto o la solución ya preparada una vez pasadas 24 horas. Preparar y usar soluciones frescas cada día.

Advertencia complementaria

Administrar la solución VO, en pequeños volúmenes y a intervalos regulares. Si es necesario, se puede administrar la solución por sonda nasogástrica. Preparar y usar soluciones frescas cada día. La solución (fórmula bicarbonato) preparada provee: glucosa 111 meq/L; sodio 90 meq/L; potasio 20 meq/L; cloruro 80 meq/L; bicarbonato 30 meq/L. La solución (fórmula citrato) preparada provee: glucosa 111 meq/L; sodio 90 meq/L; potasio 20 meq/L; cloruro 80 meq/L; citrato 30 mEq/L.

27.2 Parenterales

**SODIO
BICARBONATO**

R: C

Inyectable 8,4% / 20 mL

Indicaciones

(1) En estados acidóticos crónicos (acidosis urémica o acidosis tubular renal). (2) En acidosis leve a moderada. (3) En acidosis severa

el bicarbonato se administra por vía IV. (4) Como coadyuvante en el tratamiento uricosúrico de la gota. (5) En hiperacidez para proporcionar alivio sintomático. (6) En el tratamiento de úlcera péptica. (7) Como alcalinizante del pH de la orina.

Dosis

Adultos: *Alcalinizante sistémico:* en parada cardíaca: IV inicialmente 1 mEq/kg de peso corporal; puede repetirse 0,5 mEq/kg de peso corporal c/ 10 min que continúe la parada. En formas de acidosis metabólica menos urgente: infusión IV, de 2 a 5 mEq/kg de peso corporal, a lo largo de un período de 4 a 8 h. Alcalinizante urinario: IV, de 2 a 5 mEq/kg de peso corporal a lo largo de un período de 4 a 8 h.

Niños: Ver dosis usual para adultos.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 100%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** no se han descrito problemas en humanos; sin embargo, debe considerarse la relación riesgo - beneficio. (2) **Lactancia:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (3) **Pediatría:** no administrar a niños pequeños, a menos que sea bajo vigilancia médica. (4) **Uso crónico:** puede dar lugar a alcalosis sistémica. La cantidad de sodio que se absorbe también puede causar edema y aumento de peso. No tomar en un plazo de 1 a 2 horas después de la administración de otra medicación oral.

Contraindicaciones

Alcalosis metabólica o respiratoria, puede exacerbarse. Pérdida de cloruro debido al vómito o a succión gastrointestinal continua, riesgo aumentado de alcalosis severa. Evaluar riesgo - beneficio en anuria u oliguria, riesgo aumentado de retención excesiva de sodio. Condiciones edematosas que retienen sodio como cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción renal, toxemia del embarazo. Hipertensión, puede exacerbarse.

Reacciones adversas

Frecuentes: los suplementos de sodio podrían incrementar la presión sanguínea u ocasionar la retención de fluidos y el edema pulmonar en aquellos pacientes con riesgo, la hipocalcemia podría resultar agravada.

Raras: con el uso a largo plazo de sales de bicarbonato de sodio, se observa necesidad frecuente de micción, cefaleas continuas, pérdida del apetito continua, náuseas y vómitos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

El tratamiento recomendado para la alcalosis en la sobredosis de bicarbonato sódico consiste en reinspiración del aire expirado en una bolsa de papel o mascarilla. Administración parenteral de gluconato cálcico en los casos de alcalosis severa.

Interacciones

Medicamentos

Anticoagulantes orales derivados de la cimarina o de la nordiona: puede disminuir la absorción de los anticoagulantes reduciendo su eficacia; las dosis de estas medicaciones deben espaciarse con intervalos de varias horas.

Corticosteroides, glucocorticoides, mineralocorticoide, o corticotrofina (ACTH), especialmente con el uso terapéutico crónico: el uso simultáneo con bicarbonato sódico en dosis elevadas o frecuentes puede producir hipernatremia.

Anfetaminas o quinidina: inhibición de la excreción urinaria, pudiendo dar lugar a toxicidad.

Andrógenos o esteroides anabolizantes: puede aumentar la posibilidad de edema.

Antidisquinéticos: pueden reducir sus efectos debido a la adsorción de partículas.

Antimuscarínicos: puede disminuir la absorción, reduciendo la eficacia de los antimuscarínicos.

Benzodiazepinas: puede retrasar, pero no reducir la absorción de clordiazepóxido y de diazepam.

Diuréticos depletos: de potasio tales como: bumetaride; diuréticos tiazidicos: ácido etacúrico, furosemida, indepamida: puede aumentar el riesgo de alcalosis hipoclorémica.

Efedrina: la alcalinización urinaria, inducida por el bicarbonato, puede aumentar la vida media de la efedrina y prolongar la duración de su acción, especialmente si la orina permanece alcalina durante varios días.

Ketoconazol: el bicarbonato puede producir un aumento del Ph gastrointestinal, la administración simultánea puede dar lugar a una mareada reducción en la absorción del ketoconazol.

Quiridina: puede producirse inhibición de la excreción urinaria, pudiendo dar lugar a toxicidad; puede ser necesario ajustar la dosificación cuando se inicia o se interrumpe el tratamiento con bicarbonatos sódico.

Tetraciclinas orales: el bicarbonato puede disminuir su absorción debido al aumento del Ph intragástrico.

Suplementos de potasio: el uso simultáneo con la infusión de bicarbonato sódico disminuye las concentraciones séricas de potasio al inducir la entrada del ión potasio dentro de las células.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Pruebas de secreción ácida gástrica: el uso simultáneo con el bicarbonato sódico puede antagonizar el efecto de la pentagastrina o de la histamina en la evaluación de la secreción ácida gástrica; no se recomienda administrar bicarbonato sódico en la mañana de la prueba).

Valores de pH urinario y sistémico: pueden aumentar.

Almacenamiento y estabilidad

Las soluciones de bicarbonato sódico no deben someterse a temperaturas elevadas, se descompone y se convierte en carbonatos.

Información básica para el paciente

Seguir las instrucciones del médico o del fabricante. No ingerir simultáneamente con grandes cantidades de leche o derivados

Advertencia complementaria

El bicarbonato sódico es incompatible con ácidos, sales acídicas, muchas de las sales de alcaloides, ácido acetilsalicílico, salicilato de bismuto, clorhidrato de isoproterenol, bitartrato de norepinefrina, clorhidrato de dopamina y cloruro de tubocurarina. Con dosis elevadas o en insuficiencia real: cambios en el estado de ánimo o mental, dolor o concentraciones musculares, nerviosismo o inquietud, respiración lenta, sabor desagradable, cansancio o debilidad no habituales. Con el uso a largo plazo: necesidad frecuente de micción, dolor de cabeza continúa, pérdida del apetito continúa, náuseas o vómitos.

POTASIO CLORURO R: C

Inyectable 20% / 10 mL

Indicaciones

(1) Pacientes con stress y falta de aporte nutricional (déficit corporal de potasio paralelo al equilibrio nitrogenado negativo y la reposición de tejido magro implicará a su vez una necesidad de aporte paralelo de potasio). (2) Tratamiento o prevención de depleción de potasio. (3) Cuadros clínicos con deficiencia de potasio que incluye vómitos diarrea, drenaje de fluidos gastrointestinales, hiperadrenalismo, prolongado balance nitrogenado negativo, nutrición parenteral prolongada alcalosis metabólicas o acidosis diabéticas, anomalías de TGI con resultados de pobre absorción.

Dosis

Dieta promedio contiene 100 mEq de potasio/d.

Adulto: 80 - 100 mEq/d, en caso de usarlo como infusión endovenosa, se toma un EKG después de la infusión de los primeros 40 - 60 mEq, que debe indicar la velocidad de infusión requerida. En caso de déficit grave la terapia parenteral a una velocidad de administración no mayor de 20 mEq/d una dosis no mayor de 150 mEq.

En áreas críticas y con un monitoreo cardíaco se realizará retos de potasio: cloruro de sodio

0,9% 90u, cloruro de potasio 14,9% 10u, por volutrol a 1 hora por 2 - 3 veces, control sérico y EKG al final de cada reto de potasio.

Niños: IV, 0,5 a 1 mEq/kg/d; infundir a 0,3 o 0,5 mEq/kg/h, máximo a 1 mEq/kg/h y 30 mEq/ dosis; máximo 3 mEq/kg/d ó 40 mEq/m²sc/d.

Farmacocinética

El K⁺ intracelular actúa como un gran reservorio y mantienen la casi constancia del potasio sérico (3,5 - 5.0 mEq/L). Es regulado por la aldosterona. La excreción es por secreción tubular dependiente de: efecto mineralocorticoide: aldosterona ocasiona excreción de potasio. La concentración de potasio de la célula tubular renal al aumentar el potasio celular y disminuir el potasio sérico por alcalosis respiratoria o metabólica, se eleva la excreción de potasio. Durante la hipercalemia aguda (elevación de K⁺ sérico y disminución de K⁺ celular) existe una reducción de la excreción de K⁺.

Precauciones

La administración rápida puede producir arritmias o paro cardíaco.

Debe administrarse diluido como infusión lenta. La valoración de los niveles sanguíneos de potasio debe realizarse 3 veces en la primera semana y una o dos veces desde la segunda semana en adelante, a no ser que el paciente presente una patología que requiere monitorizarlo con mayor frecuencia para la nutrición parenteral.

Pacientes con insuficiencia renal pueden presentar una alteración en la excreción de potasio, por tanto, debe haber una restricción en su administración.

Contraindicaciones

No debe usarse cuando exista hiperpotasemia, ya que posteriores aumentos del potasio sérico pueden producir paro cardíaco. Debe evaluarse la relación riesgo beneficio en los siguientes casos: acidosis metabólica, oliguria, enfermedad de Addison no tratada, insuficiencia renal crónica; deshidratación aguda diarrea prolongada o severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: confusión, latidos cardíacos irregulares, entumecimiento y hormigueo en manos, pies o labios, disnea, ansiedad, cansancio, debilidad o pesadez en las piernas, dolor abdominal, dolor de pecho o garganta.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

De 2 - 2,5 mEq/kg de cloruro de potasio puede producir hipercalemia. Toxicidad moderada con niveles entre de 6,5 y 8 mEq/L; efectos severos con niveles sobre los 8 mEq/L.

En caso de hipopotasemia aguda: gluconato de calcio 10% 10 mL EV en 3 min c/4 - 6 horas, bicarbonato de sodio 8,4% 50 mL EVB en 10 minutos. Infusión en glucosa al 10% 500 mL con insulina cristalina 20 unidades en 30 minutos.

Interacciones

Medicamentos

Ácido, clorhidrato o cloruro de magnesio o de sodio: disminuye su solubilidad en agua.

Insulina: determina el flujo de potasio del extracelular al intracelular.

Glucósidos cardíacos: inhibe a la Na⁺/K⁺ ATPasa y la captación neta de potasio.

Succinilcolina: induce un aumento prolongado y proporcional a la dosis de la permeabilidad iónica de las células musculares y por tanto una prolongada salida de potasio.

Beta bloqueadores: interfiere con el depósito de potasio en el interior de las células musculares primando por la adrenalina.

Beta-adrenérgicos: provoca hipokalemia, ya que estimulan la captación de potasio por el músculo, mientras que los alfa-agonistas favorecen la hipercalemia al estimular la liberación del ión en el hígado, la adrenalina tiene las dos acciones.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C, a menos que el fabricante lo especifique de otra manera. Proteger de la congelación.

**GLUCOSA
EN AGUA /
GLUCOSA
SOLUCIÓN**

**R: NO SE
REPORTA**

Solución inyectable 10% / 1 000 mL, 33,3% / 20 mL, 5% / 1 000 mL, 5% / 500 mL, 5% / 100 mL y 5% / 250 mL

Indicaciones

(1) En regímenes con calcio, bicarbonato e insulina para el manejo de emergencia de hiperkalemia. (2) Para la corrección de la hiperglicemia, durante el tratamiento de cetoácidos diabética, cuando deben estar acompañadas de una infusión continua de insulina. (3) Reemplazo de fluidos y suplemento calórico en pacientes que no toleran la vía oral (por ejemplo en caso de diarrea más malabsorción o diarrea más vómitos severos). (4) Deshidratación severa: cuando la pérdida de fluidos es mayor del 8% del peso corporal. En este caso se usa la dextrosa al 5% o 10% (mejor si está asociada a electrolitos). (5) Deshidratación junto con problemas orgánicos por los cuales está contraindicada la vía oral (obstrucción intestinal, íleo paralítico, intestino perforado) En estos casos se usa dextrosa al 5% o 10%. La dextrosa al 50% se emplea para tratar la hipoglicemia aguda inducida por insulina. (6) Para tratar la hipoglicemia aguda en neonatos o niños pequeños, se emplea una dextrosa más concentrada que 10% pero menos concentrada que 50%. La dextrosa en distintas concentraciones se emplea también como fuente de carbohidratos en N.P.T.

Dosis

Adulto: de 2 a 5 mg/kg/min. Infusión IV.

Neonatos: Los neonatos a término suelen tolerar infusiones iniciales de 7 a 8 mg/kg/min y estas tasas rápidamente pueden incrementarse hasta 11 a 14 mg/kg/min sin que se produzca una intolerancia a la glucosa.

Farmacocinética

Se metaboliza a dióxido de carbono y agua en todos los tejidos del organismo. Si la glucosa plas-

mática está en exceso, se excreta una pequeña parte con la orina (en caso de no estar en exceso el 100% de la glucosa filtrada por el glomérulo es reabsorbida por los túmulos del nefrón y no se excreta nada): la vida media es variable y muy corta; y a su vez depende del grado de actividad que está desarrollando la persona.

Precauciones

Emplear con cuidado en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar, hipertensión, insuficiencia renal, obstrucción urinaria o hipovolemia.

Contraindicaciones

En el coma diabético. La dextrosa al 50% está contraindicada en pacientes con hemorragia intracraneal o intraespinal, en pacientes deshidratados con delirium tremens en pacientes con deshidratación severa y en pacientes con coma hepático y en anuria.

Reacciones adversa

Frecuentes: el uso prolongado de infusiones concentradas puede ocasionar flebitis, especialmente cuando la administración es periférica. La suspensión brusca de infusión prolongada puede ocasionar hipoglicemia, por hiperinsulinemia de rebote.

Poco frecuentes: a altas dosis: confusión, pérdida de la conciencia, edema pulmonar, hipertensión exacerbada e insuficiencia cardíaca congestiva, glicosuria, diuresis osmótica. Escaras y necrosis tisular, si ocurre extravasación con soluciones concentradas.

Tratamiento de la sobredosis

Depende del efecto adverso inducido; si se produce hiperglicemia, retirar la vía y administrar insulina. Si se produce hipervolemia, puede administrarse algún diurético.

Interacciones

Medicamentos

Diuréticos, antihipertensivos: clonidina, diazóxido, furosemida, tiacidas.

Psicofármacos: haloperidol, carbonato de litio, fenotiacidas, antidepresivos tricíclicos, fenitoína, levodopa.

Hormonas: catecolaminas, mineralocorticoides, progestágenos, estrógenos, glucagón, glucocorticoides.

AINE: indometacina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Para cuantificar la glucosa en plasma, no debe administrarse glucosa ni alimentos 10 horas antes de realizar la prueba.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar entre 15 a 30°C. Los envases deben ser rígidos y resistentes. No usar si se observan precipitados o colores extraños.

Información básica para el paciente

Seguir las instrucciones del médico o del fabricante. No debe administrarse si la solución no se encuentra perfectamente transparente. No usar si se observan precipitados o colores extraños.

Advertencia complementaria

La dosis a administrar en deshidratación depende del grado de evolución, por tanto se debe monitorizar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el estado de los ojos (hundidos o no), el estado de la piel (seca o turgente) y el flujo urinario. En hipoglicemia son importantes los signos clínicos pero también el nivel sanguíneo de glucosa sérica para determinar la dosis a usar. En nutrición parenteral total se calcula a través de la velocidad de infusión de la glucosa (VIG) (miligramos de glucosa por kg de peso) de acuerdo al estado general del paciente: no administrar soluciones de dextrosa sin NaCl en transfusiones de sangre; podría ocasionar aglutinación en los eritrocitos. Emplear venas centrales para infundir soluciones de dextrosa con una concentración mayor de 10%. No interrumpir abruptamente las soluciones hipertónicas.

Monitorizar en los pacientes la presión arterial, el peso corporal, los electrolitos séricos, el pH sérico y signos clínicos de deshidratación o sobrehidratación.

**GLUCOSA EN
AGUA + SODIO
CLORURO**

**R: NO SE
REPORTA**

Solución 5% + 0,9% / 1 L

Indicaciones

(1) Restitución o mantenimiento de volumen circulante en pacientes con pérdidas patológicas que requieren de aporte calórico y electrolítico: hemorragia quirúrgica o traumática, deshidratación, vómito, hiperhidrosis, insuficiente ingestión de líquidos. (2) Deshidratación: la reposición de líquidos y electrolitos. (3) El sodio es necesario para los humanos para mantener el balance de los sistemas de fluidos físicos. El sodio es también requerido para el funcionamiento de nervios y músculos. (Ver en Glucosa Solución).

Dosis

En caso de deshidratación; depende del grado de deshidratación, por tanto se debe monitorizar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el estado de los ojos (hundidos o no), el estado de la piel (seca o turgente) y el flujo urinario. En caso de hipoglicemia son importantes los signos clínicos pero también el nivel sanguíneo de glucosa sérica para determinar la dosis a usar.

Adultos y niños: la dosificación dependerá de las necesidades de cada paciente, peso corporal, edad, condición cardiovascular, renal y grado de alteración bioquímica. Deberá administrarse por infusión IV continua, según el tipo y la magnitud del disturbio.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 100%. Se metaboliza a dióxido de carbono y agua, en todos los tejidos del organismo. Si la glucosa plasmática está en exceso, se excreta una pequeña parte con la orina (en caso de no estar en exceso el 100% de la glucosa filtrada por el glomérulo es reabsorbida por los túmulos del nefrón y no se excreta nada): la vida media es variable y muy corta; y a su vez depende del grado de actividad que está desarrollando la persona.

Precauciones

(1) **Embarazo:** tomar en cuenta la hipertensión podría causar complicaciones graves. Controlar en caso de presentarse problemas de pre-eclampsia. (2) **Enfermedad cardíaca o pulmonar, hipertensión, insuficiencia renal, obstrucción urinaria o hipovolemia:** emplear con cuidado. La máxima velocidad de infusión es de 0,5g/kg/h.

Contraindicaciones

En pacientes diabéticos debe administrarse bajo estricto control médico. Así como en pacientes con falla cardíaca congestiva, edema periférico o pulmonar, insuficiencia renal, hipertensión y toxemia gravídica.

Reacciones adversas

Frecuente: confusión, pérdida de la conciencia, edema pulmonar, hipertensión exacerbada e insuficiencia cardíaca congestiva, flebitis, glicosuria, diuresis osmótica, escaras y necrosis tisular, hipokalemia, hiperglicemia.

Poco frecuentes: el uso prolongado de infusiones concentradas puede ocasionar flebitis, especialmente cuando la administración es periférica.

Raras: hipovolemia, hiperosmolaridad, se han reportado reacciones anafilactoides en al menos dos pacientes. En pediatría su uso es seguro, pero su uso no ha sido evaluado en prematuros.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

(Ver en Glucosa Solución)

Interacciones

(Ver en Glucosa Solución)

Almacenamiento y estabilidad

(Ver en Glucosa Solución)

Información básica para el paciente

(Ver en Glucosa Solución)

Advertencia complementaria

No administrar soluciones de dextrosa sin NaCl en transfusiones de sangre; esto podría

ocasionar aglutinación en los eritrocitos. Emplear venas centrales para infundir soluciones de dextrosa con una concentración mayor de 10%. No interrumpir abruptamente las soluciones hipertónicas. Monitorizar en los pacientes: la presión arterial, el peso corporal, los electrolitos séricos, el pH sérico y signos clínicos de deshidratación o sobrehidratación.

**RINGER
LACTATO****R: NO RE-
PORTADO****Solución inyectable 1 L****Indicaciones**

Es una solución de Ringer, para uso parenteral en infusión continua; indicada en la restitución o mantenimiento del volumen circulante, en pacientes con pérdidas patológicas que requieren de aporte calórico y electrolítico. Entre estas: hemorragia quirúrgica o traumática, deshidratación, vómito hiperhidrosis e insuficiente ingestión de líquidos.

Dosis

La cantidad de solución necesaria para restaurar el volumen de sangre normal es de 3 - 4 veces el volumen de sangre perdido.

Adultos: 500 - 3 000 mL/d.

Niños: 0 - 10 kg peso corporal: 100 mL/kg/d.

10 - 20 kg peso corporal: 1 000 mL + 50 mL por cada kg > 10 kg/d

> 20 kg peso corporal: 1 500 mL + 20 mL por cada kg > 20 kg/d.

Velocidad de perfusión: deberá ajustarse a la necesidad clínica del paciente en función de la edad, peso, condición clínica, del balance de fluido, de electrolitos y del equilibrio ácido - base. Cuando la solución se utilice como vehículo para la administración de otros medicamentos, la dosis y la velocidad de perfusión vendrán definidos por la naturaleza y régimen posológico del medicamento prescrito.

Farmacocinética

Dada la administración IV de la solución Ringer Lactato, no se producirá proceso de absorción.

Se distribuye por el compartimiento extracelular (un 25% en el espacio intravascular y un 75% en el intersticial), provocando aumento de volumen del mismo. Puesto que la solución Ringer Lactato es isotónica, la administración de esta solución no producirá cambios en la presión osmótica del líquido extracelular, por lo que no habrá paso de agua ni de iones al compartimiento intracelular. Prácticamente no hay ingreso hacia la célula. De todos los componentes de la solución, el lactato es el único que sufre un proceso de metabolismo celular. El lactato que se utiliza es el L-lactato, es decir en su forma fisiológica, isómero que, a diferencia del D-lactato, puede ser utilizado inmediatamente por el organismo humano, evitando los efectos tóxicos potenciales asociados con la presencia del D-lactato en la solución. El lactato se metaboliza principalmente en el hígado. Este ion, una vez transportado al interior de la célula, puede ser oxidado completamente hasta dióxido de carbono, con la consiguiente formación de agua y obtención de energía (vía oxidativa), o bien puede entrar en la vía de la gluconeogénesis para sintetizar glucosa. Por ambos procesos, se genera bicarbonato. La eliminación de agua y de los diferentes iones que conforman la solución Ringer Lactato tiene lugar principalmente excreción a nivel renal, siendo eliminado el resto a través de la piel, de los pulmones y del aparato digestivo. Cuando se añade medicación a la solución Ringer Lactato, la farmacocinética de la solución en general dependerá de la naturaleza del medicamento utilizado.

Precauciones

(1) Embarazo. **(2) Lactancia:** siempre que la administración sea correcta y controlada no deben esperarse efectos indeseados.

Contraindicaciones

No usar en pacientes con hipernatremia, hiperpotasemia, hipercalcemia, hipercloremia y alcalosis.

Reacciones adversas

Sobrehidratación. El tratamiento es el de la intoxicación hídrica: diuréticos. Puede ocurrir alcalosis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En caso de sobredosis, se debe suspender la terapia parenteral hasta alcanzar valores normales por determinaciones de laboratorio. El tratamiento contempla el uso de diuréticos. Si hubiera un cuadro de alcalosis, se trata con cloruro de amonio vía endovenosa solución al 2%.

Interacciones

Medicamentos

Relacionadas con la presencia de sodio

Corticoides/esteroides o ACTH: asociación con la retención de agua y sodio.

Carbonato de litio: incremento de la excreción renal del litio, dando lugar a una disminución de la acción terapéutica de éste.

Relacionadas con la presencia de potasio

Diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, espironolactona, triamtereno.

Inhibidores del enzima convertidor de

angiotensina (IECA): captopril, enalapril y, por extrapolación, los antagonistas de los receptores de angiotensina II: candesartán, telmisartán, eprosartán, irbesartán, losartán, valsartán.

Fármacos nefrotóxicos: tacrolimus y ciclosporina, riesgo de provocar hiperpotasemia potencialmente mortal.

Relacionadas con la presencia de calcio

Glucósidos digitálicos cardiotónicos (digoxina y metildigoxina): arritmia cardíaca seria o mortal por intoxicación digitálica.

Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, altizida, mebutizida y bendroflumetiazida) o vitamina D: riesgo de hipercalcemia cuando se administran con calcio.

Relacionadas con la presencia de lactato

Fármacos ácidos como los salicilatos y barbituratos: cuyo aclaramiento renal se incrementa debido a la alcalinización de la orina que provoca el bicarbonato resultante del metabolismo del lactato.

Fármacos alcalinos como los simpaticomiméticos (efedrina y pseudoefedrina) y estimulantes (anfetamina y dexanfetamina): prolongan su vida media por disminución del

aclaramiento renal, pudiendo provocar toxicidad.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener por debajo de 25°C.

Información básica para el paciente

Es recomendable desinfectar el tapón de goma antes de perforarlo con el equipo de inyección.

Advertencia complementaria

En general, cualquier fármaco potencialmente nefrotóxico puede ocasionar alteraciones hidroelectrolíticas, por lo que la administración conjunta con soluciones electrolíticas, como es el caso de la solución ringer lactato, debe ser evitada.

Para administración parenteral exclusiva. Realizar frecuentes controles de balance hídrico e iónico.

SODIO CLORURO

R: A

Solución inyectable 0,9% (5 mL, 20 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL, 1 L)

Indicaciones

(1) La solución hipertónica de NaCl al 20% está indicada en todos los casos de deshidratación, en general, en todos aquellos estados en los que se requiera establecer el equilibrio electrolítico del sodio y del cloro. (2) La solución fisiológica isotónica inyectable está indicada en procesos de deshidratación secundaria por depleción de sodio o deshidratación hipotónica. (3) Pacientes sometidos a cirugía y con complicaciones quirúrgicas presentan variación en cuanto a sus necesidades de sodio. (4) En la contracción uterina (relacionado con el daño a las células que produce liberación de prostaglandinas). (5) En casos de hiponatremia que puede ser: leve (Na^+ sérico mayor a 120 mEq/L) y asintomática o severa (Na^+ sérico mayor a 120 mEq/L) y sintomática.

Dosis

Valores normales de Na^+ en adultos: 60 mEq/kg de peso corporal.

Valores normales de excreción de Na^+ en orina adultos: 80 - 220 mEq/24 h.

Valores normales de excreción de Na^+ en orina niños: 40 - 180 mEq/24 h.

En casos de deshidratación hipotónica: usual 500 mL, máxima por vez 1 000 - 2 000 mL. Máximo por día 5 000 mL de solución hipotónica.

El requerimiento nutricional de sodio en adultos es de 180 - 200 mEq/d; en niños es de 2 - 4 mEq/kg/d

En un déficit severo de 4 a 8 L, puede administrarse de 2 a 3 L de cloruro de sodio isotónico c/2 a 3 h, por lo general de ahí en adelante la infusión puede ser una proporción más baja.

Farmacocinética

La absorción sistémica normalmente es mínima cuando la administración se realiza de modo adecuado. Es regulado por la aldosterona.

Precauciones

(1) **Embarazo:** categoría de riesgo para el embarazo A. (2) **Lactancia:** no se han realizado estudios que demuestren problemas. (3) **Geriatría:** debe evaluarse la presión venosa yugular (central) del atrio derecho, las bases de los pulmones deben ser examinados de las crepitaciones. (4) **Insuficiencia hepática.** (5) **Insuficiencia renal:** puede producirse retención de sodio con la consiguiente agravación de edemas, sobrecarga de líquidos, ICC. (6) **Hipertensión arterial:** puede producirse retención de sodio. (7) **Pruebas clínicas:** la valoración de los niveles sanguíneos de sodio deben realizarse 3 veces en la primera semana y una a dos veces desde la segunda semana en adelante, a no ser que el paciente presente una patología que requiera una mayor frecuencia para monitorizarlo en nutrición parenteral. Debe evitarse la administración excesiva; la presión venosa yugular debe evaluarse, las bases de los pulmones deben ser examinados de las crepitaciones.

Contraindicaciones

Diabetes, edemas nefríticos, anemia.

Reacciones adversas

Frecuentes: fiebre, sofoco, enrojecimiento de la cara.

Poco frecuentes: dolor agudo abdominal inferior, dolor de cabeza, sensación de calor en labios y lengua, entumecimiento de la punta de los dedos, dolor en la parte baja de la espalda, pelvis, estómago, sed repentina o sabor salado en la boca.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Se presenta hipertensión en individuos susceptibles.

Interacciones**Medicamentos**

Ácidos minerales, sales solubles de plata, plomo, mercurio: incompatibilidad con sodio cloruro.

Oxitocina: uso simultáneo con solución salina puede producir respuesta hipertónica intensa causando laceración cervical en el feto.

Hormonas antidiuréticas y análogos; vasopresina y oxitocina, diuréticos: tiazidas, furosemida y ácido etacrínico, carbamazepina, opiáceos, clorpropamida, salicilatos, AINE: pueden causar hiponatremia.

Clofibrato, ciclofosfamida, colchicina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Valoración fisiológica de concentraciones de fibrinógeno, factor V, factor VIII, concentración de hematocrito y recuento de plaquetas (pueden aumentar aunque el riesgo de hemorragia es normalmente bajo).

La concentración de fibrina, unión de plaquetas, TP, TPT: pueden aumentar en las primeras 12 - 14 horas siguientes a la administración de solución salina hipertónica, aunque el riesgo de hemorragia es normalmente bajo.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C, a menos que el fabricante lo especifique de otra manera. Proteger de la congelación.

Información básica para el paciente

Para ayudar a que se excrete el sodio, se recomienda que las pacientes beban al menos 2 Litros de agua en el día de la administración de la solución salina hipertónica.

Advertencia complementaria

El sodio es el catión principal en el líquido extracelular. Regula al volumen plasmático, el equilibrio ácido - básico, función nerviosa y muscular Na^+ / K^+ ATPasa. No es considerado tóxico.

Una accidental sustitución de cloruro de sodio por lactosa en fórmulas a bebés ha ocasionado fatales envenenamientos. Los valores urinarios de excreción de sodio deben interpretarse según el contexto clínico de cada paciente, ya que existen múltiples factores que influyen la excreción urinaria de sodio, como el grado de función renal. En fístula pancreática se pierden volúmenes con concentración de sodio similares a las del suero.

SOLUCIÓN POLIELECTROLÍTICA	R: NO SE REPORTA
-------------------------------	---------------------

Solución inyectable 1 L

La solución polielectrolítica contiene por cada 1 000 mL, 90 mmol, 20 mmol de potasio, 80 mmol de cloro, 30 mmol de lactado y 111 mmol de glucosa.

Indicaciones

Depleción severa del volumen extracelular por enfermedad diarreica; para reposición del volumen dentro de las primeras 4 horas, luego continuar con hidratación oral, administrando sales para rehidratación oral.

Dosis

La dosis de la solución polielectrolítica está determinada por varios factores como edad, peso y condición clínica del paciente.

Adulto: De acuerdo a requerimientos y gravedad de síntomas.

En los pacientes deshidratados graves que pierden 10% o más de su peso corporal en

fluidos. El volumen a infundir no debe ser menor a 100 mL/kg, el cual será administrado como la mitad del requerimiento en la primera hora y el resto en las horas subsiguientes.

Niños: Según criterio médico.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 100%.

Precauciones

(1) **Embarazo:** la carga de sodio puede producir edemas. (2) **Lactancia:** no se han realizado estudios que demuestren problemas (3) **Pediatría, geriatría:** riesgo de sobrecarga de sodio, potasio y agua. (4) **Insuficiencia hepática:** puede incrementar el edema por sobrecarga de sodio. (5) **Insuficiencia renal:** riesgo de hipercalemia y excesiva retención de sodio, edema. (6) **Hipertensión arterial:** puede exacerbarse por sobrecarga de sodio. (7) **Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia circulatoria, edema periférico y pulmonar, preeclampsia:** pueden agravarse. (8) **Hipoproteinemia hipovolemia, obstrucción del tracto urinario:** causa retención de sodio.

Contraindicaciones

Hipernatremia, hipercalemia, retención de fluidos insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda o crónica descompensada, shock.

Reacciones adversas

No se reporta.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Medidas generales. Para hipernatremia, uso de soluciones hipotónicas. Para retención de fluido: promover diuresis, tratar otras condiciones sintomáticas.

Interacciones

No se reportan.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 - 30°C a menos que el fabricante lo especifique de otra manera. Proteger de la congelación.

Información básica para el paciente

Seguir las instrucciones del médico o del fabricante.

Advertencia complementaria

Deben monitorizarse las funciones vitales y las concentraciones séricas de electrolitos.

27.3 Diversos

AGUA PARA INYECCIÓN

Inyectable 1 mL, 2 mL, 5 mL, 10 mL

Indicaciones

(1) Vehículo para disolver medicamentos inyectables. (2) Indicada para la limpieza de heridas y abscesos, irrigación de órganos y cavidades. Irrigación vesical y articular. Se administra colocando un set de irrigación que se aplica punzando la tapa de jebes ubicada en la bolsa, el cual se coloca en un soporte, y por gravedad y con la regulación del goteo se irriga la zona deseada.

Dosis

El volumen se determina según el medicamento inyectable que se requiere disolver.

Farmacocinética

Biodisponibilidad de 100%. La pérdida de agua por los riñones variará con la carga de solutos y la concentración de hormona anti-diurética.

Precauciones

Debido a que la solución no contiene bacteriostáticos, una vez que el envase ha sido abierto debe ser utilizado en su totalidad o desechar el líquido sobrante. Esta solución no es isotónica y es hemolítica.

Contraindicaciones

Contraindicada en zonas de sangrado venoso abundante para evitar el ingreso de agua por las venas, previniendo la hemodilución. No usar para resección transuretral.

Reacciones adversas

No se reporta efectos adversos.

Tratamiento de sobredosis y de reacciones adversas graves

No se reportan.

Interacciones

No se reportan.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No descrita.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en envases monodosis de vidrio o de plástico, de tamaño no superior a 1 L. Los envases de vidrio son preferentemente de vidrio Tipo I o Tipo II.

Información básica para el paciente

Seguir las instrucciones del médico o del fabricante.

Advertencia complementaria

El agua para inyección se prepara a partir de agua para inyección esterilizada y envasada de manera adecuada. Antes de irrigar, observar la integridad del envase y la transparencia de la solución.

No es adecuada para inyecciones intravasculares si antes no se convierte en isotónica mediante la adición de un soluto adecuado.

Las deficiencias de vitaminas son actualmente raras; y es más probable que suceden como resultado de un cuadro de desnutrición general, estado de malabsorción intestinal, alcoholismo, terapia con hemodiálisis, Nutrición parenteral total o como resultado de un error innato del metabolismo.

Las vitaminas pueden llevar a cabo sus funciones en el organismo sano, debido a que una dieta adecuada en calidad y cantidad cubre sus necesidades. Se tiene pacientes con necesidad de complementar oral enteral o parenteral, como consecuencia de una absorción deficiente o de grades demandas secundarias al estrés. Como consecuencia de una absorción deficiente o de grades demandas secundarias al estrés, causadas por distintas enfermedades de importancia. Las vitaminas no pueden sintetizarse dentro del organismo y se requiere como constituyente de la dieta solo en cantidades pequeñas, funcionan como cofactores catalizadores para algunas reacciones biológicas.

Son aceptables tres tipos de uso clínico para las vitaminas:

Estados carenciales definidos (como el escorbuto, anemia perniciosa).

Estados deficitarios en personas predispuestas (como en las gestantes, pacientes en hemodiálisis).

Para el tratamiento de problemas diferentes a los estados carenciales (como la metahemoglobinemia).

ÁCIDO ASCÓRBICO R: C

Tableta 100 mg

Indicaciones

(1) Prevención y tratamiento del escorbuto (deficiencia de ácido ascórbico). (2) Usado en altas dosis para acidificar la orina en pacientes con infecciones del tracto urinario. (3) En metahemoglobinemia -tratamiento de segunda línea-, los requerimientos de ácido ascórbico pueden incrementarse durante los períodos de infección, trauma, embarazo y lactancia.

Dosis

Adultos: Deficiencia de ácido ascórbico: dosis de 100 a 500 mg/d VO o IM.

Acidificación de la orina: dosis de 3 a 12 g/d dividida c/4 h.

Gestantes: 70 mg. Lactantes 90 a 95 mg.

Niños: Profiláctico: dosis de 30 a 60 mg/d dependiendo de la edad por VO o IM.

Escorbuto: 100 mg 3 v/d por 1 sem. y después 100 mg diariamente hasta disminuir los síntomas clínicos.

RNPT: 25 (unidades /kg/d). **RNT - 1 año:** 80 (unidades /kg/d).

Farmacocinética

Se alcanzan niveles séricos pico en 2 a 3 h. Distribución amplia. Metabolismo hepático por oxidación y sulfatación. Existe un umbral específico renal para el ácido ascórbico; cuando los niveles sanguíneos son altos, el ácido ascórbico es excretado en la orina; mientras que si los niveles son inferiores al umbral muy poco ácido ascórbico es aclarado en orina.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria. Riesgo de categoría C, no se han documentado problemas bajo una ingesta normal de vitamina C, pero la administración de grandes dosis durante el embarazo ha provocado escorbuto en el neonato. (2) **Lactancia:** la vitamina C se excreta en la leche materna en concentraciones de 2 a 3 veces mayores que las presentes en la sangre de la madre, los estudios realizados no reportan problemas con dosis terapéutica. (3) **Pediatría:** las necesidades diarias varían según la edad; no existe problemas en administrar en dosis adecuadas, según su peso corporal. (4) **En diabetes:** usar cuidadosamente en diabéticos y pacientes propensos a cálculos renales preexistentes (p/e pacientes dializados) no deberían tomar dosis excesivas por periodos de tiempo prolongado. (5) **En deficiencia de G-6PDH:** usar cuidadosamente en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, altas dosis pueden causar anemia hemolítica. (6) **En hemocromatosis, talasemia, o anemia sideroblástica:** altas dosis pueden incrementar absorción de hierro. (7) **Geriatría:** no se han realizado estudios adecuados y bien controlados. (8) **Odontología:** uso excesivo de comprimidos masticables de ácido ascórbico puede producir descomposición del esmalte y aumento de la incidencia de caries. (9) **Insuficiencia renal:** debe restringirse el consumo de ácido ascórbico en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados bajo hemodiálisis y en aquellos pacientes con litiasis renal recurrente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ácido ascórbico. Las personas propensas o con historial médico de litiasis renal y gota no deben tomar dosis elevadas de vitamina C.

Reacciones adversas

Frecuentes: renal: hiperoxaluria con dosis elevadas.

Poco frecuentes: mareos (con la administración intravenosa rápida). Con dosis elevadas:

diarreas, debilidad, fatiga, dolor abdominal, poliurea, cefalea, acidez, náusea, vómitos.

Raras: ruptura del esmalte con uso excesivo de tabletas masticables.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Aplicar medidas generales. Luego de una ingestión masiva se debe realizar una diuresis forzada con líquidos.

Interacciones

Medicamentos

Ácido acetilsalicílico: disminuye los niveles del ácido ascórbico, incrementándose los niveles del ácido acetilsalicílico.

Contraceptivos orales: incrementa el efecto contraceptivo.

Deferoxamina: el uso simultáneo puede potenciar la toxicidad tisular del hierro especialmente en el corazón.

Disulfiram: el uso crónico y a dosis elevadas de ácido ascórbico puede interferir con la interacción disulfiram - alcohol.

Fosfato de celulosa y sodio: puede originar que el ácido ascórbico se metabolice a oxalato.

Flufenazina: disminuye los niveles de flufenazina.

Hierro: aumenta su absorción. La saturación del ácido ascórbico aumenta considerablemente la excreción de hierro en aquellos pacientes que reciben tratamiento por una sobredosificación del metal, por medio de infusión subcutánea de desferrioxamina.

Mexilitina: a dosis elevada puede acelerar la excreción renal de mexilitina.

Warfarina: disminuye su efecto, con dosis de 10 g/d de ácido ascórbico. Disminuye la acción de anticoagulantes cumarínicos, atropina y quinidina, y puede interferir sobre la intensidad y duración de la acción de la dihidroxicumarina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Resultado falso positivo de glucosa en orina con el reactivo sulfato cúprico.

Resultado falso negativo de glucosa en orina por el método de glucosa oxidasa.

Resultado falso negativo de sangre oculta en heces después de 48 a 72 horas de la ingestión de ácido ascórbico.

Puede disminuir el pH urinario, con dosis elevadas de ácido ascórbico pero no de ascorbato sódico.

Puede disminuir concentraciones séricas de bilirrubina.

Pueden aumentar concentraciones de oxalatos en orina en pacientes que reciben dosis elevadas de ácido ascórbico.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 30°C. Mantener en su envase original. Proteger del calor, luz y humedad. Es fotosensible.

Información básica para el paciente

No tomar más de la dosis recomendada. Tomar con un vaso lleno de agua. Comunicar si presenta dolor al miccionar. Evitar la inyección intravenosa rápida.

Advertencia complementaria

No se han documentado problemas durante la lactancia bajo una ingesta de vitamina C normal. Sin embargo, dosis elevadas repetidas pueden ocasionar un aumento del metabolismo del ácido ascórbico que originen escorbuto cuando la ingesta sea normalizada. No usar como sustituto de una dieta equilibrada.

Las personas que consumen altas dosis y desean reducir la ingestión deben hacerlo de forma gradual y no drásticamente.

ÁCIDO FÓLICO

R: A

Tableta 500 µg (0,5 mg)

Indicaciones

(1) Prevención y el tratamiento de los estados carenciales de ácido fólico. (2) Es necesario un aporte suplementario en pacientes que reciben nutrición parenteral total (NPT), en los que experimentan una rápida pérdida de peso o en aquellos con malnutrición, debido a su insuficiente ingesta dietética. (3) Las necesidades de todas las vitaminas son mayores

durante el embarazo y la lactancia. (4) El ácido fólico se emplea en el diagnóstico de la deficiencia de folato. (5) No se ha demostrado que el ácido fólico sea eficaz para prevenir los trastornos mentales.

Dosis

Adultos: Suplemento dietético: VO, 100 µg (0,1 mg)/d (hasta 1mg al día en el embarazo). Esta dosis se aumenta hasta 500 µg (0,5 mg) a 1 mg, cuando existan estados que producen un aumento de las necesidades.

Tratamiento de la deficiencia: Inicial VO: 250 µg (0,25 mg) a 1 mg/d hasta que se produzca respuesta hematológica. Mantenimiento: VO 400 µg (0,4 mg)/d, 500 µg (0,8 mg) en embarazo y lactancia. Deficiencia de folato, VO de 100 a 200 µg (0,1 a 0,2 mg)/d por 10 días, además de una dieta baja en ácido fólico y vitamina B12.

Niños: Suplemento dietético: VO 100 µg (0,1 mg)/d; se aumenta hasta 500 µg (0,5 mg) a 1mg cuando existan estados que producen un aumento de las necesidades. Para los lactantes alimentados con fórmulas a base de leche de cabra, se recomienda una dosis de 50 µg (0,05 mg)/d. Tratamiento de la deficiencia inicial, VO 250 µg (0,25 mg) a 1 mg/d hasta que se produzca respuesta hematológica. Dosis de mantenimiento en lactantes, VO 100 µg (0,1 mg)/d. Niños hasta 4 años VO hasta 300 µg (0,3 mg)/d. Niños mayores de 4 años VO 400 µg (0,4 mg)/d.

Farmacocinética

Se absorbe casi completamente en el TGI; sin embargo, la absorción de folatos de los alimentos disminuye en los síndromes de malabsorción. Se une ampliamente a proteínas plasmáticas. Se almacena y se metaboliza en el hígado. El ácido fólico, en presencia de ácido ascórbico, se convierte en su forma metabólicamente activa (ácido tetrahidrofólico), mediante la dihidrofolato reductasa. Eliminación renal como metabolitos. Las cantidades superiores a las necesidades diarias se excretan en la orina, como producto inalterado.

Precauciones

(1) **Embarazo:** atraviesa la barrera placentaria, los estudios realizados no han reportado problemas, puede reducir la incidencia de defectos del tubo neural, administrándolo antes o al inicio de la gestación. (2) **Lactancia:** se distribuye en la leche materna en cantidad suficiente para los requerimientos del lactante. (3) **Pediatría y geriatría:** los estudios realizados no han documentado problemas. (4) **Insuficiencia renal:** pacientes en régimen de diálisis no requiere suplemento de ácido fólico. (5) **Insuficiencia hepática:** no requiere ajuste de la dosis.

Contraindicaciones

La relación riesgo - beneficio debe evaluarse en anemia perniciosa: el ácido fólico corrige las anomalías hematológicas, pero los problemas neurológicos progresan irreversiblemente; no se recomiendan dosis de ácido fólico superiores a 0,4 mg al día hasta que se haya descartado la presencia de anemia perniciosa, excepto durante el embarazo y la lactancia. El ácido fólico no debe administrarse como agente único en el tratamiento de las anemias perniciosas, ya que pueden enmascarse los síntomas originados por la carencia de vitamina B₁₂.

Reacciones adversas

Raras: con la administración de ácido fólico no se han descrito otras reacciones adversas más que una reacción alérgica, incluso a dosis de hasta 10 veces la ración dietética recomendada durante 1 mes. Incidencia rara; fiebre o rash cutáneo (reacción alérgica).

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Con grandes dosis se presenta coloración amarilla de la orina pero no requieren atención médica.

Interacciones

Medicamentos

Antibióticos: pueden interferir con el método de ensayo microbiológico utilizado para deter-

minar las concentraciones de ácido fólico en suero y en eritrocitos y pueden producir resultados falsamente bajos.

Corticosteroides, analgésicos (uso a largo plazo), anticonvulsivos del grupo hidantoína, estrógenos: pueden aumentar las necesidades de ácido fólico, y disminuir los efectos de los anticonvulsivos mediante antagonismo con sus efectos sobre el SNC.

Cloramfenicol: puede antagonizar la respuesta hematológica al ácido fólico. La respuesta hematológica debe ser monitorizada.

Colestiramina: pueden interferir la absorción del ácido fólico. Los pacientes tratados con ambos fármacos deberán recibir el ácido fólico 1 hora antes o 4 - 6 horas después de la colestiramina.

Metotrexate, pirimetamina, triamtereno, trimetoprima: actúan como antagonistas del folato por inhibición de la hidrofolato reductasa; es más significativo con dosis elevadas y/o el uso prolongado; en los pacientes a los que se administran estos medicamentos se debe utilizar folinato cálcico en lugar de ácido fólico.

Pirimetamina: el tratamiento de este fármaco y ácido fólico a pacientes con leucemia, para combatir una infección por *Pneumocystis carinii*, ocasiona una exacerbación de los síntomas de la leucemia. También se ha comunicado que el ácido fólico interfiere con la acción de la pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis. No se conocen bien las implicaciones clínicas de esta interacción.

Sulfamidas, incluyendo la salazosulfapiridina: inhiben la absorción de folato; pueden aumentar las necesidades de ácido fólico, en los pacientes que reciben salazosulfapiridina.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Con los valores fisiológicos las concentraciones de Vitamina B₁₂ en sangre pueden reducirse mediante la administración de dosis grandes y continuas de ácido fólico.

Almacenamiento y estabilidad

Proteger del calor y de la luz directa.

Información básica para el paciente

Posible coloración amarilla de la orina. No debe preocupar. La forma oral suele contener lactosa y, por tanto deben prevenirse los pacientes con intolerancia a este azúcar. Las mujeres embarazadas o que están planeando un embarazo, deben tomar un suplemento multivitamínico con ácido fólico todos los días. Muchos alimentos ahora son fortificados con ácido fólico para ayudar a prevenir defectos congénitos.

Advertencia complementaria

En diálisis: se elimina por hemodiálisis; por ello, estos pacientes deben recibir mayores cantidades (de 100 a 300% de la ración diaria recomendada en los EE.UU.) (USRDA).

No debe administrarse solo o en combinación con cantidades inadecuadas de vitamina B₁₂ para el tratamiento de anemia megaloblástica no diagnosticada, debido a que puede producir una respuesta hematopoyética en pacientes con anemia megaloblástica debido a déficit de vitamina B₁₂, sin prevenir el agravamiento de síntomas neurológicos. Esto produce un enmascaramiento del déficit real y puede provocar daño neurológico serio. Cáncer: a menos que la anemia sea una complicación importante y si se prueba que es megaloblástica, ya que existen tumores folato-dependientes.

La megadosis no se recomienda salvo consejo médico. Dosis omitida: no debe preocupar debido a la cantidad de tiempo necesaria para la depleción; recordar tomarla según prescripción.

Muchas formulaciones de ácido fólico para uso parenteral contienen alcohol bencílico como preservante. El alcohol bencílico puede causar graves reacciones alérgicas en personas hipersensibles.

También deben evitarse los preparados de ácido fólico con alcohol bencílico en los neonatos, ya que el alcohol bencílico ha sido asociado con una condición fatal de acidosis metabólica y disfunción del sistema nervioso central y de los riñones.

CALCITRIOL

R: C

Inyectable 1 µg/mL**Tableta 0,25 µg****Indicaciones**

(1) Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida. (2) Osteodistrofia renal en pacientes con falla renal crónica, particularmente aquellos sometidos a hemodiálisis. (3) Hipoparatiroidismo postoperatorio; hipoparatiroidismo idiopático; pseudohipoparatiroidismo. (4) Tratamiento de raquitismo dependiente de vitamina D.

Dosis

Oral. La dosis con calcitriol debe individualizarse. Es recomendable iniciar con una dosis diaria de 0,25 µg de calcitriol y determinar por lo menos 2 v/sem el nivel de calcio sérico. En caso de requerirse, se harán incrementos de 0,25 µg/d, evaluables cada mes, hasta lograr que los niveles séricos de calcio alcancen valores normales. Si aparece hipercalcemia, el tratamiento deberá interrumpirse de inmediato y hasta que se logre la normocalcemia.

Monitoreo de los pacientes: durante la fase de estabilización del tratamiento con calcitriol, los niveles séricos de calcio se revisarán al menos dos veces a la semana. Cuando se haya determinado la dosis óptima de calcitriol, deberán monitorearse los niveles séricos de calcio cada mes.

Osteoporosis posmenopáusica: la dosis diaria es de 0,25 µg 2 v/d. Los niveles de calcio sérico y creatinina deberán ser determinados a 4 sem, 3 y 6 meses y posteriormente a intervalos de 6 meses.

Osteodistrofia renal: la dosis inicial es de 0,25 µg. En pacientes con niveles normales o ligeramente reducidos de calcio sérico, son suficientes dosis de 0,25 µg cada tercer día.

Si no se observa una respuesta satisfactoria en los parámetros bioquímicos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad dentro de las primeras 2 a 4 sem, puede incrementarse la dosis diaria en 0,25 µg a intervalos de 2 a

4 sem. Durante este periodo, deberán determinarse los niveles de calcio sérico, al menos dos veces a la semana. La mayoría de los pacientes responden con 0,5 a 1,0 μg diarios.

Hipoparatiroidismo, raquitismo: la dosis inicial recomendada de calcitriol es de 0,25 $\mu\text{g}/\text{d}$ administrados en la mañana. Si no se observa una respuesta satisfactoria en los parámetros bioquímicos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad, puede aumentarse la dosis a intervalos de 2 a 4 sem. Durante este periodo, deberán determinarse los niveles de calcio sérico al menos dos veces a la semana.

Ocasionalmente se nota mala absorción en pacientes con hipoparatiroidismo, por lo cual pueden ser necesarias dosis mayores de calcitriol.

Pacientes ancianos: no se requieren modificaciones específicas. Deberán observarse las recomendaciones generales para monitorear el calcio sérico y la creatinina.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente por el intestino. Se han encontrado concentraciones séricas máximas dentro de las 3 a 6 horas posteriores a una dosis de 0,25 a 1,0 μg de calcitriol. Luego de la administración múltiple, los niveles séricos alcanzaron una concentración estable dentro de 7 días, en relación con la dosis de calcitriol administrada. Posterior a una dosis oral única de 0,5 μg , las concentraciones séricas promedio aumentaron el valor basal de $40,0 \pm 4,4$ pg/mL a $60,0 \pm 4,4$ pg/mL a las 2 horas, y después cayeron hasta $53,0 \pm 6,9$ pg/mL a las 4 horas, $50,0 \pm 7,0$ pg/mL a las ocho horas, a $44,0 \pm 4,6$ pg/mL a las 12 horas y a $41,5 \pm 5,1$ pg/mL a las 24 horas. Durante el transporte en la sangre, el calcitriol y otros metabolitos de la vitamina D se encuentran unidos a proteínas plasmáticas específicas. La vida media de eliminación del calcitriol en el suero sanguíneo es de 9 a 10 horas; sin embargo, el efecto farmacológico de una dosis única dura al menos 7 días. Se excreta en la bilis y está sujeto a la circulación

enterohepática. Luego de la administración IV de calcitriol marcado radiactivamente en sujetos sanos, cerca de 27% de la radiactividad es encontrada en heces y cerca de 7% en la orina dentro de las siguientes 24 horas. Después de la administración oral de 1 μg de calcitriol radiactivo en sujetos sanos, aproximadamente 10% de la radiactividad total se encontró en la orina dentro de las siguientes 24 horas. En pacientes con síndrome nefrótico o en aquellos sometidos a hemodiálisis, los niveles de calcitriol se redujeron y aumentó el tiempo para alcanzar la concentración máxima.

Precauciones

(1) Embarazo: no se ha demostrado la seguridad del calcitriol durante el embarazo, por lo cual se recomienda evitar su uso. Deberá usarse en el embarazo solamente si los beneficios superan el riesgo potencial al feto. **(2) Lactancia:** puede asumirse que el calcitriol exógeno pasa de la sangre materna a la circulación fetal y la leche materna.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. El calcitriol está contraindicado en todas las enfer medades asociadas con hipercalcemia. De igual manera cuando exista evidencia de toxicidad a la vitamina D.

Reacciones adversas

Frecuentes: como el calcitriol tiene actividad de vitamina D, puede ocurrir efectos adversos similares a aquellos encontrados cuando se ingiere una dosis excesiva de vitamina D, esto es: síndrome de hipercalcemia o intoxicación con calcio. Los síntomas ocasionales agudos incluyen anorexia, sequedad de boca, dolor de cabeza, vómito, sabor metálico en la boca, náuseas, polidipsia, poliuria, polaquiuria, diarrea, estreñimiento y debilidad generalizada.

Raras: dolor óseo, mialgias, pancreatitis, letargia, pérdida de peso, fotofobia, prurito, albuminuria, hipercolesterolemia, hipertensión arterial sistémica, calcificación ectópica, arritmia cardíaca y rara vez psicosis.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Este comprende el retiro inmediato del calcitriol, administración de una dieta baja en calcio y suministrar líquidos en forma abundante. En caso de una ingesta elevada y reciente puede realizarse lavado gástrico.

Si ha transcurrido un lapso superior al del vaciado gástrico, el administrar aceite mineral puede producir la eliminación por heces. Si aparecen arritmias cardíacas, éstas pueden ser tratadas con pequeñas dosis de potasio y monitoreo cardíaco estrecho. En los casos más críticos puede utilizarse un diurético de asa, diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Antiácidos que contienen aluminio o magnesio en forma simultánea y a largo plazo: puede incrementar los niveles sanguíneos de aluminio o magnesio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Colestiramina, el colestipol y el aceite mineral: pueden reducir la absorción del calcitriol.

Barbitúricos o anticonvulsivos: reducen los efectos del calcitriol.

Glucósidos digitálicos: pueden potenciar el efecto de los primeros y causar así arritmias cardíacas.

Fosfato: calcitriol altera su transporte en el intestino delgado. Como calcitriol también tiene un efecto en el transporte de fosfatos en el intestino, riñones y huesos. La dosis de agentes quelantes de fosfatos deberá ajustarse de acuerdo con la concentración sérica de fosfatos.

Otros análogos de la vitamina D3 se recomienda no usar en forma simultánea debido al potencial tóxico de estas asociaciones.

Fenitoína y fenobarbital: incremento del metabolismo aumentado de calcitriol.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Las dosis altas de calcitriol pueden causar elevación sérica de fosfatasa alcalina, calcio, colesterol, fosfato, magnesio y fosfato urinario, por lo que en especial al inicio del trata-

miento deberán practicarse determinaciones frecuentes para ajustar la dosis. Una caída de los niveles de fosfatasa alcalina sérica habitualmente precede a la aparición de hipercalcemia y puede ser una indicación de hipercalcemia inminente, por lo que el medicamento deberá discontinuarse de inmediato. También puede observarse BUN elevado, albuminuria, hipocolesterolemia, TGO y TGP elevadas.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 30°C. Conservar en lugar seco. Proteger de la luz.

ERGOCALCIFEROL

R: C

Tableta 1,25 mg (50 000 UI)

Liq. oral 250 µg/mL (10 000 UI/mL)

Indicaciones

(1) Prevención de deficiencia de vitamina D (por inadecuada nutrición, mala absorción intestinal o falta de exposición a la luz solar). (2) Tratamiento de hipofosfatemia, hipoparatiroidismo, y agotamiento resistente de vitamina D. (3) Raquitismo. (4) Tetania hipoparatiroidica.

Dosis

La dosis debe ser determinada cuidadosamente para cada paciente. La dosis inicial, asumiendo que el paciente está recibiendo un adecuado suplemento de calcio a través de la dieta o suplementos diarios. Mantener concentraciones séricas de calcio entre 8,8 y 10,3 mg/dL.

Se prefiere la VO, la terapia IM es requerida en enfermedad gastrointestinal, hepática, o biliar asociadas con mala absorción.

Adultos: Suplemento dietético: 10 µg/d (400 unidades).

Falla renal: 500 µg/d (20 000 unidades).

Hipoparatiroidismo: 625 µg a 5 mg/d (25 000 a 25 000 unidades) y suplementos de calcio. Raquitismo dependiente de vitamina D: 250 µg a 1,5 mg/d (10 000 a 60 000 unidades).

Raquitismo nutricional y osteomalacia: 250 a 7500 µg (10 000 a 300 000 unidades).

Raquitismo resistente a vitamina D: 250 a 1500 μg /d (10 000 a 60 000 unidades) con suplementos de fosfato.

Hipofosfatemia familiar: 10 000 a 80 000 unidades diariamente mas 1 a 2 g/d de fósforo elemental.

Profilaxis osteoporosis: adultos de 51 a 70 años de edad: 400 unidades/d; mayores de 70 años de edad: 600 unidades/d; dosis diaria máxima: 2 000 unidades/d.

Niños: Suplemento dietético: lactantes prematuros: 10 a 20 μg /d (400 a 800 unidades) hasta 750 μg /d (30 000 unidades), lactantes y niños sanos: 10 μg /d (400 unidades).

Falla renal: 100 a 1000 μg /d (4 000 a 40 000 unidades).

Hipoparatiroidismo: 1,25 - 5 mg/d (50 000 a 200 000 unidades) y suplementos de calcio.

Raquitismo dependiente de vitamina D: 75 a 125 μg /d (3 000 a 5 000 unidades); máximo 1500 μg /d.

Raquitismo nutricional y osteomalacia: (niños con absorción normal): 25 a 125 μg /d (1 000 a 5 000 unidades); niños con mala absorción: 250 a 625 μg /d (10 000 a 25 000 unidades).

Raquitismo resistente a vitamina D: dosis inicial 1 000 a 2 000 μg /d (40 000 a 80 000 unidades) con suplementos de fosfato; la dosis diaria es incrementada en intervalos de 3 a 4 meses en 250 a 500 μg (10 000 a 20 000 unidades).

Hipofosfatemia familiar: 10 000 a 80 000 unidades diariamente mas 1 a 2 g/d de fósforo elemental.

Cada μg = 40 unidades USP.

Farmacocinética

Absorbido fácilmente desde el TGI en presencia de sales biliares. Las concentraciones séricas pico ocurren dentro de 4 a 8 horas. Tiene una alta unión a proteínas. Metabolizado en el hígado a su forma inactiva (hidroxilado) y en el riñón a calcifediol y luego a calcitriol (la forma más activa). Su vida media en plasma es de 19 a 48 h, la enfermedad renal puede prolongar su vida media.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han reportado problemas en dosis terapéuticas; sobredosis de vitamina D causaron anomalías fetales en animales. **(2) Lactancia:** pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D se distribuye en leche materna. **(3) Pediatría:** puede detenerse el crecimiento especialmente después de dosis prolongadas de 1 800 UI de ergocalciferol/d. **(4) Geriátrica:** los gerontes pueden tener mayor necesidad de vitamina D por disminución en la capacidad de la piel para producir provitamina D3. **(5) Enfermedad cardíaca, cálculos renales o arteriosclerosis:** administrar con extrema precaución, riesgo de hipercalcemia y aumento de colesterol. **(6) Pacientes que reciben digitalicos, como en hipercalcemia:** administrar con precaución ya que puede precipitar arritmias cardíacas. **(7) Pacientes con falla renal:** riesgo de toxicidad. Deberían usarse simultáneamente fármacos que se unen al fosfato para prevenir la elevación de fosfatos séricos. Debe administrarse simultáneamente con suplementos de calcio. Mantener una ingesta adecuada de líquidos. Dosis excesivas pueden resultar en hipercalcemia y posiblemente hipercalcemia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a productos de ergocalciferol. Evidencia de toxicidad por vitamina D o hipercalcemia.

Reacciones adversas

La ingesta de excesivas dosis de vitamina D (20 000 a 60 000 UI/d) por períodos prolongados (varias semanas o meses en adultos) o entre 2 000 a 4 000 UI/d en niños puede producir toxicidad severa.

Poco frecuentes: signos tempranos de toxicidad por vitamina D asociada por hipercalcemia, estreñimiento normalmente en niños y adolescentes; náuseas y vómitos; diarrea, dolor de cabeza, aumento de sed, pérdida del apetito, cansancio y debilidad muscular.

Raras: signos tardíos por vitamina D asociada a hipercalcemia; dolor óseo, arritmias

cardíacas, conjuntivitis, constipación, cefalea, hipercolesterolemia, irritabilidad, sabor metálico, mialgias, náuseas, pancreatitis, prurito, somnolencia, cambios en el estado de ánimo, debilidad, xerostomía.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En hipervitaminosis D: interrumpir el fármaco, dieta baja en calcio, incrementar la ingesta de fluidos, acidificación de orina, tratamiento sintomático y de mantenimiento.

Crisis hipercalcemias: hidratación vigorosa IV para aumentar la excreción de calcio con o sin un diurético de asa. La terapia adicional puede incluir diálisis o administración de corticosteroides o calcitonina. Evitar la exposición excesiva a la luz solar. Reanudar el tratamiento cuando el calcio sérico esté a niveles normales.

Interacciones

Medicamentos

Colestiramina, colestipol, aceite mineral: pueden disminuir su absorción oral.

Diuréticos tiazídicos: pueden incrementar los efectos de la vitamina D.

Glicósidos cardíacos: pueden incrementar su toxicidad.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Concentraciones séricas de fosfatasa alcalina pueden disminuir antes de la aparición de hipercalcemia en pacientes que reciben dosis excesivas.

Concentraciones séricas de calcio, colesterol y fosfato pueden aumentar con dosis elevadas. Concentraciones séricas de magnesio pueden aumentar.

Concentraciones de calcio y fosfato en orina pueden aumentar con dosis terapéuticas, incluso cuando las concentraciones séricas sean todavía bajas.

Almacenamiento y estabilidad

Proteger del calor y de la luz directa, no almacenar en el cuarto de baño o en otros lugares de elevada humedad. Evitar la congelación de la forma oral líquida.

Información básica para el paciente

Los síntomas iniciales de hipercalcemia incluyen debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, boca seca, sabor metálico, náusea, vómitos, calambres, diarrea, dolor muscular, dolor óseo e irritabilidad.

Su médico puede indicarle una dieta especial o que tome suplementos de calcio. Siga su dieta estrictamente, no tome suplementos de magnesio antiácidos que contengan magnesio.

Advertencia complementaria

La concentración sérica de calcio multiplicado por la de fósforo no debe exceder 58 (Ca x P en mg/dL).

HIDROXO-COBALAMINA

R: A (C: A
DOSIS ALTA O
PARENTERAL)

Inyectable 1 mg/mL / 1 mL

Indicaciones

(1) Anemia perniciosa. (2) Anemias macrocíticas de los gastrectomizados por nutrición inadecuada, del embarazo. (3) Neoplasias. (4) Enfermedad ileal. (5) Enfermedad pancreática. (6) Síndrome del asa ciega. (7) Divertículos del intestino delgado. (8) Neuropatía diabética. (9) Esclerosis múltiple. (10) Deficiencia de vitamina B₁₂. (11) Trastornos neurológicos: neuritis, polineuritis. Neuralgias. Herpes zóster. Ciática. Lumbago. Tortícolis. (12) Trastornos del crecimiento. (13) Hipotrofias. (14) Hepatopatías. (15) Hipogalactias. (16) Síndromes neuroanémicos. (17) Distrofias.

No está indicada en hepatitis aguda, protector hepático, vejez, como estimulante del apetito, fatiga, neuropatías, alergias o antálgico.

Dosis

Determinar el estado de la vitamina B₁₂ y el ácido fólico antes de administrar el tratamiento, así como recuento sanguíneo total, frotis periférico, índices de eritrocitos y reticulocitos;

controlar a los 5 ó 7 d de iniciado el tratamiento, monitorizar potasio sérico durante las primeras 48 h.

Adultos: Anemia perniciosa o megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂, de otra etiología: 100 ug/d IM por 5 a 10 d, seguidos de 100 a 200 ug semanalmente hasta conseguir remisión completa. Mantenimiento con 100 ug/mes (cuando es por anemia perniciosa o gastrectomía, de por vida).

Cuando existe compromiso neurológico: inicialmente, 1000 ug/d + ácido fólico 5 mg/d por 1 sem.

Mala absorción de vitamina B₁₂: 1 000 ug IM c/2 a 3 meses.

Test de Schilling: 1000µg

Toxicidad por Cianuro: 12,5mg c/30 minutos en infusión IV.

Desordenes ópticos: 1 000 ug/d IM durante 2 sem, seguido de 1 000 ug 2 v/sem por 4 sem.

Niños: Anemia perniciosa: de 30 a 50 ug/d por 2 o mas semanas (dosis total: 1 000 a 5 000 ug). Mantenimiento. 100 ug al mes hasta la remisión.

Deficiencia congénita de transcobalamina: 1 000 ug 2 v/sem.

RNPT: 0,3 unidades/kg/d. RNT - 1 año: 1 (unidades/kg/d)

Farmacocinética

La Hidroxocobalamina se une a factores intrínsecos, una glucoproteína secretada por la mucosa gástrica y que son activamente absorbidos en el tracto gastrointestinal. La absorción se ve afectada en pacientes con ausencia de los factores intrínsecos, con un síndrome de malabsorción o con enfermedad o anomalía del intestino o después de la gastrectomía. La absorción del tracto gastrointestinal, ocurre por difusión pasiva. La vitamina B₁₂ se une ampliamente a las proteínas plasmáticas llamadas transcobalaminas; la transcobalamina II parece ser que participan en el transporte rápido de las cobalaminas hacia los tejidos. Luego de la administración IM se alcanza concentración plasmática máxima en 60 minutos. Elevada unión a pro-

teínas plasmáticas. Se distribuye y almacena principalmente en tejido hepático (90%). Se metaboliza en el hígado. Su t_{1/2} es aproximadamente 6 días. La vitamina B₁₂ se almacena en el hígado y se excreta en la bilis, y sufre un amplio ciclo enterohepático. Parte de la dosis se excreta por la orina, la mayoría de ellos en los primeros 8 horas; La excreción urinaria, sin embargo, representa sólo una pequeña fracción en la reducción del total de reservas corporales adquiridos por medios dietéticos. Eliminación por vía biliar. La cantidad que exceda a la necesidades diarias se excreta en la orina, principalmente sin metabolizar. La vitamina B₁₂ cruza la placenta y también aparece en la leche materna.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han realizado estudios adecuados que demuestren problemas, se recomienda administrarla en madres con mala absorción y vegetarianas. **(2) Lactancia:** se distribuye en leche materna, los estudios realizados no han documentado problemas. **(3) Pediatría:** los infantes prematuros presentan síndrome fatal de "respiración entrecortada" al administrarles formulación con alcohol bencílico como preservante. **(4) Geriatria:** los estudios realizados no han documentado problemas. Ancianos o personas mayores de 50 años; la baja producción de factor intrínseco o de acidez estomacal, puede ser reponsable de la mala absorción de esta vitamina a partir de los 50 años. **(5) Insuficiencia renal:** respuesta al tratamiento puede ser menor o nula; se requiere disminuir el intervalo entre las inyecciones. **(6) Insuficiencia hepática:** disminuir el intervalo entre dosis de mantenimiento. **(7) Policitemia vera.**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a hidroxocobalamina o cualquier componente de la formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: diarrea leve, hipocalemia, fiebre, escalofríos, prurito.

Poco frecuentes: urticaria, rash dérmico, dolor en el lugar de aplicación.

Raras: reacción anafiláctica.

Interacciones

Medicamentos

Cloramfenicol: disminuye la respuesta hematopoyética de la hidroxicobalamina.

Vitamina C: puede inactivar a la hidroxicobalamina.

Antihistamínicos H₂, omeprazol, colchicina, neomicina: preparaciones de potasio de liberación prolongada.

Alcohol, aminosalicilatos, cochicina: pueden reducir la absorción de la hidroxicobalamina en TGI.

Antibióticos: pueden interferir en la determinación de la hidroxicobalamina (método microbiológico).

Acido fólico: en grandes y continuas dosis pueden disminuir las concentraciones de hidroxicobalamina en sangre.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

No se reporta información. Las concentraciones séricas pueden verse disminuidas por el uso simultáneo de anticonceptivos orales.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Medidas generales.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C. Evitar la congelación. Estable a pH 6 - 7 y protegida de sustancias como la cianida, pero su destrucción es acelerada por iones metálicos tales como cobre, molibdato y manganeso. Si la vitamina B₁₂ es adicionado a soluciones que contienen vitamina C, deben ser usados en 24 horas. Es fotosensible, termosensible, oxidable.

Información básica para el paciente

Tener en cuenta que el uso de bebidas alcohólicas, bebidas con cafeína, el uso de drogas y el consumo de tabaco pueden interferir en la acción de la hidroxicobalamina.

Advertencia complementaria

En casos de toxicidad por cianuro, no debe usarse la presentación de hidroxocobalamina 1 mg/mL, debido al gran volumen de fluidos que habría que administrar para la dosis requerida. No está indicada en: hepatitis aguda, protección hepática, envejecimiento, como estimulante del apetito, fatiga, neuropatías, alergias o antálgico.

PIRIDOXINA
CLORHIDRATO

R : A, C (SI LA
DOSIS RDA
ES EXCEDIDA)

Tableta 50 mg

Indicaciones

(1) Prevención y tratamiento de estados de deficiencia de piridoxina. (2) Tratamiento de síndromes dependientes de piridoxina.

Dosis altas de piridoxina han sido inefectivas y su eficacia es dudosa e improbable en desórdenes psiquiátricos, neuropatía diabética, convulsiones febriles, síndrome del túnel carpiano, síndrome premenstrual, náuseas y vómitos del embarazo.

Dosis

Deficiencia de piridoxina: la dosis recomendada VO es de 5 a 25 mg/d por 3 sem, seguido de una dosis de mantenimiento con 1,5 a 2,5 mg/d en una preparación multivitamínica. La dosis diaria permitida (RDA) es de aproximadamente 2 mg en hombres y 1,6 mg en mujeres. Las dosis de deficiencia son recomendadas durante el embarazo y el periodo de lactancia, para profilaxis contra la neuropatía periférica inducida por la isoniazida, se recomiendan dosis de 6 a 50 mg/d VO.

Farmacocinética

La piridoxina, piridoxal y piridoxamina son fácilmente absorbidas desde el TGI y son metabolizadas en el hígado, principalmente a fosfato de piridoxal (la forma activa de la vitamina); el fosfato de piridoxal es el metabolito más liberado dentro de la circulación, el ácido

4-piridóxico es la forma principal de la droga excretada en orina. La vida media de la piridoxina es de 15 a 20 días.

Precauciones

(1) Embarazo: no se han descrito problemas, cuando se ingieren dosis diaras recomendadas. Mega dosis de piridoxina puede dar lugar al síndrome de dependencia en el neonato. Algunas veces es útil durante el tratamiento de náuseas y vómitos. **(2) Lactancia:** no existen reportes. **(3) Geriatría:** no se han realizados estudios adecuados y bien controlados.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la piridoxina o algún componente de la preparación.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: neuropatía sensorial periférica con la administración prolongada de piridoxina, incluso con dosis relativamente bajas de 50 mg/d.

Otros efectos adversos con dosis altas incluyen disturbios gastrointestinales, deficiencia de ácido fólico, sedación e hipotonía, distrés respiratorio en lactantes, y reacciones dérmicas.

Tratamiento de sobredosis y de reacciones adversas graves

Los síntomas de sobredosis son ataxia y neuropatía sensorial con dosis de 50 mg a 2 g/d por periodos prolongados; dosis agudas de 70 - 357 mg/kg han sido bien toleradas.

Interacciones

Medicamentos

Cloranfenicol, cicloserina, etionamida, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucilo, corticotrofina, ciclofosfámid, ciclosporina, mercaptopurina, isoniazida, penicilamina: pueden producir anemia o neuritis periférica al actuar como antagonistas de la piridoxina o aumentar la excreción renal de la piridoxina.

Estrogenos: pueden aumentar las necesidades de piridoxina.

Levodopa: no se recomienda el uso simultáneo con piridoxina, ya que los efectos antipar-

kinsonianos de la levodopa se revierten con tan solo 5 mg de piridoxina VO; este problema no ocurre con la asociación carbidopa - levodopa.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

En determinaciones de urobilinógeno que utilizan el reactivo de Ehrlich, la piridoxina puede producir resultados falsamente positivos.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en envases bien cerrados. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Las fuentes dietéticas de piridoxina incluyen: carnes rojas, platano, papas, levaduras, habas, cereales de grano entero, no exceder las dosis recomendadas.

Advertencia complementaria

Evaluar la relación riesgo-beneficio en Parkinson durante el tratamiento simultáneo con Levodopa.

RETINOL (COMO R: A / X
PALMITATO)

Tableta 100 000 UI, 200 000 UI, 50 000 UI

Indicaciones

Usos basados en evidencia científica. **(1)** Acné. **(2)** Leucemia promielocítica aguda (con ácido trans retinoico). **(3)** Prevención y tratamiento de estados de deficiencia de vitamina A por nutrición inadecuada o mala absorción intestinal. **(4)** Xeroftalmia (ojo seco). **(5)** Malaria (agente de soporte). **(6)** Retinitis pigmentosa. **(7)** Antioxidante. **(8)** Cáncer de seno. **(9)** Prevención de cataratas. **(10)** Diarrea. **(11)** Infección HIV. **(12)** Anemia por deficiencia de hierro. **(13)** Keratectomía fotoreactiva. **(14)** Neumonía (niños). **(15)** Prevención de polipos. **(16)** Complicaciones relacionadas con el embarazo. **(17)** Prevención del cáncer de piel. **(18)** Reacciones adversas de la quimioterapia.

Dosis

Adultos y adolescentes: Deficiencia (tratamiento): la dosis es individualizada en base a la severidad de la deficiencia.

Xeroftalmia: oral 7 500 a 15 000 RE (25 000 a 50 000 unidades)/d.

Niños: Deficiencia (tratamiento): la dosis es individualizada en base a la severidad de la deficiencia.

Sarampión:

Niños de 6 meses a 1 año de edad: VO 30 000 RE (100 000 unidades) como dosis única.

Niños de 1 año de edad a más: VO 60 000 RE (200 000 unidades) como dosis única.

Xeroftalmia: niños de 6 meses a 1 año de edad: VO 30 000 RE (100 000 unidades) como dosis única, repetir al siguiente día y nuevamente en 4 sem.

Niños de 1 año de edad a más: VO 60 000 RE (200 000 unidades) como dosis única, repetir al siguiente día y nuevamente en 4 sem.

Dosis recomendadas en la dieta según RDA: µg/d

Infantes: 0 - 6 meses: 400. De 7 - 12 meses: 500.

Niños: 1 - 3 años: 300. De 4 - 8 años: 400.

Varones: 9 - 13 años: 600. De 14 > 70 años: 900.

Mujeres: 9 - 13 años: 600. De 14 > 70 años: 700.

Embarazadas: hasta 18 años: 750 > de 18 años: 770.

Lactantes: hasta 18 años: 1 200 > de 18 años: 1 300.

Farmacocinética

Para ser absorbido, la vitamina A, debe convertirse en retinol. Los ésteres de retinol son hidrolizados por las hidrolizas pancreáticas, reduciéndolas a retinol. El retinol se absorbe por las células de la mucosa y es reesterificado. Estos ésteres de retinol se unen a los quilomicrones e ingresan a la circulación sistémica vía linfática. Absorción completa desde el TGI (duodeno y yeyuno); y requiere la presencia de sales biliares, lipasa pancreática, proteínas y lípidos en la dieta. El exceso

de vitamina no absorbida es excretada en las heces. Las preparaciones miscibles en agua son mejor absorbidas que las soluciones oleosas. Metabolismo hepático. Eliminación fecal y renal.

Precauciones

(1) Embarazo: categoría A del embarazo con la ingesta diaria de cantidades recomendadas; no se han documentado problemas en humanos. La vitamina A cruza la placenta solo hasta una extensión. Se han reportado anomalías fetales (incluyendo malformaciones del tracto urinario), retardo de crecimiento, y cierre hipofisiario prematuro en niños cuyas madres tomaron cantidades excesivas durante el embarazo. No se recomiendan cantidades diarias de suplementos que excedan 1 800 RE (6 000 Unidades) debido a su potencial fetotoxicidad. Categoría "X", usado en dosis superiores a las RDA (dosis diarias recomendadas). **(2) Lactancia:** es distribuida en leche materna, sin embargo, no se han documentado problemas en humanos con ingesta diaria normal de cantidades recomendadas. **(3) Pediatría:** no se han documentado problemas en niños con la ingesta de cantidades recomendadas. Sin embargo, se recomienda precaución con niños menores, en quienes es más probable desarrollar toxicidad con dosis más altas que las recomendadas, y/o el uso prolongado de vitamina A. **(4) Geriatría:** no se han documentado problemas en ancianos con ingesta diaria normal de cantidades recomendadas. Sin embargo, el uso prolongado de vitamina A en ancianos puede incrementar el riesgo de una sobredosis, debido a una depuración disminuida del retinil éster. **(5) Dental:** el uso prolongado o de altas dosis de vitamina A puede causar sangrado de encías, boca seca o adolorida, labios resacos o agrietados.

Contraindicaciones

No usar en hipervitaminosis A. Evaluar riesgo - beneficio en alcoholismo crónico, cirrosis, enfermedad hepática o hepatitis viral (el uso de vitamina A en estas condiciones puede potenciar la hepatotoxicidad; sin embargo,

esto no es aplicable en casos de enfermedad hepática colestásica crónica, acompañada a mala absorción de vitamina A. Evaluar riesgo-beneficio en falla renal crónica (son incrementadas las concentraciones séricas de vitamina A). Sensibilidad a vitamina A.

Reacciones adversas

Dosis excesivas de vitamina A en forma aguda, y durante períodos prolongados, puede dar lugar a toxicidad severa e incluso la muerte.

Frecuentes: en sobredosis crónica se presenta: dolor de huesos o articulaciones, desecación o agrietamiento de piel, fiebre, malestar general, cefalea, foto sensibilidad cutánea, aumento de la frecuencia de la micción nocturna, irritabilidad, pérdida del apetito, del cabello, dolor de estómago, cansancio, vómitos, manchas de color amarilloraranja en las plantas de los pies, palmas de la manos o piel que rodea nariz o labios.

En sobredosis aguda: encías sangrantes, confusión o excitación, diarrea, mareos, visión doble, cefalea e irritabilidad severa, crisis convulsiva, vómitos severos, descamación de la piel, especialmente en labios y palmas de las manos.

Tratamiento de sobredosis y de reacciones adversas graves

La Ingesta excesiva de vitamina A puede producir toxicidad aguda o crónica. La toxicidad aguda se produce por tomar grandes dosis, mayores a 300 000 UI, que se manifiestan con incremento de la presión intracraneal y vómitos, que pueden llevar a la muerte si no se interrumpe la ingestión. Tras la interrupción, la recuperación es espontánea, sin daño residual. La toxicidad crónica suele aparecer tras la ingestión de 100 000 UI/día tomadas durante meses, en lactantes suelen aparecer a las pocas semanas. El tratamiento en ambos casos es la interrupción de la ingestión, e iniciando tratamiento sintomático y de soporte algunos signos y síntomas desaparecen dentro de una semana, mientras que otros pueden persistir por varias semanas a meses. El pronóstico para el feto de una madre que toma dosis masivas de vitamina A es reservado.

Interacciones

Medicamentos

Suplementos de calcio: ingesta excesiva (más de 7 500 RE o 25 000 unidades por día) de vitamina A puede estimular pérdida ósea y contrarrestar los efectos de suplementos de calcio y puede causar hipercalcemia.

Colestiramina, colestipol, aceite mineral o neomicina oral: su uso simultáneo puede interferir con la absorción de vitamina A; puede ser incrementada la ingesta de vitamina A o pueden ser necesarias las formas miscibles en agua de vitamina A en pacientes que reciben estas medicaciones.

Contraceptivos orales: uso simultáneo con vitamina A puede resultar en efectos tóxicos aditivos.

Etretinate o isotretinoína: uso simultáneo con vitamina A puede resultar en efectos tóxicos aditivos).

Tetraciclina: se ha reportado que su uso simultáneo con 50 000 unidades más de vitamina A al día causa hipertensión intracraneal benigna.

Vitamina E: uso simultáneo con vitamina E puede facilitar la absorción, el almacenamiento hepática y la utilización de vitamina A, y reduce la toxicidad, la dosis excesiva puede agotar el almacenamiento de vitamina A.

Alteraciones en pruebas de laboratorio
BUN, calcio sérico, colesterol sérico y triglicéridos: concentraciones pueden ser incrementados en toxicidad crónica.

Recuento de eritrocitos y leucocitos (pueden ser disminuidos por altas dosis).

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 a 30°C, salvo otra especificación del fabricante. Mantener en un contenedor hermético, resistente a la luz. Proteger de la luz.

Información básica para el paciente

Evitar el uso prolongado de aceite mineral mientras tome este fármaco, ya que puede reducir la absorción de vitamina A en el intestino. No usarlo si usted alguna vez ha pre-

sentado una reacción alérgica a la Vitamina A. Dígale a su médico si usted tiene alguna enfermedad hepática. No debe ser administrado a mujeres embarazadas o a aquellas que deseen salir embarazadas.

Advertencia complementaria

Evaluar la ingesta de alimentos fortificados o suplementos dietéticos, a fin de poder prescribir la cantidad correcta. No exceder la dosis recomendada.

TIAMINA CLORHIDRATO

R: A

Tableta 100 mg

Indicaciones

(1) Profilaxis y tratamiento de deficiencia de tiamina - la deficiencia de tiamina puede ocurrir como resultado de una nutrición inadecuada o mala absorción intestinal. Síndromes de deficiencia que incluyen beri-beri y Encefalopatía de Wernicke. (2) Otros usos incluyen diversos errores de metabolismo al nacer, tal como la enfermedad de la orina de jarabe de arce. (3) Alcoholismo, neuritis alcohólica. (4) Neuritis del embarazo.

Dosis

Adultos: RDA de tiamina varía de 1,1 a 1,4mg VO. Dosis terapéuticas en el tratamiento de la encefalopatía de Wernicke : 100 mg IV o IM por 3 d.

Niños: RDA 0,2 a 1,2mg. En problemas innatos de metabolismo se administran 25 a 200 mg/d VO.

Se han recomendado dosis oral de 5 a 30 mg/d en deficiencia crónica leve de tiamina y dosis superior a 300 mg/d en deficiencia severa.

RNPT: 0,35 unidades /kg/d. RNT - 1 año: 1,2 (unidades /kg/d)

edad	Hombres (mg/día)	Mujeres (mg/día)	Embarazo y Lactancia (mg/día)
hasta 6 meses	0,2	0,2	
7 a 12 meses	0,3	0,3	
1 a 3 años	0,5	0,5	
4 a 8 años	0,6	0,6	
9 a 13 años	0,9	0,9	
14 a 18 años	1,2	1,0	
19 a 70 años	1,2	1,1	1,4

RDA recomendada por el Departamento de Nutrición del IOM (Institute of Medicine: Instituto de Medicina) y USDA (United States Department of Agriculture: Departamento de Agricultura de Estados Unidos) tanto para infantes, niños y adultos.

Farmacocinética

La tiamina se absorbe bien, completamente por vía intramuscular y en dosis orales son bien absorbidas desde el tracto gastrointestinal, excepto en síndromes de mala absorción. Es principalmente absorbida en el duodeno. Los alimentos reducen la absorción de la tiamina, y se produce una malabsorción en pacientes alcohólicos o con cirrosis. En individuos con absorción gastrointestinal normal, la absorción total diaria máxima es de 5 a 15mg (incrementándose cuando se administra con alimentos en dosis diarias divididas). Bio-transformación hepática. A niveles dietéticos, la tiamina es completamente distribuida en los tejidos, con mínima o nula excreción en orina. A dosis farmacológicas, el exceso de tiamina es excretada por la orina en un 20 a 40% de la dosis administrada sin cambios o como metabolitos y el resto se elimina mediante la sudoración. Esta eliminación depende de la dosis y del grado de deficiencia del organismo, que retendrá las máximas cantidades de tiamina para compensarla. La tiamina se excreta en la leche materna (100 - 200 µg/d) pero, en condiciones normales, su excreción es pequeña. Cuando se administran dosis elevadas, superiores a las necesarias, se produce su excreción renal en forma de pirimidina.

Precauciones

(1) **Embarazo y lactancia:** no se han documentado problemas en humanos con la ingesta de dosis diarias recomendadas. Las mujeres con déficit grave de tiamina deberían evitar la lactancia materna porque el metilglicoxal, que es tóxico se excreta por la leche. (2) **Pediatría:** no es segura para niños menores de 12 años o con problemas renales (se acumula en los riñones). (3) **Geriatría:** no se han documentado problemas en humanos con la ingesta de cantidades diarias recomendadas. Estudios han demostrado que los ancianos podrían tener estados deteriorados de tiamina, por lo tanto requieren suplementos de tiamina. Existe evidencia limitada que la suplementación de tiamina puede ser beneficiosa en individuos con niveles bajos de tiamina persistentes en la sangre, produciendo un mejoramiento en la calidad de vida, reducción de la presión arterial sistólica y reducción de peso comparado con placebo. (4) **Insuficiencia renal:** pacientes en hemodiálisis deben recibir cantidades suplementarias de vitaminas del complejo B. (5) **Insuficiencia hepática:** no requiere disminución de dosis.

Contraindicaciones

No se han determinado contraindicaciones ni precauciones absolutas con este agente. Sensibilidad a la tiamina. Encefalopatía de Wernicke - la carga de Glucosa EV puede precipitar o empeorar esta condición en pacientes deficientes de tiamina; la tiamina debería ser administrada antes de la glucosa.

Reacciones adversas

No tiene efectos secundarios ni reacciones adversas, debido a que es una coenzima indispensable en el metabolismo energético. Al contrario, su deficiencia ocasiona graves alteraciones bioquímicas: la producción de radicales libres, el bloqueo del efecto Pasteur y acidosis metabólica.

Raras: tos, dificultad al tragar, picazón de la piel, hinchazón de la cara, labios y párpados, usualmente después de una alta dosis EV.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Estudios extensos sobre toxicidad aguda y acumulativa indican que existe un amplio margen de seguridad entre las dosis terapéuticas y las dosis tóxicas. No se ha presentado ninguna reacción secundaria adversa ni a corto ni a largo plazo, aun al haberse aplicado altas dosis de este producto y durante varios años. En muy raras ocasiones, y solo con la aplicación intravenosa, se ha presentado rash que desaparece con una o dos tomas de algún antihistamínico.

Dosis muy altas administradas parenteralmente pueden producir bloqueo ganglionar y neuromuscular y síntomas neurológicos. Tratamiento de soporte.

Interacciones

Medicamentos

Fenitoína: reducción de los niveles de tiamina en la sangre y fluido cerebroespinal en los individuos que toman fenitoína por largos períodos.

Barbitúricos: pueden bajar los niveles de tiamina en el cuerpo mediante la reducción de la absorción y el incremento de excreción o del metabolismo.

Diuréticos de asa (furosemida): se han asociado con reducción de los niveles de tiamina en el cuerpo mediante el incremento de excreción urinaria (y posiblemente mediante la reducción de la absorción e incremento del metabolismo).

Metformina: puede reducir la actividad de la tiamina, y en base a investigaciones efectuadas en animales, la ingesta de tiamina y metformina en periodos prolongados puede contribuir al riesgo de una acidosis láctica.

Fluoracilo: en regímenes de quimioterapia se puede estar en riesgo de desarrollar síntomas y señales de deficiencia de tiamina.

Antibióticos: (algunos), destruyen la flora gastrointestinal (bacteria normal en el intestino) la cual produce algunas vitaminas B. En teoría, esto puede reducir la cantidad de tiamina disponible en los humanos, aunque la

mayoría de tiamina se obtiene a través de la dieta (no por vía bacteriana). Esta interacción posiblemente no es clínicamente relevante y a los pacientes que reciben antibióticos no se les recomienda, generalmente, tomar suplementación adicional de tiamina.

El uso de tabaco: reduce la absorción de tiamina y puede conducir a la reducción de los niveles de la misma en el cuerpo.

Soluciones alcalinas (carbonatos, citratos y bicarbonatos) la tiamina no debería usarse con estos agentes.

Agentes bloqueantes neuromusculares: pueden incrementar sus efectos.

Soluciones alcalinas o neutrales: la tiamina no es estable en estas soluciones.

Sulfitos: las soluciones que contienen sulfitos son incompatibles con tiamina.

Ácido ascórbico: mejora la absorción de la tiamina al igual que el resto del complejo de vitaminas B.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Determinaciones de la concentración de teofilina sérica, por el método espectrofotométrico de Schack y Waxler. La tiamina puede interferir con los resultados.

Determinaciones de la concentración del ácido úrico por el método fototungsteno o las determinaciones de Urobilinógeno, usando el reactivo de Ehrlich, la tiamina puede producir resultados falso-positivos.

Nota: usualmente ocurre solo con altas dosis.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C, salvo otra especificación del fabricante. Conservar en un contenedor hermético, resistente a la luz. No congelar. La vitamina B₁ o tiamina es altamente inestable, por ello se pierde ante la cocción, según la temperatura y la acidez del medio (pH).

Información básica para el paciente

No usar vitaminas como sustitutos de una dieta equilibrada. Los factores que inhiben su absorción son los taninos, sustancias presentes en infusiones como el té, café o bebidas como el vino, por lo tanto no es aconsejada su

incorporación durante o después de las comidas, cuando lo que se pretende es aumentar los niveles de esta vitamina en el organismo. La vitamina C ayuda a mejorar la absorción de vitamina B₁ o tiamina, al igual que el resto del complejo de vitaminas B. La congelación por un periodo prolongado (ejemplo: 12 meses) de alimentos con contenido de tiamina puede resultar en una pérdida significativa de la misma (entre 20 y 60%). La mejor manera de obtener los requerimientos diarios de las vitaminas esenciales es consumir una dieta balanceada que contenga una variedad de productos de la pirámide de los grupos básicos de alimentos.

Advertencia complementaria

Es importante no exceder la ración dietética recomendada (RDA), en el caso de automedicación con suplementos vitamínicos. Por lo general, la tiamina se considera segura y relativamente no tóxica aun en dosis altas. Son extraños los episodios de dermatitis o reacciones más serias por hipersensibilidad. Las dosis de tiamina administradas en inyecciones cantidades 100 veces mayor a la recomendada puede causar dolores de cabeza, convulsiones, debilidad muscular, arritmias cardíacas y reacciones alérgicas. Las inyecciones de tiamina pueden causar ardor. Las reacciones a menudo se pueden evitar con la administración lenta en las venas mayores. 100 mg IM de tiamina, debe emplearse después de la administración de glucosa hipertónica como prevención del Wernicke.

En atención toxicológica primaria, la tiamina tiene una indicación adicional: administrada en la intoxicación por etilenglicol promueve el metabolismo del ácido glioxílico (tóxico intermedio del etilenglicol) a un producto atóxico. Es una acción similar a la que ejerce la piridoxina. Se administra una única dosis de 100 mg/i.m. ante la simple sospecha de ingesta de etilenglicol, previa al traslado hospitalario.

**TIAMINA
CLORHIDRATO**

R: A

Inyectable 100 mg/mL**Indicaciones***(ver Tiamina, tabletas).*

En la mayoría de los casos, la administración parenteral solo esta indicada cuando la administración oral no es aceptable (por ejemplo, si se producen náuseas o vómitos y en estados preoperatorios y postoperatorios) o posible (por ejemplo, en síndromes de malabsorción o después de resección gástrica).

Dosis

Adultos: Suplemento nutricional (vitamina); beriberi (enfermedad crítica): IM o IV lenta, de 5 a 100 mg 3 v/d, seguido de administración oral de mantenimiento.

Niños: Suplemento nutricional (vitamina); Beriberi (Enfermedad crítica): IM o IV lenta, de 10 a 25 mg.

Farmacocinética

Después de la administración intramuscular, la tiamina se absorbe rápidamente y se distribuye por todo el organismo.
(ver Tiamina, tabletas).

Precauciones*(ver Tiamina, tabletas).***Contraindicaciones***(ver Tiamina, tabletas).***Reacciones adversas**

Raras: tos, dificultad al tragar, picazón de la piel, hinchazón de la cara, labios y párpados, resuello o dificultad para respirar - usualmente después de una alta dosis IV.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Dosis muy altas administradas parenteralmente pueden producir bloqueo ganglionar y neoromuscular y síntomas neurológicos. Tratamiento de soporte.

Interacciones**Medicamentos***(ver Tiamina, tabletas).***Alteraciones en pruebas de laboratorio***(ver Tiamina, tabletas).***Almacenamiento y estabilidad**

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C, salvo otra especificación del fabricante. Proteger de la luz. Evitar la congelación.

Información básica para el paciente

No usar vitaminas como sustitutos de una dieta equilibrada.

Advertencia complementaria

La tiamina es inestable en soluciones neutras o alcalinas; por tanto, no se recomienda administrarla con carbonatos, citratos o barbitúricos. Además, su estabilidad es escasa en soluciones intravenosas que contengan disulfito sódico como antioxidante o conservante; si hubiera que usar estas soluciones debe hacerse inmediatamente después de añadir la tiamina.

CALCIO CARBONATO R: C**Tableta 1,25g (equivalente a 500 mg Ca)****Indicaciones**

(1) Tratamiento de hipocalcemia crónica (hipoparatiroidismo, pseudo hipoparatiroidismo, osteomalacia, raquitismo, insuficiencia renal crónica secundaria a tratamiento anticonvulsivante). Administrar también vitamina D, si la hipocalcemia es debida a la deficiencia de esta vitamina. (2) Profilaxis contra la deficiencia de calcio en la dieta (suplemento), especialmente en niños, gestantes y como parte de la prevención y del tratamiento de osteoporosis, recomendándose en primer lugar mejorar el aporte del mismo en la alimentación (leche, queso, yogurt, verduras).

El carbonato de calcio es usado también para: (3) Tratamiento de hiperfosfatemia en insuficiencia renal crónica avanzada. (4) Antiácido:

En hipo o acrohidria, el uso de una sal hidrosoluble de calcio como el lactato es preferible (mejor absorción) a las sales solubles en medio ácido (como carbonato).

Dosis

Adultos: El tratamiento de hipocalcemia debe ser individualizado de acuerdo a la velocidad y severidad.

Profilaxis de hipocalcemia (basado en el requerimiento diario recomendado).

Adultos y adolescentes: 800 a 1 200 mg/d; gestantes y durante lactancia: 1 200 mg/d. Como calcio elemental.

Carbonato de calcio: tratamiento de la hipofosfatemia: 5 a 13 g/d (2 a 5,2 g de calcio elemental), en dosis divididas administradas con los alimentos. Realizar controles séricos periódicos de calcio y fósforo, con dosis por encima de los 2 g/d de calcio elemental.

Niños: El tratamiento de hipocalcemia debe ser individualizado de acuerdo a la severidad. Profilaxis de hipocalcemia (basado en el requerimiento diario reomendado): hasta los 3 años de edad: 400 a 800 mg/d; 4 a 10 años de edad: 800 mg/d como calcio elemental.

Adultos: tratamiento de hipocalcemia aguda: 1 g (10 mL), 90 mg de calcio elemental en 10 a 15 minutos; de ser necesario, puede repetirse la dosis hasta que la tetania sea controlada. Puede añadirse una infusión continua de 4 a 6 g/d, diluidos en 1 000 mL de glucosa al 5%, con controles frecuentes de calcio en la sangre. Tratamiento de hiperpotasemia: 1 a 2 g (10 a 20 mL), ajustado por monitoreo constante de cambios electrocardiográficos durante su administración.

Tratamiento de hipermagnesemia: 1 a 2 g (10 a 20 mL).

Profilaxis de hipocalcemia, como parte de solución para nutrición parenteral total, en dosis individualizada. Límite máximo de administración: 15 g/d como gluconato de calcio.

Niños: tratamiento de hipocalcemia aguda, 200 a 500 mg (2 a 5 mL) en dosis única. De ser necesario, puede repetirse la dosis hasta que la tetania sea controlada.

Profilaxis de hipocalcemia: como parte de solución para nutrición parenteral total, en dosis individualizada.

Exanguíneo: transfusión neonatal, 100 mg (1 mL) administrado después de cada 100 mL de sangre con citrato.

Farmacocinética

En el medio gástrico, el carbonato de calcio libera calcio en función del pH, aproximadamente de un quinto a un tercio de la dosis de calcio administrada VO se absorbe en el intestino delgado, por medio de un mecanismo de transporte activo saturable, dependiente de metabolitos de la Vitamina D, del pH luminal, cantidad de proteínas en la dieta y de factores dietéticos, tales como el calcio ligado a fibra, filatos u oxalatos. La tasa de absorción del calcio, administrado en esta forma, es del 30% de la dosis ingerida. Penetra rápidamente al espacio extracelular y desde allí hasta los huesos donde se deposita como sales, principalmente hidroxapatita. *La UPP es moderada, aproximadamente 45% en plasma.* El calcio se elimina en el sudor y las secreciones digestivas. También se elimina en orina, dependiendo de filtración glomerular y de su tasa de reabsorción tubular. Pero la mayor parte se elimina por las heces (80%).

Precauciones

(1) Embarazo: no se ha realizado estudios adecuados que demuestren problemas, utilizar en caso de deficiencia de calcio. **(2) Lactancia:** en la dosis diaria recomendada no se han reportado problemas. **(3) Pediatría:** en la dosis diaria recomendada, no se han reportado problemas. Restringir el uso intravenoso por flebitis. **(4) Geriatría:** en la dosis diaria recomendada, no se han reportado problemas; si la absorción intestinal de calcio está disminuida, puede ser necesario suplemento de calcio; puede ocurrir un incremento transitorio de la presión arterial durante la administración IV. **(5) Insuficiencia renal:** en la forma crónica, riesgo de hipercalcemia. Evaluar niveles séricos de calcio y fósforo. **(6) Insuficiencia hepática:** considerar las repercusiones que

puede ocasionar la alteración en el metabolismo de la vitamina D. **(7) Deshidratación o desequilibrio electrolítico:** riesgo de hipercalcemia.

Contraindicaciones

Excepto en circunstancias especiales, debe evitarse su uso en hipercalcemia primaria o secundaria, hipercalciurea, litiasis renal cálcica o sarcoidosis. Durante la lactancia las mujeres secretan por la leche 210 mg de calcio/día. Por tanto, el uso de suplementos farmacológicos de calcio para asegurar la ingestión de las dosis recomendadas diarias de calcio (1 200 mg a 1 500 mg de calcio elemento) en mujeres en período de lactancia no está contraindicado, ya que previene la desmineralización ósea de la madre.

Reacciones adversas

Son más probables en caso de dosis muy por encima de la recomendada, en tratamiento prolongado, insuficiencia renal o síndrome leche - álcali y por administración IV rápida.

Frecuentes: VO: estreñimiento. IV: hipotensión, mareo, rubor y/o sensación de calor, arritmias cardíacas, náuseas o vómitos, eritema, dolor en la zona de administración, diaforesis.

Signos tempranos de hipercalcemia: estreñimiento severo, dolor de cabeza continuo, pérdida de apetito, sabor metálico, boca seca no habitual.

Raras: signos tardíos de hipercalcemia: confusión, presión arterial alta, aumento de la sensibilidad de los ojos o la piel, especialmente a pacientes sometidos a hemodiálisis, aumento de la sed, irritabilidad, depresión mental, dolor muscular u óseo, náuseas y vómitos, rash cutáneo o prurito, cantidad de orina inusualmente grande o elevada frecuencia de micción.

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Se considera como una situación hipercalcémica, una concentración sérica de calcio que sobrepase los 10,5 mg por 100 mL. El

aplazar la administración adicional de calcio, y cualquier otro medicamento que pueda producir hipercalcemia, normalmente resuelve la hipercalcemia leve en pacientes asintomáticos, cuando la función renal del paciente es adecuada.

Cuando las concentraciones séricas de calcio son mayores de 12 mg por 100 mL pueden precisarse medidas inmediatas tales como hidratar con cloruro de sódico al 0,9% inyectable IV y forzar la diuresis con furosemida o ácido etacrínico para aumentar rápidamente la excreción de calcio, como pilar de la terapia. Monitorizar las concentraciones séricas de potasio y magnesio, y comenzar pronto la reposición para evitar las complicaciones de la terapia. Monitorizar el ECG y usar posiblemente bloqueantes beta-adrenérgicos para proteger al corazón frente a arritmias graves. Posiblemente, incluir en el tratamiento hemodiálisis, calcitonina y corticosteroides. Determinar las concentraciones séricas de calcio a intervalos frecuentes para guiar los ajustes de la terapia.

Interacciones

Medicamentos

La biodisponibilidad oral de otros medicamentos puede variar con la administración concurrente de suplementos de calcio (especialmente carbonato de calcio), recomendándose no administrar ningún medicamento oral en el lapso de 1 a 2 horas.

Alcohol, cafeína, tabaco: pueden disminuir la absorción oral de calcio.

Anticonvulsivantes: disminuyen la absorción de fenitoína y calcio.

Antimicrobianos: disminuyen la absorción de fluorquinolonas, tetraciclinas.

Bicarbonato de sodio: posibilidad de causar el síndrome leche - álcali. También pueden precipitar si se mezcla en la misma solución IV.

Bifosfonatos: disminuye la absorción de etidronato. Esperar un intervalo de 2 horas.

Calcio antagonistas: puede disminuir su efecto principalmente del verapamilo.

Calcitonina: en osteoporosis o enfermedad de Paget del hueso, el uso recurrente de suplementos de calcio previene la hipocalcemia.

Corticosteroides sistémicos: absorción reducida.

Diuréticos tiazídicos; control regular de Calcio sérico: excreción reducida.

Estrógenos: incremento en la absorción de calcio.

Fluoruro de sodio: disminuye absorción de fluoruro y calcio.

Galio, nitrato: antagonizan efecto de nitrato de galio.

Glucósidos cardíacos IV: incremento del riesgo de arritmias con gluconato de calcio.

Hierro, sales orales: disminuye absorción de hierro, especialmente el carbonato de calcio.

Levotiroxina, bisfosfonatos, fluoruro sódico, fenitoína, fosfomicina, sales de Fe: reduce absorción, espaciar su administración de la toma del calcio.

Magnesio, sulfato parenteral: efecto neutralizado por gluconato de calcio. También pueden precipitar, si se mezclan en la misma solución IV.

Otros medicamentos que contienen calcio o magnesio: hipercalcemia o hipermagnesia, sobre todo si hay, además, insuficiencia renal.

Tiazidas: pueden causar hipercalcemia por excreción disminuida.

Tetraciclina oral: El calcio reduce su absorción, por lo que debe haber un intervalo mínimo de 3 horas entre la toma de ellos y el calcio.

Vitamina D: incremento absorción de calcio.

Alimentos

Alimentos ricos en ácido oxálico, ácido fítico y fósforo: absorción inhibida, distanciar la toma de calcio en 2 horas.

Con leche o derivados: pueden causar el síndrome leche-álcali.

Fibra: disminuye la absorción de calcio.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Con los valores fisiológicos, concentraciones séricas de fosfato pueden disminuir con el uso excesivo y prolongado.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15° y 30°C. Conservar en envases con cierre ajustado, a menos que el fabricante lo especifique de otra manera.

Información básica para el paciente

Evitar el consumo de bebidas alcohólicas, café y tabaco, porque disminuyen la absorción del calcio. En lo posible, se debe evitar en pacientes con cálculos renales o antecedentes de cálculos renales. De preferencia tomar 1 a 1,5 h después de alimentos, en 3 a 4 dosis, con vaso de agua (excepto en caso de insuficiencia renal). No deberá tomar otros medicamentos o suplementos dietéticos que contengan grandes cantidades de calcio, magnesio o vitamina D, a menos que su médico le indique lo contrario.

Advertencia complementaria

En caso de tratamiento prolongado, controlar regularmente la calcemia y la calciuria. Control periódico de calcemia y calciuria en pacientes que reciben dosis altas de vitamina D y *tratamiento* prolongado con suplementos de calcio, o en IR grave (hipocalcemia e hiperfosfatemia 2^a a IR crónica). Hemodializados que reciben suplementos de calcio precaución y ajustar concentración de calcio. Riesgo de síndrome de leche y alcalinos si se toma alta cantidad de calcio junto con alcalinos, absorbibles. Concomitancia con: tetraciclina oral y quinolonas (tomar 2 horas antes ó 6 horas después de ingesta de calcio); glucósidos cardíacos (aumento de toxicidad, controlar con ECG y calcemia). El calcio en estos pacientes puede aumentar la absorción de aluminio y disminuir la de magnesio. La hipoclorhidria o aclorhidria disminuyen la absorción de carbonato de calcio.

**CALCIO
GLUCONATO**

**R: NO SE
REPORTA**

Inyectable 10% (equivalente a 8,4 mg/mL Ca) / 10 mL

Indicaciones

(1) Tratamiento de hipocalcemia aguda. (2) Tratamiento de hiperpotasemia severa. (3) Tratamiento de hipermagnesemia. (4) Prevención de hipocalcemia, como parte de nutrición parenteral total o durante transfusiones masivas. (5) Paro cardio respiratorio. (6) Hipocalcemia Tetania Secundaria por falla renal. (7) Restaurador de electrolitos, cardiotónico, antihiperpotasémico y antihiper magnesémico.

Dosis

Adultos: *Antihipocalcémico o restaurador de electrolitos:* Intravenosa, 970 mg 4,72 mEq de ion calcio), administrada lentamente a una velocidad que no supere los 5 mL/min, repitiendo si es necesario hasta controlar la tetania.

Antihiperpotasémico: IV, de 1 a 2 g (de 4,95 a 9,8 mEq de ion calcio, respectivamente), administrada lentamente a una velocidad que no supere los 5 mL/min, titulando y ajustando la dosificación mediante monitorización constante de los cambios en el ECG durante la administración.

Antihiper magnesémico: IV, de 1 a 2 g (de 4,9 a 9,8 mEq de ion calcio), administrada a una velocidad que no supere los 5 mL/min.

Prescripción usual límite: 15 g (73,5 mEq de ion calcio)/d.

Niños: *Antihipocalcémico:* IV, 200 a 500 mg (de 0,98 a 2,4 mEq de ion calcio, respectivamente) como dosis única, administrada lentamente a una velocidad que no supere los 5 mL/min, repitiendo, si es necesario, hasta controlar la tetania.

Exanguinotransfusiones: en recién nacidos, IV 97 mg (0,472 mEq de ion calcio) administrada después de cada 100 mL de sangre citratada intercambiada.

Farmacocinética

Biodisponibilidad 100%.

Precauciones

Las sales parenterales de calcio se administran por inyección intravenosa lenta para evitar que una dosis de elevada concentración

de calcio alcance el corazón y origine síncope cardíaco. No exceder 0,7 - 1,8 mEq/minuto. (ver Calcio Oral).

Contraindicaciones

(Ver Calcio Oral)

Toxicidad digitalica: riesgo elevado de arritmias.

Disfunción cardíaca, fibrilación ventricular durante la reanimación cardíaca: riesgo aumentado de arritmias; sin embargo, el calcio puede incrementar la fuerza de la contracción miocárdica, hacer la fibrilación más grosera y ayudar en la desfibrilación eléctrica, especialmente con hiperpotasemia concomitante.

(Ver calcio oral).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que experimenta el paciente consciente, frecuentemente son el resultado de una velocidad de administración intravenosa de las sales de calcio demasiado rápida. Debe interrumpirse temporalmente la administración cuando aparecen lecturas anormales en el ECG o cuando el paciente se queja de malestar; la administración puede reanudarse cuando desaparezca la lectura anormal o el malestar. (Ver calcio oral).

Tratamiento de sobredosis y efectos adversos graves

Infiltración perivascular: el tratamiento puede incluir lo siguiente:

Interrumpir inmediatamente la administración IV. Infiltrar la zona con procaína al 1% e hialuronidasa, para reducir el venoespasmio y para diluir el calcio. Aplicar calor local.

Quando las concentraciones séricas son mayores de 12 mg/100 mL, hidratar con cloruro sódico al 0,9% solución IV y forzar la diuresis con furosemida o ácido etacrinico. Monitorizar las concentraciones séricas de potasio y magnesio y comenzar pronto la reposición para evitar las complicaciones de la terapia. Monitorizar el ECG y usar, posiblemente, bloqueantes B adrenérgicos para proteger al corazón frente a arritmias graves. (Ver calcio oral).

Interacciones

Medicamentos

Compuestos de calcio: evitar su administración.

Glucósidos cardiotónicos: produce sinergismo.

Tetraciclidas: se inactiva.

Sulfato de magnesio parenteral: el uso simultáneo con sales de calcio parenteral pueden neutralizar los efectos del sulfato magnésico parenteral además, el sulfato cálcico precipitará cuando se mezclen en la misma solución intravenosa una sal cálcica con sulfato magnésico.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Con los valores fisiológicos, las concentraciones séricas de fosfato pueden disminuir con el uso excesivo y prolongado.

(Ver calcio oral).

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C. Conservar en envases bien cerrados, a menos que el fabricante lo especifique de otra manera. Evitar la congelación. Solo debe administrarse soluciones transparentes. Si hay cristales pueden redisolverse calentando de 30 a 40°C.

Información básica para el paciente

Antes de la administración, el inyectable debe tomar la temperatura corporal, a menos que lo impida una situación de emergencia. Tras la inyección, el paciente debe permanecer recostado durante un corto periodo de tiempo para evitar el mareo.

Advertencia complementaria

La administración debe ser lenta, no mayor de 5 mL/min. Los carbonatos o bicarbonatos, fosfatos, sulfatos o tartratos precipitan al gluconato cálcico. El inyectable contiene 3,5 mg de sacarato cálcico tetrahidrato por mL, como estabilizante. No usar en embarazadas, a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

DIMENHIDRINATO R: B**Inyectable 10 mg/mL /5 mL****Tableta 50 mg****Indicaciones**

Para la prevención y tratamiento activo del mareo producido por movimiento, náuseas y vómitos postoperatorios, vértigo de Meniere, jaqueca y perturbaciones producidas por electrochoque y radioterapia. En las náuseas producidas por la administración de antibióticos y otras drogas.

Dosis

Adultos: 50 a 100 mg repitiendo c/4 h en caso necesario.

Máxima dosis diaria: 300 mg parenteral y 400 mg VO.

Niños: 6 años: 15 - 25 mg 2 - 3 v/d; 6 - 12 años: 25 - 50 mg, 2 - 3 v/d. Más de 12 años: 50 mg 2 - 3 v/d.

Dosis específicas postanestesia y postoperatorio: IM o IV 50 mg (diluir) 45 minutos antes de la operación y IM o IV 50 mg (diluir) inmediatamente después de la operación.

Farmacocinética

El dimenhidrinato tiene buena absorción luego de su administración oral, alcanza sus tasas plasmáticas máximas en 1 a 3 horas y su biodisponibilidad absoluta es del orden del 80% y más. Sufre metabolización hepática (aproximadamente el 50% es rápidamente metabolizado). La excreción urinaria del dimenhidrinato y sus metabolitos es del 50 - 75% y el resto

es eliminado por bilis y las heces. El t_{1/2} oscila entre 4 - 6 horas.

Precauciones

(1) **Embarazo:** estudios bien desarrollados con dimenhidrinato en humanos no se han realizado. Estudios en animales no mostraron que estos medicamentos causen efectos adversos en el feto. (2) **Lactancia:** por ser un antihistamínico de primera generación puede inhibir la lactancia, debido a sus acciones anticolinérgicas. Pequeñas cantidades de antihistamínicos se distribuyen en la leche materna; no se recomienda su uso en madres que están dando de lactar, debido al riesgo de producir efectos adversos, tales como excitación o irritabilidad inusual en niños. (3) **Pediatría:** no se recomienda su uso en infantes recién nacidos o prematuros, ya que este grupo etario presenta una gran susceptibilidad a los efectos adversos anticolinérgicos, tales como excitación del SNC así como una tendencia incrementada hacia las convulsiones. Una reacción paradójica caracterizada por un estado de hiperexcitabilidad puede ocurrir en niños que toman antihistamínicos. (4) **Geriatría:** en pacientes geriátricos a quienes se administra antihistamínicos pueden ser más propensos de ocurrir somnolencia, sedación, confusión e hipotensión. Una reacción paradójica, caracterizada por un estado de hiperexcitabilidad, puede ocurrir en pacientes geriátricos a los que se administra antihistamínicos. Los pacientes geriátricos son especialmente susceptibles a los efectos adversos anticolinérgicos de los antihistamínicos, tales

como sequedad de la boca y retención urinaria (especialmente en varones). Si estos efectos adversos ocurren y continúan o son severos, la medicación deberá probablemente discontinuarse. (5) **Sensibilidad cruzada y/o problemas relacionados:** pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a dimenhidrinato. (6) **Carcinogenicidad/Tumorigenicidad/Mutagenicidad:** estudios a largo plazo realizados en animales para evaluar el potencial carcinogénico, tumorigénico o mutagénico de muchos antihistamínicos no se han realizado. (7) **Odontológico:** el uso prolongado de antihistamínicos, incluyendo dimenhidrinato, puede disminuir o inhibir el flujo salival, contribuyendo así al desarrollo de caries, enfermedad periodontal, candidiasis oral y malestar del paciente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a dimenhidrinato. Obstrucción del cuello de la vejiga, hipertrofia prostática sintomática, predisposición a la retención urinaria: los efectos anticolinérgicos pueden precipitar o agravar la retención urinaria. Glaucoma de ángulo cerrado o predisposición al mismo: los efectos midriáticos anticolinérgicos, que resultan en un incremento de la presión intraocular, pueden precipitar un ataque de glaucoma de ángulo cerrado. Glaucoma de ángulo abierto: los efectos midriáticos anticolinérgicos pueden causar un ligero incremento en la presión intraocular; puede ser necesario un ajuste de la dosis en la terapia del glaucoma. Se recomienda precaución cuando se use dimenhidrinato, ya que su acción antiemética puede causar interferencia con el diagnóstico de apendicitis y enmascarar los signos de toxicidad por sobredosis de otras drogas.

Reacciones adversas

Poco frecuentes: anafilaxia (tos; dificultad para deglutir; vértigo; latidos cardíacos rápidos; urticaria; picazón; hinchazón de los párpados o alrededor de los ojos, cara, labios o lengua; respiración entrecortada; erupción cutánea; presión en el pecho; inusual cansancio

o debilidad; sibilancia); arritmias cardíacas/palpitaciones/taquicardia (pulso o latidos cardíacos rápidos, fuertes o irregulares); colestasis, hepatitis u otras anomalías de la función hepática (dolor abdominal o estomacal; escalofríos; heces color arcilla u orina oscura; diarrea; vértigo; fiebre; cefalea; picazón); convulsiones o ataques, edema (hinchazón). Mareo; reacción paradójica (pesadillas; inusual excitación, nerviosismo, agitación o irritabilidad); coordinación anormal (torpeza o inestabilidad).

Interacciones

Medicamentos

Alcohol u otros medicamentos depresores del SNC: el uso concomitante puede potenciar los efectos depresores del SNC, tanto de estos medicamentos como de los antihistamínicos; de igual manera, el uso concomitante con maprotilina o antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos o de estos medicamentos.

Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica: los efectos anticolinérgicos pueden potenciarse cuando estos medicamentos son usados concomitantemente con antihistamínicos; los pacientes deberán ser aconsejados de reportar inmediatamente la ocurrencia de problemas gastrointestinales debido, a que la terapia concomitante puede provocar íleo paralítico.

Apomorfina: la administración previa de dimenhidrinato puede disminuir la respuesta emética de la apomorfina en un tratamiento por envenenamiento.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), incluyendo furazolidona y procarbazona: el uso concomitante puede prolongar e intensificar el efecto anticolinérgico y depresor del SNC de los antihistamínicos; no se recomienda el uso concomitante.

Medicamentos ototóxicos: el uso concomitante puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad, tales como zumbidos, mareos o vértigo.

Otros medicamentos fotosensibilizantes: el uso concomitante puede causar efectos fotosensibilizantes adicionales.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Las siguientes pruebas de laboratorio pueden ser afectadas por el uso de dimenhidrinato:

a) Niveles de gonadotropina. b) Niveles plasmáticos de progesterona. c) Niveles urinarios de pregnandiól. d) Niveles plasmáticos de testosterona (en el hombre). e) Niveles plasmáticos de estrógeno (en la mujer). f) Niveles plasmáticos de cortisol. g) Prueba de tolerancia a la glucosa. h) Prueba de la metirapona.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Dado que no existe un antídoto específico, el tratamiento de la sobredosis deberá ser sintomático y de soporte. *Para disminuir la absorción:*

- Inducir a la emesis (se recomienda jarabe de ipecacuana); sin embargo, es necesario tener precaución contra la aspiración, especialmente en infantes y niños.
- Se recomienda lavado gástrico (solución isotónica o al 0,45% de cloruro de sodio), si el paciente es incapaz de vomitar dentro de las 3 horas de ingestión.

Para incrementar la eliminación:

- Los catárticos salinos (leche de magnesia) son algunas veces utilizados. Tratamiento específico:
- Vasopresores para tratar la hipotensión; sin embargo, la epinefrina no debe utilizarse debido a que podría disminuir aun más la presión arterial.
- Oxígeno y fluidos intravenosos.
- Se recomienda precaución contra el uso de estimulantes (agentes analépticos), debido a que ellos pueden causar convulsiones.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar el producto a temperatura ambiente. Proteger de la luz, calor y humedad. Mantener alejado de los niños.

Advertencia complementaria

Debe tenerse precaución cuando se manejen vehículos y maquinaria y se esté administrando el medicamento.

30.1 Urológicos

OXIBUTININA
CLORHIDRATO

R: B

Tableta 5mg

Indicaciones

(1) Agente antiespasmódico de acción sobre el tracto urinario. (2) Alivio de los síntomas de inestabilidad vesical en pacientes con vejiga neurogénica o reflejo vesical neurogénico (urgencia, frecuencia, sensación o incontinencia urinaria y disuria).

Dosis

Adultos: VO 5mg 2 - 3 v/d. La dosis máxima recomendada es 5 mg, 4 v/d. En caso de jara-be, se recomienda 1 cucharada de té (5 mg/5 mL) 2 a 3 v/d, con una dosis máxima de una cucharada de té 4 v/d.

Niños: Sobre 5 años: VO 5mg 2 v/d. La dosis máxima recomendada es 5mg 3 v/d. La dosis máxima recomendada es de 1 cucharada de té 3 v/d.

Farmacocinética

Rápidamente absorbido del TGI, con concentraciones pico dentro de la primera hora; la actividad antiespasmódica se presenta dentro de 0,5 a 1 hora y el pico máximo se observa de las 3 a 6 horas y una duración de 6 a 10 horas. En ratas, la oxibutinina ha sido detectada en el cerebro, pulmones, riñones e hígado, después de la administración oral. Algunos reportes indican que la oxibutinina es metabolizada en

el hígado y es excretada principalmente por la orina. Estudios sobre animales empleando oxibutinina radiomarcada indican que el fármaco experimenta una circulación enterohepática y es excretada en orina y heces.

Precauciones

(1) **Pediatría:** la seguridad y la eficacia de oxibutinina están demostradas en niños mayores de 5 años. Ya que no existe suficiente información clínica en niños menores a la edad antes mencionada, el fármaco no está recomendado en menores de 5 años. (2) **Geriatría:** los pacientes geriátricos pueden ser más sensibles a los efectos antimuscarínicos de oxibutinina, incluso pueden exacerbar los estados patológicos subyacentes en estos pacientes, por lo que la oxibutinina debe utilizarse con precaución. (3) **Colitis ulcerativa:** puede suprimir la motilidad intestinal al grado de producir íleo paralítico o agravar el megacolon tóxico, lo cual es una complicación grave de la enfermedad. (4) **Hipertiroidismo, cardiopatía isquémica, cardiopatía congestiva, arritmias cardíacas, hernia hiatal, taquicardia, hipertensión e hipertrofia prostática:** la oxibutinina puede empeorar los síntomas de estas patologías. (5) **Dental:** el uso prolongado de oxibutinina puede reducir o inhibir el flujo salival, contribuyendo de esta manera al desarrollo de caries, enfermedad periodontal y candidiasis oral.

Contraindicaciones

Glaucoma de ángulo cerrado no tratado, íleo mecánico o paralítico, atonía intestinal, me-

gacon tóxico o no tóxico, colitis ulcerativa, miastenia gravis, uropatías obstructivas, hipertrofia prostática, hipersensibilidad al fármaco. También está contraindicado en pacientes con estado cardiovascular inestable, producido por una hemorragia aguda. No se recomienda el uso de oxibutinina en menores de 5 años.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas durante su uso clínico, principalmente como consecuencia de su efecto anticolinérgico: palpitaciones, taquicardia, vasodilatación; isminución de la sudación, exantema; constipación, disminución de la motilidad intestinal, sequedad de boca, náusea y retención urinaria; astenia, vértigo, mareos, alucinaciones, insomnio, fatiga; ambliopía, disminución de la lagrimación, visión borrosa, midriasis; impotencia, supresión de la lactancia.

Interacciones

Medicamentos

Antimuscarínicos, especialmente la atropina y compuestos relacionados: el uso concurrente puede intensificar el efecto antimuscarínico de la oxibutinina.

Depresores del SNC: el uso concomitante con oxibutinina puede incrementar los efectos sedantes de cualquiera de estos fármacos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

La sintomatología puede ser similar a otros anticolinérgicos. Los síntomas pueden incluir signos de excitación del SNC (por ejemplo, irritabilidad, temblor, convulsiones, delirio, alucinaciones), alteraciones circulatorias, fiebre, náuseas, vómito, taquicardia, hipotensión o hipertensión, insuficiencia respiratoria, parálisis y coma. Tratamiento sintomático y de apoyo: mantener la respiración e inducir la emesis o realizar lavado gástrico (la emesis está contraindicada en estado precomatoso, convulsiones o estados psicóticos), puede administrarse carbón activado, como así

también catárticos. Puede considerarse la administración de fisostigmina para revertir los síntomas de intoxicación anticolinérgica. Tratar la temperatura elevada.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 30°C. Conservar en lugar seco.

Advertencia complementaria

Cuando se administra oxibutinina en condiciones de alta temperatura ambiental, puede haber un aumento de los efectos secundarios, por una disminución de la sudoración y la posibilidad de desarrollar fiebre. La diarrea puede ser el primer síntoma de una obstrucción intestinal incompleta, especialmente en aquellos pacientes con ileostomía o colostomía, se debe suspender la terapia y evaluar adecuadamente al paciente.

30.2 Medicamentos utilizados en hipertrofia benigna de próstata

TAMSULOSINA
CLORHIDRATO

R: B

Tableta 40 µg (0,4 mg)

Indicaciones

Tratamiento de los síntomas funcionales del tracto urinario inferior (STUI), asociados a hiperplasia prostática benigna (HPB).

Dosis

Adultos: Tratamiento sintomático del tracto urinario inferior: VO 40 µg/d puede ser tomado independiente de las comidas. La tableta debe ser deglutida entera, mientras no sea mordida o masticada, lo cual interfiere con la liberación prolongada de la sustancia activa.

Farmacocinética

Es absorbida desde el intestino de la dosis administrada, aproximadamente 57% se estima que va a ser absorbida. La absorción de tamsulosina no es afectada por la comida. Después de una dosis única de tamsulosina

en ayunas, los niveles plasmáticos de tamsulosina alcanzan su punto máximo en aproximadamente 6 horas. En estado de equilibrio, que se alcanza al día 4 de múltiples dosis, las concentraciones plasmáticas pico de tamsulosina se dan entre las 4 a 6 horas en el ayuno y después de comer. Las concentraciones pico en plasma se incrementan aproximadamente de 6 ng/mL después de la primera dosis hasta 11 ng/mL en estado de equilibrio. Como resultado de las características de liberación prolongada de la tableta de tamsulosina, la concentración de tamsulosina en plasma llegan al 40% de la concentración pico bajo ayuno y después de comer. La tamsulosina tiene un efecto de primer paso bajo y se metaboliza lentamente. Mucha tamsulosina está presente en plasma como metabolito activo y esta se metaboliza en el hígado. Ninguno de los metabolitos es más activo que el compuesto original. Tamsulosina y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina. La cantidad de sustancia activa excretada sin cambios, se estima cerca de 4 - 6% de la dosis, administrada como tamsulosina tableta 0,4mg. Después de una dosis única de tamsulosina tableta 0,4 mg en estado de equilibrio, la vida media de eliminación está entre 15 y 19 horas respectivamente.

Precauciones

(1) **Hipotensión:** como con otros bloqueadores 1, durante el tratamiento con tamsulosina tableta 0,4 mg, puede producirse en casos individuales un descenso en la presión arterial que, en raras ocasiones, puede provocar síncope. A los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) el paciente debe sentarse o acostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido. (2) **Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor de 10 mL/min):** ya que estos pacientes no han sido estudiados. (3) **Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña):** observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes con o previamente tratados con

tamsulosina. IFIS puede llevar a un incremento en las complicaciones de los procedimientos que se llevan a cabo durante la cirugía. La iniciación de la terapia con tamsulosina en pacientes que van a ser llevados a cirugía programada de cataratas, no se recomienda. Descontinuar tamsulosina 1 - 2 semanas antes de la cirugía de cataratas es considerado anecdótico, su ayuda; pero el beneficio y la duración de suspender la terapia previo a la cirugía de cataratas no ha sido establecido aún. Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y equipos de oftalmología deben considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con tamsulosina en orden de tomar las medidas apropiadas, para manejar el IFIS durante la cirugía. Es posible que un remanente de la tableta sea observado en las heces.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina o a alguno de sus excipientes, historia de hipotensión ortostática, insuficiencia hepática severa.

Reacciones adversas

Frecuentes: trastornos del sistema nervioso: mareo.

Poco frecuentes: cefalea; palpitaciones, hipotensión postural; rinitis; estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos; exantema, prurito, urticaria; alteraciones de la eyaculación.

Interacciones

Medicamentos

Atenolol, enalapril, nifedipino o teofilina: ninguna interacción se ha reportado cuando el clorhidrato de tamsulosina se da concomitantemente con estos fármacos.

Cimetidina: el uso concomitante con cimetidina ocasiona una elevación de los niveles plasmáticos de tamsulosina.

Diazepam, propranolol, triclorometiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, simvastatina y warfarina: in vitro, ninguno de estos fármacos cam-

bian la fracción libre de la tamsulosina en el suero humano. Tampoco la tamsulosina cambia la fracción libre del diazepam, propanolol, tricloremetazida y clormadinona. **Amitriptilina, salbutamol, glibenclamida y finasteride:** ninguna interacción a nivel del metabolismo hepático se ha visto durante los estudios in vitro con las enzimas microsomas hepáticas (representativas del sistema enzimático metabólico del citocromo P450 unido a drogas), incluyendo a la amitriptilina, salbutamol, glibenclamida y finasteride.

Diclofenaco y warfarina: pueden incrementar la tasa de eliminación de la tamsulosina.

Antagonistas α 1-adrenoceptores: el uso concurrente con otros antagonistas α 1-adrenoceptores puede conducir a efectos hipotensivos.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

En caso de hipotensión aguda luego de una sobredosis, el soporte cardiovascular se debería instalar. La presión arterial se puede restaurar y la frecuencia cardiaca regresaría a la normalidad echando al paciente. Si esto no sirve, se usaría expansores de volumen, y de ser necesario, se puede emplear vasopresores. La función renal debe monitorizarse y se debe de aplicar medidas de soporte. La diálisis es poco probable que sea útil porque la tamsulosina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. Medidas como la emesis puede ayudar a impedir la absorción. Cuando grandes cantidades se han ingerido, el lavado gástrico se puede aplicar y se puede administrar carbón activado y laxantes osmóticos como sulfato sódico.

Almacenamiento y estabilidad

Conservar en lugar fresco y seco.

Información básica para el paciente

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes que van a someterse a cirugía de cataratas.

Advertencia complementaria

Así como los demás antagonistas α -adrenoceptores, una reducción de la presión arterial

puede ocurrir en casos individuales durante el tratamiento con tamsulosina tableta 0,4 mg resultado del cual, en forma rara, puede ocurrir síncope. Al primer signo de hipotensión ortostática (mareos, debilidad), el paciente debería sentarse o echarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

FINASTERIDA

R: X

Tableta 5mg

Indicaciones

Tratamiento de la hiperplasia prostática benigna sintomática para mejorar los síntomas, reducir el riesgo de retención urinaria aguda y reducir el riesgo de la necesidad de cirugía, incluyendo la resección transuretral de la próstata y prostatectomía.

Dosis

Adultos: VO 5 mg/d, puede ser administrado con o sin los alimentos.

Farmacocinética

La biodisponibilidad promedio de finasterida a dosis de 5 mg es de 63%, basado en resultados del área bajo la curva relativa a la dosis de referencia intravenosa. La concentración plasmática máxima de finasterida es de 37 ng/mL (rango de 27 - 49 ng/mL) y se alcanza en 1 - 2 horas postadministración. La biodisponibilidad de la finasterida no es alterada por los alimentos. Aproximadamente el 90% de la finasterida circulante se une a la proteína plasmática. Existe una fase lenta de acumulación para la finasterida después de dosis múltiples. La concentración plasmática media después de una dosis de 5 mg es de 9,4 ng/mL después de un año de dosificación. La finasterida atraviesa la BHE, pero no parece distribuirse preferencialmente al líquido cefalorraquídeo. La finasterida es extensamente metabolizada en el hígado, primariamente vía citocromo P-450 subfamilia 3A4. Los dos metabolitos el t-butil monohidroxilado y el ácido monocarboxílico, poseen no más del 20% de la

actividad inhibitoria sobre la 5 α -reductasa. La depuración plasmática de la finasterida es de 165 mL/min y su vida media de eliminación en plasma es de 6 horas. Después de una dosis oral, el 39% fue excretado en la orina en forma de metabolitos; 57% fue excretado en las heces. El desarrollo y crecimiento de la próstata depende de la 5- α -dihidrotestosterona (DHT) un potente andrógeno. El tipo II 5- α -reductasa metaboliza a la testosterona a DHT en la próstata, hígado y piel.

Precauciones

(1) Alteraciones de la función hepática: debe tenerse precaución durante la administración de finasterida en pacientes con anomalías de la función hepática, ya que la finasterida es metabolizada extensamente en el hígado. **(2) Infección, cáncer de próstata, vejiga hipotónica u otras alteraciones neurogénicas:** antes de iniciar la terapia con finasterida, se debe realizar una evaluación apropiada para identificar cualquiera de las siguientes condiciones que pueden simular una hipertrofia prostática benigna: infección, cáncer de próstata, vejiga hipotónica u otras alteraciones neurogénicas. Cualquier incremento sostenido en los niveles del antígeno prostático específico durante la administración de finasterida debe ser evaluado cuidadosamente, incluyendo la consideración de que el paciente no cumple con la terapia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Embarazo: uso en mujeres cuando están embarazadas o cuando posiblemente están embarazadas (ver precauciones: embarazo y exposición a finasterida-riesgo para el feto de sexo masculino).

Reacciones adversas

Frecuentes: disminución del volumen de eyaculación, impotencia disminución del libido.

Poco frecuentes: trastornos de la eyaculación, crecimiento mamario, hipersensibilidad mamaria, trastornos del sistema inmune, erupción cutánea.

Raras: dolor testicular, reacciones de hipersensibilidad, incluido prurito, urticaria e hinchazón de los labios y la cara.

Interacciones

Medicamentos

No se observaron o identificaron interacciones de importancia con otras drogas. El finasteride parecería no afectar a las drogas que se unen al sistema enzimático de la citocromo P 450 y que son metabolizadas por el mismo. Los compuestos que han sido testeados en el hombre incluyeron: antipirina, digoxina, propranolol, teofilina y warfarina, no encontrándose alteraciones clínicamente significativas con las mismas.

Tratamiento en casos de sobredosis

Pacientes que han recibido una sola dosis de finasterida de 400 mg o dosis múltiples de 80 mg/d durante 3 meses no han presentado efectos adversos. Por lo anterior, no se requiere un tratamiento específico en caso de una sobredosificación.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar por debajo de 30°C. Proteger de la luz.

Advertencia complementaria

Las mujeres no deben manipular las tabletas trituradas o partidas de tamsulosina, si están embarazadas o si están posiblemente embarazadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization. Action Programme on Essential Drugs. Guide to good prescribing, A practical manual Geneva: WHO; 1994 Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_DAP_94.11.pdf
2. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>, acceso año 2005.
3. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>, acceso año 2005.
4. Joint Formulary Committee. *British National Formulary* Ed. 61. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2011.
5. Klasco RK (Ed): USP DI® Drug Information for the Healthcare Professional (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>, acceso año 2008.
6. Physicians' Desk Reference (electronic version), Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>, acceso año 2005.
7. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda, MD, USA; 2008.
8. Applied therapeutics: the clinical use of drugs, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
9. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Manual de Buenas Practicas de Almacenamiento de Productos Farmacéuticos y Afines. Resolución Ministerial N° 585-99-SA/DM.
10. Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS 2004. Disponible en: <http://mednet3.who.int/EMLib/wmf/Spanish/wmfSpDetails.asp>

11. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales. Lima; 2009.
12. Arias TD. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. Washington DC: OPS/OMS; 1999
13. World Health Organization. How to Develop a National Formulary Based on the WHO Model Formulary. A Practical Guide. Geneva, 2004. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.8.pdf
14. World Health Organization. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances (electronic version). Disponible en: <http://mednet.who.int>
15. World Health Organization. WHO Technical Report Series 933. The Selection and Use of Essential Medicines. Geneva, 2006.
16. GOODMAN. GILMAN. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edit. Mc Graw-Hill. 11ava ed. México 2006.
17. Isaza. Fundamentos de farmacología en terapéutica Edit. Mc Graw-Hill. 5ta Edición. México 2008.
18. KATZUNG, B. Farmacología básica y clínica. Edt. McGraw-Hill. 11ava edición. México 2010.
19. Page Curtis. Farmacología integrada. Publicación Harcourt Brace. España. 1998
20. USP 26. The United States Pharmacopeia 26. Printed in Canada. Prepared by the Council of experts and Published 1996 by the Board of Trustees. Ed. 2002 Official from January 2003. Vol. I, II, III.
21. Vademécum Médico del Perú de la Revista Médica. Edt. Pablo Grimberg. 1998.

**Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales
Lima - Perú / 2011**

Se terminó de imprimir en diciembre de 2011
en los talleres gráficos de SINCO editores
Jr. Huaraz 449 - Breña • Teléfono 433-5974
sincoeditores@yahoo.com



Organización Panamericana de la Salud



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud